EVELINDA TRINDADE

**Incorporação e avaliação de
novas tecnologias no
sistema de serviços de saúde brasileiro:
estudo de caso na área de cardiologia**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para a obtenção do
título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Medicina Preventiva
Orientadora: Hillegonda Maria Dutilh Novaes

SÃO PAULO
2006

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

© reprodução autorizada pelo autor

Trindade, Evelinda

Incorporação e avaliação de novas tecnologias no sistema de serviços de saúde brasileiro: estudo de caso na área de cardiologia / Evelinda Trindade. – São Paulo, 2006.

Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Medicina Preventiva.

Área de concentração: Medicina Preventiva.

Orientadora: Hillegonda Maria Dutilh Novaes.

Descritores: 1. Avaliação de tecnologia biomédica 2. Difusão de inovações
3. Tecnologia biomédica/economia 4. Tacrolimo 5. Transplante de coração/economia
6. Tomografia computadorizada por raios X 7. Tomógrafo computadorizado
8. Fibrilação atrial/cirurgia 9. Avaliação de resultados (Cuidados de saúde)/ economia
10. SUS (BR) 11. Brasil

USP/FM/SBD- 162/06

DEDICATÓRIAS

Ao Ministério da Saúde,

Dedico esta contribuição esperando que ela auxilie a construir a harmonia necessária para o desenvolvimento do SUS, sob sua orientação. Já somos vários músicos no Brasil, é possível executar sinfonias.

Ao povo do Brasil,

Dedico este trabalho em agradecimento pela cultura de consciência crítica e otimista que permite gerar o crescimento e o desenvolvimento íntegro do nosso sistema de saúde, bem como nosso aprimoramento pessoal e profissional.

ET

AGRADECIMENTOS

Aos entrevistados, pela sua dedicação e comprometimento com o sistema de saúde do Brasil gerando a matéria prima deste trabalho,

Ao InCor e Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, agradeço profundamente pelo espaço, recursos e estímulo,

A Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Preventiva, Programa de Pós-Graduação, meus sinceros agradecimentos pela acolhida, orientação, apoio e acompanhamento,

Aos colegas e amigos, que me auxiliaram, substituíram, revisaram este trabalho e encorajaram, possibilitando espaços de calma e afeto para esta concretização, meu reconhecimento e carinho, com a certeza de continuarmos a crescer juntos,

Um especial agradecimento ao Departamento de Informática do InCor, que não poupou esforços para nos instrumentar nesta construção para prestar contas ao público,

A minha família pelo carinho, pelo apoio e pela paciência demonstrada nas horas furtadas ao seu convívio.

ET

INCORPORAÇÃO E AVALIAÇÃO DE NOVAS TECNOLOGIAS NO SISTEMA DE SERVIÇOS DE SAÚDE BRASILEIRO: ESTUDO DE CASO NA ÁREA DE CARDIOLOGIA

SUMÁRIO

1. Introdução	1
1.1º.) A relação percebida entre a incorporação das tecnologias e os custos da assistência médica	1
1.2º.) Conceitos sobre tecnologias para a saúde	2
1.2.1. A tecnologia inovadora e a responsabilidade de parametrizar as diretrizes para seu uso	4
1.3º.) Fatores que influenciam a incorporação de novas tecnologias	6
1.3.1. Relações entre financiamento, acesso, resolutividade e outros mecanismos de controle de tecnologias na assistência à saúde	23
1.3.2. Tipos de financiamento de sistema de saúde e suas influências têm sobre a incorporação de tecnologias. Exemplos e discussão sobre o Sistema Único de Saúde do Brasil	24
1.3.3. A problemática sobre as novas tecnologias no Brasil	32
1.3.4. O enquadramento entre a economia da tecnologia e as influências das tecnologias sobre a saúde	34
1.4º.) A proposta das avaliações de tecnologias para a saúde	37
1.4.1. As metodologias de avaliação de novas tecnologias para a saúde e de pesquisa clínica em geral	38
1.4.2. Algumas experiências históricas internacionais sobre a avaliação de novas tecnologias para a saúde	41
1.4.3. Priorização de novas tecnologias	46
1.4.4. O contexto, elementos facilitadores ou de barreira ao desenvolvimento de ATS em EAS especializado, no Brasil	50
2. Justificativa da escolha de campo de estudo	52
2.1. Descrição do contexto e do campo de estudo	55
2.2. Natureza das atividades, produtos e processos no InCor	56
2.3. Representatividade do InCor na assistência	57
2.4. A influência das atividades de ensino no InCor	58
2.5. Atividades de pesquisa e desenvolvimento no InCor	59
3. Objetivos	61
3.1. Geral	61
3.2. Específicos	61
4. Materiais e métodos	62
3.1. Amostra	65
3.2. Estrutura da análise	67
5. Avaliação de Caso de Medicamento - Tacrolimus para casos de rejeição do Transplante Cardíaco	74
5.1. Introdução ao caso de avaliação de medicamento	74
5.2. Características do Problema: A condição e as Alternativas Terapêuticas	76
5.2.1. O problema clínico: a rejeição do coração transplantado	76
5.2.2. Diagnóstico preconizado para episódio de rejeição do coração transplantado	80

5.2.3. Tratamento preconizado para episódio de rejeição do coração transplantado	81
5.3. Qualidade de vida relatada por pacientes com rejeição ao coração transplantado e tratados com tacrolimus	85
5.4 A Tecnologia: Medicamento Tacrolimus	87
5.4.1. Justificativa e linha temporal no desenvolvimento tecnológico do Tacrolimus	87
5.4.2. Descrição do Tacrolimus	87
5.4.3. Eficácia descrita do tacrolimus como terapia de resgate em rejeições refratárias	88
5.4.4. Aspectos de segurança do tacrolimus	92
5.4.5 Conclusão e discussão sobre as evidências e fatos para a adoção do tacrolimus como resgate de rejeição refratária em transplantes cardíacos	94
5.5. Decisão de Incorporação do tacrolimus no InCor	96
5.5.1. Ações e percepções dos atores na decisão de incorporar o tacrolimus no InCor	96
5.5.2. As características da experiência profissional relevante e o nível de poder formal, ou informal, detido ou percebido, pelos atores envolvidos na estrutura organizacional	97
5.5.3. A percepção dos entrevistados a respeito do sistema de saúde	98
5.5.4. A percepção dos atores sobre as exigências do InCor para a incorporação de novas tecnologias	101
5.5.5. A percepção dos atores sobre os princípios e preceitos definidos no instrumento de entrevista (Anexo I) que regem a prática no sistema de saúde e no InCor	106
5.5.6. A percepção dos atores a respeito do conhecimento disponível sobre a tecnologia e a relação temporal entre estes conhecimentos e sua decisão de adoção do tacrolimus	117
5.5.7. Os fatores organizacionais que facilitaram, restringiram ou dificultaram a adoção do tacrolimus, como citados no Quadro 1. Fatores afetando a adoção de novas tecnologias da revisão da literatura, interações e sua discussão	121
5.6. Desdobramentos atuais e potenciais para a organização e o sistema de saúde	125
5.6.1. Utilização e custos observados no programa do InCor utilizando o tacrolimus	125
5.6.2. Descrição dos casos transplantados que foram convertidos ao tacrolimus	125
5.6.3. Metodologia de avaliação de custos hospitalares	127
5.6.4. Resultados sobre o uso de recursos na admissão – index e no seguimento pós-transplante	128
5.6.5. Contexto e reflexão sobre o possível impacto da incorporação da Tacrolimus no SUS	135
5.7. Discussão sobre a adoção do tacrolimus no InCor	138
6. Avaliação de Caso de Tecnologia Diagnóstica: Tomografia Computadorizada Multi-Detectores para o Diagnóstico da Doença Coronariana, Sensibilidade e Especificidade em pacientes Adultos	140
6.1. Introdução à avaliação do procedimento diagnóstico	140
6.2. Características do Problema: A condição e as Alternativas Terapêuticas	142
6.2.1. O problema clínico: a isquemia miocárdica por coronariopatia estenótica	142
6.2.2. Técnicas de diagnóstico preconizadas para a isquemia miocárdica	143
6.3. A Tecnologia: a AngioTomografia das Artérias Coronárias com Tomógrafo de Múltiplas Colunas de Detectores, ou Multi-Slices	144
6.3.1. O desenvolvimento tecnológico na tomografia computadorizada	144
6.3.2. Eficácia e vantagens da tomografia computadorizada	146
6.3.3. Segurança e desvantagens da tomografia computadorizada	152
6.3.4. Discussão sobre evidências e fatos relativos à angiotomocoronariografia	155
6.4. Decisão de Incorporação da AngioTomoCoronariografia no InCor	157

6.4.1. Ações e percepções dos atores na decisão de incorporar esta tecnologia no InCor	157
6.4.2. As características da experiência profissional relevante e o nível de poder formal, ou informal, detido ou percebido, pelos atores envolvidos na estrutura organizacional	157
6.4.3. A percepção dos entrevistados a respeito do sistema de saúde	159
6.4.4. A percepção dos atores sobre as exigências do InCor para a incorporação de novas tecnologias	160
6.4.5. A percepção dos atores sobre os princípios e preceitos definidos no instrumento de entrevista (Anexo I) que regem a prática no sistema de saúde e no InCor	162
6.4.6. A percepção dos atores a respeito do conhecimento disponível sobre a tecnologia e a relação temporal entre estes conhecimentos e sua decisão de adoção da angiotomocoronariografia	165
6.4.7. Os fatores organizacionais que facilitaram, restringiram ou dificultaram a adoção da angiotomocoronariografia, como citados no Quadro 1. Fatores afetando a adoção de novas tecnologias da revisão da literatura, interações e sua discussão	166
6.5. Desdobramentos atuais e potenciais para a organização e o sistema de saúde	168
6.5.1. Considerações econômicas sobre a tomografia computadorizada Multi-detectores	168
6.5.2. Utilização e custos observados no programa do InCor utilizando a angiotomocoronariografia	169
6.5.3. Contexto e reflexão sobre o possível impacto da incorporação da angiotomocoronariografia no SUS	174
6.6. Discussão sobre a adoção da angiotomocoronariografia	176
7. Avaliação de Procedimento Terapêutico: Tratamento cirúrgico de fibrilação atrial por ablação concomitante com cirurgia valvar mitral para pacientes com Fibrilação Atrial refratária ao tratamento medicamentoso	179
7.1 Introdução à avaliação do procedimento cirúrgico	179
7.2 Características do Problema: A condição e as Alternativas Terapêuticas	180
7.2.1. O problema clínico: Fibrilação atrial	180
7.2.2. Tratamento preconizado para a fibrilação atrial	181
7.3. Qualidade de vida relatada por estes pacientes	182
7.4. A Tecnologia: Procedimento Maze	182
7.4.1. Eficácia do procedimento maze	184
7.4.2. Segurança do procedimento maze	189
7.4.3. Discussão sobre evidências e fatos relativos à cirurgia maze	191
7.5. Decisão de Incorporação da Ablação Cirúrgica no InCor	192
7.5.1. Ações e percepções dos atores na decisão de incorporar esta tecnologia no InCor	195
7.5.2. As características da experiência profissional relevante e o nível de poder formal, ou informal, detido ou percebido, pelos atores envolvidos na estrutura organizacional	195
7.5.3. A percepção dos entrevistados a respeito do sistema de saúde	197
7.5.4. A percepção dos atores sobre as exigências do InCor para a incorporação de novas tecnologias	198
7.5.5. A percepção dos atores sobre os princípios e preceitos definidos no instrumento de entrevista (Anexo I) que regem a prática no sistema de saúde e no InCor	201

7.5.6. A percepção dos atores a respeito do conhecimento disponível sobre maze e a relação temporal entre estes conhecimentos e sua decisão de adoção da tecnologia	204
7.5.7. Os fatores organizacionais que facilitaram, restringiram ou dificultaram a adoção da ablação tipo maze, como citados no Quadro 1. Fatores afetando a adoção de novas tecnologias da revisão da literatura, interações e sua discussão	205
7.6. Desdobramentos atuais e potenciais para a organização e o sistema de saúde	210
7.6.1. Custos observados no programa do InCor utilizando maze	210
7.6.2. Contexto e reflexão sobre o possível impacto da incorporação da ablação cirúrgica no SUS	212
7.6.3. A participação das cirurgias cardíacas no InCor	213
7.6.4. Considerações finais sobre os resultados relativos à ablação cirúrgica, maze	214
8. Conclusões e discussão	216
Anexo I: Roteiro para entrevista gravada	222
Anexo II: Avaliação de Caso de Tecnologia Diagnóstica: Tomografia Computadorizada Multi-Detectores para o Diagnóstico da Doença Coronariana, Sensibilidade e Especificidade em pacientes Adultos	227
A) Estratégia de Busca de Estudos	227
B) Qualificação de evidências	227
Lista I: Bibliografia dos estudos qualificados	232
C) Metodologia de análise	234
D) Resultados	241
E) Discussão e Limitações	248
Anexo III: Ablação cirúrgica -	249
A) Estratégia de Busca de Estudos	249
B) Qualificação de evidências	249
Lista I: Bibliografia dos estudos qualificados	258
C) Metodologia de análise	262
D) Resultados	263
1º.) Análise principal: Cenário de base, geral, estudos controlados	263
2º.) Análise de sensibilidade: Cenário com todos estudos, probabilidade posterior de ocorrência de evento em cada grupo / braço de pacientes estudados	270
E) Discussão e Limitações	275
Bibliografia	276

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Modelo conceitual da difusão de inovações para os médicos	7
Figura 2. Uma representação dinâmica da cadeia da inovação	8
Figura 3: Aspectos da adoção de inovação no setor saúde	14
Figura 4. Desenho e evolução da estratégia em tecnologia	14
Figura 5. Comparação internacional – porcentagem do PIB dedicado ao setor saúde_1960 a 2000	26
Figura 6. Porcentagem dos gastos com a saúde que são públicos	28
Figura 7. Crescimento do gasto público com saúde por esfera do governo	30
Figura 8. Categorias de fundos como porcentagens do total de gastos com a saúde no Canadá, 1999	52
Figura 9. Curvas de sobrevida em transplantados do coração, observações no Registro Internacional	78
Figura 10. Frequência de uso de recursos por pacientes por ano e estrato de imunossupressão	130
Figura 11. Média relativa - recursos multi-profissionais por paciente/ ano	131
Figura 12. Frequência relativa de uso de Serviços de Apoio Diagnóstico e Terapêutico, SADT	132
Figura 13. Frequência relativa de custos de Serviços de Apoio Diagnóstico e Terapêutico, SADT	132
Figura 14. Taxas de falsos positivos e falsos negativos sintetizadas da literatura	147
Figura 15. Diferença de probabilidade de poder observar segmentos para avaliação na angiotomografia coronariana com base nos casos observáveis na coronariografia	148
Figura 16. Diferença de probabilidade de poder diagnosticar corretamente casos de estenose, sensibilidade da angiotomografia coronariana com base nos casos observáveis na coronariografia	148
Figura 17. Diferença de probabilidade de poder eliminar corretamente os casos sem doença, especificidade da angiotomografia coronariana com base nos casos observáveis na coronariografia invasiva	148
Figura 18. Diferença na probabilidade de poder prever corretamente os casos com doença, Valor Preditivo Positivo, VPP, da angiotomografia coronariana com base nos casos positivos observáveis na coronariografia invasiva	149
Figura 19. Diferença na probabilidade de poder prever corretamente os casos sem doença, Valor Preditivo Negativo, VPN, da angiotomografia coronariana com base nos casos negativos observáveis na coronariografia invasiva	149
Figura 20. Diferença na capacidade de distinguir os resultados corretamente, Acurácia da angiotomocoronariografia comparativamente a coronariografia convencional e invasiva	150
Figura 21. Relação entre sensibilidade e especificidade – tendência de operação – e aumento na sensibilidade com o aumento das colunas de detectores	150
Figura 22. Relação entre sensibilidade e especificidade com a prevalência de estenose	151
Figura 23. Tendência de operação na detecção de estenoses maiores que 50%	152
Figura 24. Impacto dos diferentes protocolos nas doses de radiação (A) e demais parâmetros	154
Figura 25. Diferenças de probabilidades de restaurar ritmo sinusal	188
Figura 26. Distribuição absoluta dos custos das admissões hospitalares para cirurgias valvares, utilizando próteses biológicas ou mecânicas, no InCor, durante o ano de 2004	212
Figura 27: Valor da produção do InCor relativa ao total do Brasil: 2000 a 2004	212
Figura 28: Frequência e tendência das cirurgias valvares no Brasil: 2000 a 2004	213
Figura 29: Total da produção InCor relativamente ao número total de AIHs realizadas na cidade de São Paulo	213
Figura 30: Frequência anual, etiologia e média de permanência das cirurgias valvares no	214

InCor	
Figura 31. Distribuição dos resultados de um teste diagnóstico	234
Figura 32. Impacto da regra de nível crítico (cutoff) sobre a distribuição dos resultados de um teste diagnóstico	236
Figura 33. Diferença de Probabilidade de poder observar segmentos para avaliação na angio-tomografia coronariana com base nos casos observáveis na coronariografia invasiva	242
Figura 34. Diferença na probabilidade de poder diagnosticar corretamente casos de estenose, sensibilidade da angiotomografia coronariana com base nos casos observáveis na coronariografia invasiva	243
Figura 35. Diferença na probabilidade de poder eliminar corretamente os casos sem doença, especificidade da angiotomografia coronariana com base nos casos observáveis na coronariografia invasiva	244
Figura 36. Diferença na probabilidade de poder prever corretamente os casos com doença, Valor Preditivo Positivo, VPP, da angiotomografia coronariana com base nos casos positivos observáveis na coronariografia invasiva	245
Figura 37. Diferença na probabilidade de poder prever corretamente os casos sem doença, Valor Preditivo Negativo, VPN, da angiotomografia coronariana com base nos casos negativos observáveis na coronariografia invasiva	246
Figura 38. Diferença na capacidade de distinguir os resultados corretamente, acurácia da angiotomocoronariografia comparativamente a coronariografia convencional e invasiva.	247
Figura 39. Curva teórica de síntese das operações baseada nas observações dos estudos qualificados	248
Figura 40. Diferença de Probabilidade de observar pacientes no último seguimento, completers	264
Figura 41. Diferença na probabilidade de restaurar ritmo sinusal ao término do seguimento	265
Figura 42. Diferença de probabilidade de Mortalidade total [seguimento]	266
Figura 43. Diferença de probabilidade de ocorrência de sangramento peri-operatório post maze	267
Figura 44. Eficácia em diminuir a ocorrência de acidentes vasculares cerebrais ou evento embólico transitório no período peri-operatório	268
Figura 45. Diferença de Probabilidade de requerer marcapasso	269
Figura 46. Efetividade em restaurar o ritmo sinusal observada na análise como um braço, Probabilidade de restaurar ritmo sinusal nos controles	270
Figura 47. Efetividade em restaurar o ritmo sinusal observada na análise como um braço, Probabilidade de restaurar ritmo sinusal nos pacientes com intervenção utilizando micro-ondas	270
Figura 48. Efetividade em restaurar o ritmo sinusal observada na análise como um braço, Probabilidade de restaurar ritmo sinusal nos pacientes com intervenção utilizando radio-frequência	271
Figura 49. Efetividade em reduzir a dependência de medicamentos antiarrítmicos	272
Figura 50. Probabilidade de necessidade de medicamentos antiarrítmicos nos controles apenas com cirurgia valvar	273

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resumo das publicações do estudo pioneiro de uso de tacrolimus em transplante cardíaco na Universidade de Pittsburgh	89
Tabela 2. Resumo publicações por demais grupos, estudos de resgate de episódios de rejeição mediante conversão ao tacrolimus	90
Tabela 3. Resumo – sobrevida sem rejeição pós-conversão ao tacrolimus	91
Tabela 4. Distribuição dos grupos de idade e gênero da população transplantada no InCor, 2000 a 2005	125
Tabela 5. Distribuição dos grupos de idade e gênero segundo categorias de cardiomiopatias nos pacientes transplantados entre 2000 a 2005, no InCor	126
Tabela 6. Resumo das admissões cirúrgicas observáveis no SI3 em transplantados entre 2003 e 2005	129
Tabela 7. Distribuição do número de admissões e de dias de permanência do programa por ano de transplante e ano de seguimento, observáveis no SI3	129
Tabela 8. Média absoluta de uso de recursos por paciente por ano, CSA e TAC	131
Tabela 9. Média de uso de recursos multi-profissionais por paciente por ano, CSA e TAC	131
Tabela 10. Frequência Anual de uso de Serviços de Apoio Diagnósticos e Terapêuticos	132
Tabela 11. Média de custos anuais por tipo de SADT por ano e de imunossupressão de base	133
Tabela 12. Número de pacientes acima ou abaixo da média de uso de antibióticos do grupo específico e diferença da média de custo de seu grupo	133
Tabela 13. Procedimentos FAEC Cardiologia/SUS – custos dos imunossupressores	137
Tabela 14. Casos relatados na literatura re-convertidos à ciclosporina em pacientes tratados com tacrolimus por eventos adversos intoleráveis	139
Tabela 15. Resumo da literatura e de cálculos sobre parâmetros de desempenho da angiotomocoronariografia	172
Tabela 16. Simulação de estratégias para diagnóstico de estenose coronariana	173
Tabela 17. Simulação de número de casos segundo parâmetros da literatura	175
Tabela 18. Simulação de resultados segundo estratégia para diagnóstico de estenose coronariana	175
Tabela 19. Comparação da ocorrência de complicações durante o seguimento	194
Tabela 20. Custos médios, $\pm$ intervalo com 95% de confiança, das categorias de recursos utilizados e total por admissão	212
Tabela 21. Resultados segundo fatores afetando a adoção de novas tecnologias	217
Tabela 22: Critérios de inclusão de pacientes nos estudos individuais:	227
Tabela 23: Desenho dos estudos individuais por grupos de pesquisa	229
Tabela 24: Desenho dos estudos por tipo de intervenções estudadas	231
Tabela 25: Principais variáveis de mensuração de resultados de eficácia e segurança	232
Tabela 26. Resumo dos cálculos dos parâmetros de desempenho de tecnologias diagnósticas	234
Tabela 27. resumo da incorporação da incerteza nos cálculos dos parâmetros de desempenho de tecnologias diagnósticas	237
Tabela 28. Análise descritiva, classificação dos segmentos arteriais e estimativa das Taxas de Falsos Positivos e Negativos nos estudos qualificados	241
Tabela 29: Critérios de inclusão de pacientes nos estudos individuais	249
Tabela 30: Desenho dos estudos individuais por grupos de pesquisa	252
Tabela 31: Desenho dos estudos por tipo de intervenções estudadas	255
Tabela 32. Diferença de probabilidade de observar pacientes completar o seguimento	262
Tabela 33. Diferença na probabilidade de restaurar ritmo sinusal	265
Tabela 34. Diferença na probabilidade de mortalidade total durante o seguimento	266
Tabela 35. Diferença na probabilidade de ocorrência de sangramento peri-operatório post maze	267
Tabela 36. Uso de medicamentos antiarrítmicos e anticoagulantes	273

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Fatores que afetam a adoção de novas tecnologias	9
Quadro 2: Estereótipos de perfil de clientes segundo a teoria de marketing	14
Quadro 3. Resumo das tendências observadas entre 2000 e 2004 – SUS	53
Quadro 4. Definição de problema quase-estruturado (Matus, 1993)	63
Quadro 5. Definição de situação e momento (Matus, 1993)	63
Quadro 6. Modelos, elementos e estratégias de Processo Decisório	64
Quadro 7. Princípios legais = Quadro A do Questionário	70
Quadro 8. Atributos de um sistema = Quadro B do Questionário	71
Quadro 9. Metáforas, mecanismos e aspectos para a análise de discurso sobre decisões	72
Quadro 8. Resumo de causas de óbito nos transplante cardíacos, observações no Registro Internacional	77
Quadro 10. Classificação e definições dos sub-tipos de episódios de rejeição	79
Quadro 11. Classificação da rejeição celular	80
Quadro 12. Métodos para diagnóstico da rejeição	81
Quadro 13. Tratamento preconizado	82
Quadro 14. Resumo dos mecanismos imunológicos que levam à rejeição e locais de ação dos imunossuppressores	83
Quadro 15. Estratégias adicionais de indução à tolerância imunológica	84
Quadro 16: Principais variáveis de mensuração de resultados de eficácia e segurança	257

RESUMO

Introdução: Amplo debate tem associado a incorporação de novas tecnologias para a saúde com os custos crescentes dos sistemas de saúde. Face às dúvidas “*se as novas tecnologias são parte do problema, parte da solução ou as duas coisas*” relativamente à saúde da população e do sistema de saúde, este estudo de caso analisa a incorporação de três inovações no Instituto do Coração, InCor-HC/FMUSP, visando elaborar quais fatores influenciaram a decisão de adoção e exemplificar as metodologias de avaliação de novo medicamento, de procedimento diagnóstico e intervenção cirúrgica. A avaliação das tecnologias para a saúde, ATS, pode auxiliar a constituir algumas propostas de respostas.

Metodologia: estudo qualitativo empírico em caso retrospectivo de incorporação de três inovações para assistência de alta complexidade em cardiologia. As metodologias utilizadas consistiram em entrevistas aos tomadores de decisão, revisões sistemáticas da literatura relevante, descritiva ou meta-analítica, e análise de impacto econômico hospitalar.

Resultados: O padrão do InCor para a incorporação das inovações funciona como um sistema social criativo, sob uma estratégia prática pluralista, ou seja, utilizam as pesquisas, aprovadas pela Comissão de Ética e Pesquisa do InCor e do HC, que se sucederam e que sucedem em incrementos, verificando e ajustando as informações segundo os resultados obtidos para desenhar novas pesquisas. Os atores construíram conhecimentos e negociaram protocolos de pesquisa, promoveram a capacitação de super-especialistas técnicos, transferindo práticas internacionais e gerando conhecimentos adaptados à realidade do Brasil.

- A avaliação do medicamento *tacrolimus* demonstra que se poderia resgatar uma média de 75% das rejeições refratárias às terapias convencionais, proporcionando um custo hospitalar de R\$ R\$ 102,99 por dia de sobrevida nos 8 adultos e R\$ 137,53 nas 13 crianças observadas, comparativamente à R\$ 229,00 e R\$ 260,00, com ciclosporina, respectivamente. Assim, se evitaria 37% da mortalidade associada à episódios de rejeição nos pacientes com transplante cardíaco e, mesmo no único óbito, o custo hospitalar por dia de sobrevida foi de metade que o custo dos períodos observados nos 32 pacientes sob ciclosporina que foram a óbito.
- O diagnóstico por angiotomocoronariografia em pacientes com angina atípica e risco moderado permitiria orientar o manejo de até dois terços destes casos evitando-se coronariografias invasivas. Isto permitiria aumentar a resolutividade do Departamento de Hemodinâmica de 25% para mais 20% dos casos assim estudados, com economias para o InCor, aumento do acesso e resolutividade, podendo evitar até 2.000 mortes, e com o acréscimo estimado de <10% do valor destas 14% mais angioplastias e 6% mais revascularizações cirúrgicas para o SUS.
- A ablação cirúrgica tem o potencial de curar >10% das fibrilações atriais refratárias a medicamentos em pacientes com indicação de cirurgia aberta para correção de problemas cardíacos estruturais, evitando morbidade e mortalidade em até 1.000 pacientes por ano, se houver suposição que esta seja utilizada apenas com as cirurgias valvares no âmbito do SUS.

Conclusões e discussão: As novas tecnologias estudadas proporcionam benefícios à saúde, mas ainda possuem variados graus de incerteza sobre aspectos de segurança e sobre seu potencial de impacto econômico para os programas assistenciais para o InCor e para o SUS.

O InCor e os demais hospitais universitários possuem alta capacidade técnica instalada, onde a estruturação de pesquisas facilita e permite a incorporação de inovações de alta complexidade, sem contudo haver planejamento econômico para os programas de assistência à saúde. O isolamento destes atores, em relação às instâncias gestoras do SUS, permite construções sob visões parciais e imediatistas, permite desenvolvimento de interesses externos e diversos, e, por outro lado, pressiona de maneira desordenada a organização e o sistema de saúde. A integração da capacidade profissional, instalada nos hospitais universitários, dentro do circuito de planejamento de médio e longo prazo para o SUS, avaliando as tecnologias inovadoras comparativamente às estabelecidas para a saúde, com base na epidemiologia local observada, pode permitir uma atualização planejada e contínua dos serviços de saúde, construída sobre bases sólidas de conhecimento científico adaptado à nossa realidade e com o responsável equilíbrio orçamentário.

SUMMARY

Introduction: There is an ongoing international debate associating the increasing health care costs with adoption of new health technologies. To aid to ascertain whether *new health technologies are part of the problem, part of the solution or both* in relation to the health of the population and of the health care system, this case study analyses retrospectively three recent decisions to adopt innovations at the Heart Institute, InCor-HC/FMUSP. In order to provide examples of the application of methods for health technologies assessment, the InCor Board of Directors indicated one innovative drug, a new diagnostic procedure and a recent surgery.

Methods: Qualitative, retrospective field evaluation of the three decisions for the highest complexity of care in cardiology. Decision-makers survey, systematic reviews (descriptive or meta-analytic) and hospital economic impact analysis were the methodologies applied to this case.

Results: A pattern of new technologies incorporation through incremental research, a strategic and pluralist practice emerged within a creative social system.

Approved by the InCor and HC Research Ethics Boards and based on previous research results, successive investigations verified and adjusted the informations and generated additional research. Thus, the decision-makers do build knowledge, negotiate research protocols, promote very technical specialists formation and transfer international practice, inter- and up-grading it to the Brazilian reality.

Evaluation of these three innovative technologies results are:

- The drug *tacrolimus* may rescue and resolve an average of 75% of the episodes of rejection refractory to conventional medications. The average hospital cost observed (since conversion from CSA, censored at March the 30th, 2006) was of US\$45 or R\$102.⁹⁹ per day of survival in 8 adults and of US\$61 or R\$137.⁵³ for the 13 children (<18 years of age), compared with R\$ 229.⁰⁰ and R\$ 260.⁰⁰, respectively, in those who remained under cyclosporine treatment. Thus, it could prevent 37% rejection related mortality and bring some economy (even in the single child death observed, the hospital cost per day until death was the half of the cost observed for the 32 cyclosporine treated).
- The tomoangiocoronariography diagnosis for patients presenting atypical angina and moderate to low risk of stenosis may orient and modify up to 66% clinical decisions preventing requirement of an invasive procedure. This would increase 20% to the Haemodynamic Department 25% resolutivity, may prevent up to 2000 deaths with an estimated additional 10% of the costs of 14% more angioplasties and 6% increase in surgical coronary bypasses for the health care system.
- Surgical ablation has the potential to cure more than 10% of medications refractory atrial fibrillation in patients undergoing open heart surgery for structural corrections. Supposing it is restricted only to the group of patients undergoing valve surgery in the health care system, it could prevent morbidity and mortality for up to 1000 patients.

Conclusions and discussion: The new technologies evaluated bring benefits to the health of the patients. Safety concerns and economic impact for the InCor and for the health care system assistance programs require further investigation.

InCor and the other university hospitals have enhanced technical capacity installed. The structured research facilitates and allows incorporation of highly complex innovations without planning future programs for care.

The isolation of these decision makers from the health care system decision planners allows partial views and immediacies. Such a distance facilitates development of external and diverse interests. These facts, consequently, pressures on the organization and the health care system. The integration of the university hospitals installed professional capacities, within an average and long term health care system plans, making evaluations of the innovative health technologies in comparison with the established ones based on local epidemiology, may permit a planned and continuous actualization of the health services on solid scientific basis adapted to the Brazilian reality and with a responsible financial balance.

1. Introdução

Ampla discussão tem envolvido a incorporação de novas tecnologias para a saúde com os custos crescentes dos sistemas de saúde.

A discussão sobre este debate, apoiada na revisão da literatura publicada sobre o assunto e experiência pessoal de uma década de desenvolvimento de programas de avaliação de tecnologias no sistema de saúde canadense, está organizada em quatro capítulos:

- 1º.) a relação entre a incorporação das tecnologias e os custos da assistência médica
- 2º.) a descrição dos conceitos sobre tecnologia para a saúde, e tecnologias inovadoras;
- 3º.) os elementos e os fatores que influenciam sua incorporação incluindo o financiamento destas no âmbito do sistema de saúde; e,
- 4º.) os aspectos da possível contribuição de ATS.

1.1º.) A relação percebida entre a incorporação das tecnologias e os custos da assistência médica

A dinâmica de incorporação de inovação tecnológica no setor saúde tem sido considerada como uma das razões para o crescimento dos gastos do setor^{1,2}. Apesar do debate, internacionalmente, haver-se centrado principalmente nos medicamentos de alto custo, é verdade que um hospital moderno típico consome pesados investimentos na compra de equipamentos médicos, sofisticados e caros. Além disto, o alto volume de artigos e insumos que são consumidos nos programas para fazer a produção com estas tecnologias, requerem muitas vezes mais recursos que estes investimentos iniciais. Estima-se que o investimento inicial em “máquina” seja inferior a 10% do valor do programa anual de sua utilização.

Alguns autores, nos Estados Unidos, consideram que a escalada de 10%, em 1980³, para 15% do PIB dos custos anuais para o financiamento da saúde esteja efetivamente associada com a crescente incorporação de novas tecnologias⁴. Entretanto, a política de desenvolvimento científico e tecnológico dos Estados Unidos incentivou, com subsídios financeiros substanciais, a produção das mais variadas tecnologias “intermediárias”. Com a liderança de 45% da indústria mundial de tecnologias para a saúde, observa-se, de fato, pressão sobre seu próprio sistema de saúde, resultando na maior concentração de equipamentos e profissionais treinados por número de habitantes.

Em contra-partida, em estudo sobre o sistema de inovação do setor saúde, encomendado pela Federação das Sociedades Brasileiras de Biologia Experimental, FeSBE⁵, os autores citam Rosenberg⁶, 1976, lembrando as limitações na oferta de inovações durante seu desenvolvimento técnico. Por isto, consideram que essa associação direta entre progresso tecnológico e altos gastos deve ser avaliada com mais cautela. Citam⁵ também as dúvidas apresentadas em um relatório da OCDE⁷ “*se as novas tecnologias são parte do problema, parte da solução ou as duas coisas*” relativamente à saúde da população e do sistema de saúde.

Adicionalmente, na mesma medida que estes avanços são desenvolvidos e comercializados, a preponderância dos Estados Unidos e do Japão no setor industrial de produção de tecnologias para a saúde também lhes permite determinar níveis de exigências e influenciar os preços para os países importadores como o Brasil.

1.2º.) Conceitos sobre tecnologias para a saúde

Em seu contexto mais amplo, as tecnologias para a saúde podem ser consideradas a aplicação prática de conhecimentos^{8,9,10,11,12}. Por isto, segundo sua

natureza material^{11,13}, incluem máquinas ou aparelhos, procedimentos clínicos e cirúrgicos, fármacos e sistemas para prover cuidados à saúde. Nestes sistemas, encontram-se inclusos não apenas os elementos materiais, mas todos os seus processos e elementos humanos realizando procedimentos de prevenção, assistência ou reabilitação, bem como o saber fazer destes recursos humanos. Na definição de serviços e produtos para a saúde, a legislação sanitária¹⁴ do Brasil padronizou como produtos os medicamentos, equipamentos, artigos e produtos para diagnóstico “*in vitro*”.

Estas tecnologias, que se organizam em pequenos ou grandes grupos e nas mais variadas combinações, constituem a base dos programas de assistência à saúde. Estes programas, bem como as tecnologias *per se* ou nestes inclusas, se classificam segundo sua finalidade^{15,11,12}: 1) preventiva, 2) diagnóstica, 3) terapêutica, 4) de reabilitação ou 5) paliativa, com intersecções múltiplas entre estas categorias. Segundo o grau de instrumentação^{a 8, 16} dos programas nos quais as variadas tecnologias são utilizadas ou a complexidade da própria tecnologia, houve uma classificação internacional em graus crescentes de intensidade tecnológica^{17,18}. Esta classificação foi consagrada pelo Ministério da Saúde do Brasil como 1) baixa, 2) média e 3) alta complexidade. Além disto, existe a sua classificação sob a perspectiva do estágio de seu desenvolvimento¹⁹: 1) futura, 2) experimental, 3) estabelecida ou 4) obsoleta. Esta última classificação alcança cada vez maior significado para o sistema de saúde, pois se acrescentam rápidas mudanças às tecnologias, ou evolução, tornando as tecnologias verdadeiros alvos móveis para avaliação em alguns setores do conhecimento.

^a Instrumentação compreende o requerimento de espaços físicos determinados, produtos específicos e recursos humanos com treinamento especializado.

Nas últimas décadas, a assistência à saúde vem se tornando progressivamente mais dependente desta instrumentação^{8,20} de produtos. As rápidas mudanças nestas tecnologias utilizadas para prover a prevenção, assistência ou reabilitação à saúde, apesar de trazer inegáveis benefícios à longevidade e qualidade de vida da população assistida, também trouxeram novos desafios e problemas²¹ como controvérsias sobre efeitos, questionamentos sobre segurança e o aumento dos custos do sistema de saúde.

1.2.1. A tecnologia inovadora e a responsabilidade de parametrizar as diretrizes para seu uso

Em teoria, a validade dos conhecimentos científicos de referência, as evidências, definem uma tecnologia como experimental, inovadora, estabelecida ou obsoleta¹⁹. Na prática, freqüentemente, estas categorias não podem ser tão claramente identificadas e interesses podem pressionar variando suas definições.

Sob o ponto de vista da sociedade, no entanto, estas definições têm implicações concretas. Quando se trata de produtos para a saúde, a autoridade sanitária, que as regula, tem, por lei, a obrigação de exigir os Requisitos Essenciais, mínimos, de Eficácia e Segurança²². Estes requisitos compreendem estudos clínicos de fase III, experiências incluindo pelo menos algumas centenas de pacientes-alvo, para a indicação submetida para registro, e observação não inferior ao período de relevância clínica. Associados aos requerimentos legais de provas de Boas Práticas de Fabricação²³, estes requisitos regulam todos aspectos mínimos de qualificação e controle de qualidade para que uma tecnologia experimental (fase III) possa aceder ao estágio de passar a ser inovadora (fase IV ou livre comércio). Uma vez comercializada, começa a difusão do uso da tecnologia, que permitirá, ou não,

confirmar seu reconhecimento como tecnologia estabelecida, efetiva e segura, sob condições de uso na rotina. Com o crédito que a transforma em uma tecnologia estabelecida, no mundo ideal, esta deveria ocupar o lugar de uma outra tecnologia, que passaria a ser considerada obsoleta. Na prática, no entanto, observam-se dois desenvolvimentos diferenciados: uma fase de transição prolongada, onde ambas tecnologias são ditas complementares, ou a expansão de áreas de intervenção, onde ambas tecnologias coexistem e podem se perpetuar.

No Brasil, a regulação sobre os Requisitos Essenciais, mínimos, de Eficácia e Segurança²² e sobre Boas Práticas de Fabricação²³ já está sendo harmonizada internacionalmente, como membro do Mercosul

(- “A constituição do Mercosul deverá passar pela integração das medidas, normas e regulamentos de saúde pública, que deverão ser homogeneizados da mesma maneira que as tarifas aduaneiras e a legislação comercial”.²⁴)

e na *Global Harmonization Task Force, GHTF*. Nesta última, o Brasil²⁵ é um país observador que participa ativamente²⁶.

Embora existam princípios e exigências comuns nas legislações dos países, sob o ponto de vista da sociedade local, uma tecnologia para a saúde é caracterizada segundo seu estágio regulatório. Segundo a lei brasileira, portanto, todas as tecnologias para a saúde que ainda não têm registro para livre comércio no Brasil, são inovadoras para a nossa população e devem ser avaliadas. Além disto, o início de sua utilização na rotina dos serviços de saúde do Brasil, constitui-se em período de descoberta de sua interação real com as variáveis locais.

Uma outra definição de tecnologia inovadora pode ser percebida sob o ponto de vista da indústria. Denominada em inglês *breakthroughs*²⁷, algumas tecnologias apresentam propostas totalmente novas. Na área da saúde, estas propostas de

soluções para problemas antes insolúveis, por vezes, podem representar avanços maiores e agregam alto valor. No entanto, na área da saúde, estas criações realmente novas permanecem em número inferior à dezena, a cada ano.

Quando se trata de tecnologias constituídas de processos, serviços, programas ou procedimentos para a saúde, a inovação, geralmente, é caracterizada segundo o nível de conhecimentos disponíveis e a experiência com a população-alvo. Embora não existam mecanismos formais de permissão, ou registro, as Sociedades e Conselhos Profissionais, tem a responsabilidade de pronunciarem diretivas aos seus membros, sobre os estágios de desenvolvimento e práticas recomendadas para a utilização destas tecnologias²⁸.

Todas as tecnologias, que ainda não são consideradas estabelecidas, são, portanto, novas. Estas são candidatas à avaliação de algum aspecto novo, pelo menos a respeito de seus efeitos e segurança para a população-alvo local. Os conhecimentos assim gerados servem para parametrizar as diretivas à sociedade.

Além disto, é desejável que se conheça os custos dos programas, desde a utilização inicial (regularmente durante as pesquisas), nos quais estes produtos e serviços se inserem, interagem ou requerem como suporte. Uma avaliação inicial permite também estabelecer se novos conhecimentos são requeridos para a incorporação efetiva e otimizada do investimento.

1.3º.) Fatores que influenciam a incorporação de novas tecnologias

A incorporação de tecnologias no setor saúde pode ser determinada por uma ampla gama de fatores, algumas determinadas pela natureza da própria tecnologia ou

do problema relevante e outras pelas ações e interesses dos diversos grupos envolvidos.

Este tema e estratégias têm despertado muito interesse e foram amplamente revisados na literatura sobre difusão de inovações²⁹, também referidos sob a terminologia *knowledge utilization*, *technology transfer* ou *bridging the research/practice gap*, confundindo-se, algumas vezes, com a pesquisa *translational* (movendo ciência básica para a aplicada). O foco principal destas teorias mais recentes está na dinâmica dos processos, substituindo os modelos anteriores de mudanças lineares, e nos processos de comunicação ativos nas organizações, em contraste com as descrições prévias de adoção mais passiva mediada por indivíduos (ver o modelo na Figura 1, baseado em Greer³⁰ 1977 e³¹ 1988, Kaluzny³² 1974, Rogers e Shoemaker³³ 1971 e Warner³⁴ 1974, adaptado por Fendrick³⁵ e Schwartz).

Figura 1. Modelo conceitual da difusão de inovações para os médicos

Fonte: Fendrick MA, Schwartz JS. Physician's decisions regarding the acquisition of technology. In: Gelijns AC, Dawkins HV, Eds. *Adopting new medical technology*. Washington (DC); 1994:71-84.

Nos modelos ativos mais recentes, cinco etapas são discriminadas para abordar todo o espectro deste processo²⁹: (i) o conhecimento da existência da inovação; (ii) a persuasão, relativa à opinião favorável, ou não, formada na unidade de decisão; (iii) a decisão de adotar, ou rejeitar, a inovação; (iv) a implementação da inovação; e, (v) a confirmação, que reforça a decisão de adoção feita ou a rejeita.

Este modelo conceitual inclui a premissa na etapa (i) de que o desenvolvimento da inovação, estudos pré-clínicos e clínicos de fase II e III, já estejam completos ou próximo deste estágio, e, reconhece a intervenção de múltiplos fatores em cada uma destas etapas.

Durante as fases de (iv) implementação e de (v) confirmação, no entanto, existe o reconhecimento da entrada de outros atores (os novos utilizadores da tecnologia) e idéias, fornecendo importante *feed-back* e/ou identificando nova(s) necessidade(s). A figura do profissional médico ou técnico, desdobra-se assim em dois papéis³⁶: o de utilizador primário e o de criador de demanda (favorecendo a adoção, ou não, e/ou a adaptação) de modificação ou novo desenvolvimento (criando outras demandas de desenvolvimento), como explícito na representação do modelo da cadeia da inovação que segue.

Figura 2. Uma representação dinâmica da cadeia da inovação

Fonte: Institute of Medicine. *The Changing Economics of Medical Technology*. NAP 1991

Estes e os demais fatores envolvidos podem ser facilitadores / promotores ou constituir barreiras que dificultam a entrada, adoção, ou a difusão de novas tecnologias, ou ambos, segundo a perspectiva da observação ou o sistema gerencial para a adoção de tecnologias^{37,38}.

Certamente os hospitais são as estruturas do sistema de saúde com a maior concentração de tecnologias e as estratégias para facilitar ou restringir a entrada destas varia segundo os sistemas de gestão adotados. Greer³⁹ estudou hospitais e identificou três sistemas gerenciais para a adoção de tecnologias (i) abordagem de

gerenciamento fiscal, (ii) estratégico institucional⁴⁰ ou (iii) individualista médico. Estas estratégias, sob a perspectiva dos sistemas, entretanto, não são categorias exclusivas e na prática se observa sua concomitância e interação⁴¹.

Os mesmos fatores são associados positivamente ou negativamente à difusão das inovações, colocando-as ou suprimindo-as da agenda. Estes têm sido agrupados no nível dos médicos, no nível dos pacientes ou no nível relacionado com o sistema de saúde (ver Quadro 1, a seguir).

Quadro 1. Fatores que afetam a adoção de novas tecnologias

Nível de pacientes	Fatores relacionados à aceitação e satisfação do paciente	Custo para o paciente
		Tempo - para a visita ou internação
		Privacidade do paciente
		Desconforto para o paciente
		Confiança ou conforto com a tecnologia
		Atitude, percepção positiva para o uso da tecnologia
Nível de médicos	<ul style="list-style-type: none"> Qualidade da comunicação do médico ao paciente Potencial de litígio & confidencialidade para o paciente 	
	Características do médico	Lugar e tamanho da clínica
		Idade do médico
		Nível de treinamento
		Conhecimento e atitude
		Filiação acadêmica
		Especialidade
	Características da tecnologia	Confiabilidade
		Eficiência e tempo
		Facilidade no uso
		Percepção do uso
		Conhecimento e acesso à tecnologia
		Custos e custo-efetividade
Nível do sistema de saúde	Características do programa que utiliza a tecnologia	Custos de financiamento e reembolso
		Custo-efetividade
		Eficiência dos serviços

Fonte: Rogers E.M. *Diffusion of Innovations* 1st edition, 1962. New York: Free Press

A ocorrência concomitante e a interação entre estes vários níveis e fatores estão mediadas por jogos de poder e interesses, cujo entendimento vem evoluindo desde a perspectiva do determinismo tecnológico⁴² (onde o objeto da análise se centrava no médico que utilizava a tecnologia como um instrumento de coerção social), até a nova teoria da tecnologia na prática⁴³ (onde a tecnologia é considerada

como mais um ator, pois muda configurações de alguns elementos técnicos e sociais, e, em alguns casos coordena aspectos clínicos e organizacionais do serviço de saúde). Enquanto a primeira destas teorias alertava contra a hegemonia médica e a medicalização da sociedade, nesta última se analisa a escolha das tecnologias como uma relação dinâmica e recíproca entre interesses sociais, do complexo industrial da saúde e da rede de atores. Sob esta abordagem, estudos interdisciplinares vêm analisando como o agenciamento da tecnologia é constituído por outros que, por sua vez, se constituem em ações para terceiros⁴⁴. Ou seja, inclui o olhar sobre a tecnologia como um mediador central na construção e reprodução de novos panoramas, incluindo identidade de pacientes⁴⁵, identidades profissionais⁴⁶ e a organização do trabalho em serviços de saúde⁴⁷. Assim, evidencia-se e caracteriza-se a política em ação, no local e em ampla escala, ao observar-se a adoção e a implementação de uma inovação, ou sua rejeição, no debate entre os interesses destes atores.

Salientando os interesses dos atores envolvidos nas decisões relativas às novas tecnologias, observa-se que:

- 1º. Aos gestores públicos e privados interessa que o sistema de saúde seja o mais efetivo e eficiente, resolvendo os problemas do público-alvo, distribuindo os serviços para melhorar a qualidade da saúde e da vida da população com a maior abrangência possível e mantendo o orçamento dentro de limites razoáveis ou possíveis;
- 2º. Os pesquisadores médicos, na academia, estão certamente interessados em avançar as fronteiras do conhecimento e adquirir prestígio na disciplina científica relevante;
- 3º. As empresas desenvolvem novos produtos objetivando desenvolver novos mercados, ter mais lucros e assegurar a sua sobrevivência;

- 4°. Diretamente inseridos nos serviços de saúde, os médicos assistentes devem visar, em princípio e sobretudo, melhorar a qualidade de vida, prevenir, curar ou paliar os problemas de saúde dos seus pacientes, podendo, ou não, ter interesse em novas tecnologias, sobretudo nos casos onde já existam soluções estabelecidas e conhecidas como satisfatórias. Verifica-se, no entanto, que o acúmulo das tarefas e os custos elevados de cursos e congressos de educação permanente dificultam o acesso à atualização para uma grande proporção destes profissionais, deixando-os expostos apenas às informações unilaterais entregues pelos visitantes médicos das companhias;
- 5°. Os pacientes buscam soluções para problemas vividos ou percebidos visando melhorar seu estado de saúde; e,
- 6°. Os cidadãos que trabalham e pagam os impostos que financiam o governo, ou / e além disto pagam seguradores, esperam que estes recursos sejam aplicados da maneira o mais adequada possível para maiores e melhores benefícios à saúde própria, de sua família e da sociedade para a qual contribuiu.

Cada um destes grupos de atores (*stakeholders*) atua sobre decisões de incorporação de tecnologias em diferentes níveis e temporalidade, sendo que no nível do governo, em primeira instância, a tecnologia deve ter sido aprovada na análise da vigilância sanitária e estar disponível para a comercialização.

Após, considerando que a tecnologia deve ser inserida em programas de saúde, esta tecnologia deve ser aprovada na lista para ressarcimentos/ reembolsos do sistema de saúde público ou suplementar. O rigor e a coordenação temporal⁴⁸ das avaliações conduzidas neste nível de decisão são determinantes para todo o desenvolvimento do sistema de saúde. Esta etapa de decisão tem impacto significativo nos custos para a saúde, bem como no acesso a outras novas tecnologias que poderiam ser mais apropriadas para as condições da população^{49,50}, propiciando, ou não, a implementação dos princípios de equidade e responsabilidade social.

Já estando autorizada a ser comercializada, e, sobretudo, com cobertura para ressarcimento, as tecnologias podem ser incorporadas nos estabelecimentos de saúde, EASs. No entanto, em um estudo destas decisões a nível de instituições, os atores colocaram em primeiro lugar de importância⁵¹ as considerações clínicas e suas implicações, tanto em hospitais públicos como privados, e só em quinto lugar classificaram-se os requerimentos de aprovação formal das autoridades sanitárias. Isto denota lacunas, que merecem maiores reflexões, na formação dos médicos e administradores, pois ocorre mesmo nas instituições públicas. [Em 1990, 50 hospitais⁵² canadenses ainda não possuíam sistemas estruturados para compras e relatavam que os processos eram políticos, informais ou com avaliação *ad-hoc*. Em 2003, a situação parece ser similar em outros países⁵¹ como também tem sido mencionado no Brasil⁵³.]

No nível dos EASs, a idéia da necessidade de adoção ou influência para a incorporação raramente emerge isoladamente, de maneira verticalizada. Na maioria dos casos, os determinantes estruturais da organização interagem de maneira complexa^{54,55}. O conhecimento que promove ou adota inovações não é o fato objetivo *per se* e sim o conjunto de interações entre a liderança e as redes sociais que podem construir ou negociar o seu significado^{56,57}, ou contestá-lo. A socialização do conhecimento nas redes interpessoais é que promove mudanças do significado⁵⁸, levantando as barreiras à adoção da inovação. Mesmo nos contextos mais receptivos^{59,60,61}, com liderança muito forte⁶², o clima condutivo de tensão para mudança⁶³ deve ser criado, para que a experimentação e a aceitação do risco possam ocorrer. Sob esta perspectiva de aceitação do risco, cabe ressaltar que os EASs públicos possuem fontes de financiamento possivelmente mais flexíveis segundo a

capacidade de negociação política de sua liderança, havendo, portanto, relativamente menor impacto. Por outro lado, os EASs universitários possuem duplo financiamento, originário da saúde e da educação, flexibilizando o risco de perdas por experimentação, tornando-se, em princípio, a estrutura mais propensa à receptividade e adoção de inovações.

Também no nível dos EASs, soma-se o fator considerado a *assimetria de informação*, questão assinalada por Arrow⁶⁴ desde 1963, demonstrando como o médico assistente influencia as decisões de incorporação e de uso das tecnologias em todos os níveis. Isto acontece durante a assistência, pois os pacientes não detêm a informação necessária para informar as escolhas, sendo compelidos a delegar ao médico a decisão sobre o tratamento. Cabe ao médico também decidir sobre quais serviços serão demandados e oferecidos, originando potencial conflito de interesses. A remuneração por honorários médicos pode, então, incentivar ao excesso de oferta de serviços quando um terceiro agente é responsável pelo pagamento da maioria dos serviços que os médicos escolhem para seus pacientes. No lado do paciente, a demanda, pode, então, fazer surgir uma inflação *extra* no crescimento da cobertura da atenção à saúde, *risco moral*¹⁴⁹ induzido ou voluntário, em sistemas onde os pacientes não arcam com o total dos custos marginais do excesso de utilização. Esta *assimetria de informação* também influencia as relações com os gestores do sistema de saúde e é determinante no papel do médico como promotor / introdutor de tecnologias no setor saúde.

O médico, por sua vez, sofre influências. Ele é observado pela indústria como o cliente^{29,65} “que compra e promove a venda dos produtos”⁶⁶. Do ponto de vista

conceitual em gestão e *marketing*, os seguintes estereótipos de perfil de clientes tem caracterizado a literatura relacionada com a adoção de tecnologias:

Quadro 2: Estereótipos de perfil de clientes segundo a teoria de *marketing*

1) Inovadores = Tecnologistas, Entusiastas	Buscam inovações agressivamente, primeiros em tudo, seu endosso é crucial (<i>market “seed”</i> = “ <i>give</i> ” to <i>gatekeepers</i>)
2) <i>Early Adopters</i> = Visionários, Revolucionários	Querem ser os Primeiros, 1o. círculo de compradores, buscam vantagem competitiva (demandam modificações especiais)
3) <i>Early Majority</i> = Pragmáticos	Acreditam em <i>evolução</i> , não <i>revolução</i> ; são práticos: sistema deve trabalhar efetivamente, requerem referências estabelecidas e de confiança...
4) <i>Late Majority</i> = Conservadores	exigem padrões estabelecidos e / menor preço
5) <i>Laggards</i> = <i>Skeptics</i> , Céticos	eternos críticos e só compram por necessidade específica.

Reconhecendo um contexto de interações complexas para a “compra e venda” de idéias inovativas no setor saúde, este trabalho se tornou o clássico utilizado para a teoria de *marketing*, ver Figura 3.

Figura 3: Aspectos da adoção de inovação no setor saúde

Em 1962, Rogers⁶⁸ descreveu estas interações salientando a influência do contexto organizacional: “onde há receptividade às mudanças geram-se idéias criativas. E isto estimula a estruturação e trocas de conhecimento e influências com os demais sistemas na sociedade. Esta dinâmica favorece a adaptação à inovação e a emergência de outros desenvolvimentos, bem como a disseminação das experiências”.

Fonte: Rogers E. *Diffusion of Innovations*. New York: Free Press; 1962; 1995.

Figura 4. Desenho e evolução da estratégia em tecnologia

Na teoria de *marketing* estes conceitos foram introduzidos como uma função com distribuição normal. Esta curva foi então estudada e foi identificado o ponto crítico, que foi denominado *the chasm*⁶⁶, a ser superado para introduzir inovações no mercado, como resumido neste gráfico histórico desta disciplina.

Estes conceitos são aplicados extensivamente nos treinamentos aos promotores de companhias que visitam regularmente os médicos, os categorizam e cultivam um relacionamento estreito com técnicas aperfeiçoadas de *marketing* e adaptadas ao perfil observado.

Esta compreensão está também fundamentada na demonstração de Silverberg⁶⁷ de que o processo de difusão de inovações é ativo pois estas não se difundem sem que haja o esforço de quem as adota. Os atributos e a proposta da própria tecnologia jogam, então, um papel determinante na sua adoção⁶⁸. Seis atributos-padrão, centrais na teoria de *marketing*, se desenvolveram em uma base extensa de conhecimentos da sociologia médica:

- em primeiro é a vantagem relativa percebida sobre a(s) tecnologia(s) existente(s), *sine qua non* para entusiasmar para a adoção^{69,70}, embora este atributo por si só não garanta sua adoção⁷¹;
- em segundo é a compatibilidade ou a percepção de como esta nova tecnologia se encaixa convenientemente na(s) estrutura(s) de trabalho existente, procedimento(s), necessidade(s), padrões e valor(es) do(s) ator(es)^{72,73,74,75,76};
- o terceiro atributo descrito é a complexidade ou o grau de dificuldade envolvido em aprender a utilizar e implementar a nova tecnologia^{77,78}, sendo que a possível redução desta complexidade por meio de parcelamentos e adoção incremental das partes também está relatada como atributo facilitador^{79,80};
- o nível de facilidade de testar a nova tecnologia pelos potenciais utilizadores sem maiores investimentos de tempo e recursos foi o quarto atributo descrito^{81,82};
- o quinto seria a visibilidade ou possibilidade de observação dos resultados ao utilizar esta nova tecnologia⁸³; e,
- o sexto se associa à possibilidade de adaptar, refinar, reinventar ou modificar para ajustar às suas próprias necessidades (ou ego).

Estes atributos da nova tecnologia proposta podem se superpor, aumentando em cadeia exponencial sua atratividade. Além disto, outras qualidades podem

contribuir para aumentar este efeito, tais como programas de treinamento adaptados e suporte técnico oferecido (*customization* e *help desk*) baseados no conceito de otimizar interações com os potenciais usuários⁸⁴: “*o que pode ser fácil para alguns pode ser extremamente difícil para outros*”. Assim, conceitualizar que a nova tecnologia tenha atributos pode, no entanto, obscurecer o papel central da percepção do indivíduo ou coletividade que decide sobre este investimento. Então, existe um processo contínuo inovação - difusão observado nos estudos realizados e que se demonstraram dependentes de adaptações e aperfeiçoamentos, onde existe maior experiência há maior desenvolvimento ao longo da trajetória tecnológica. Na perspectiva da teoria econômica⁸⁵, este seria um fenômeno de retornos crescentes. O papel dos médicos que adotam a tecnologia em estágio precoce, *early adopters*, propicia a entrada, influencia o desenvolvimento, lhes trazendo, com isto, prestígio, vantagens e reconhecimento e, certas vezes, mesmo a inclusão da tecnologia na lista dos serviços cobertos⁸⁶ (*lobby* por publicações).

Nesta mesma linha de raciocínio, cabe ressaltar que o treinamento / educação dos profissionais em formação⁸⁷ tem considerável impacto na familiaridade, percepção da vantagem, ou não, desenvolvimento de competências e condicionamento da sua prática no futuro, influenciando a adoção, ou não⁸⁸, e a difusão, ou não, da tecnologia. Esta rede social horizontal^b de inter-relações *quasi-familiar* informal entre formandos e professores permanece a mais efetiva e duradoura maneira conhecida para disseminar influência e reconstruir significado^{89,90}. Além disto, face à rápida evolução dos avanços tecnológicos e das exigências de credenciamento periódico, os programas de educação contínua passaram a

influenciar a prática médica de maneira similar à formação de base. Treinamentos de pós-graduação passaram a desempenhar um papel importante na familiarização de profissionais com novas tecnologias para a saúde. Muitos destes cursos de atualização são ministrados nos congressos das especialidades médicas, que são realizados em paralelo com grandes feiras comerciais, onde os vários interesses são promovidos. Somam-se, então, fatores de *status*, pressão dos pares (*homophily*)^{89,90,91} onde se incluem os líderes de opinião^{92,93}, sobretudo aqueles que exercem papel preponderante por autoridade ou credibilidade (*expert*)^{91, 94} de maneira polimórfica^{94,95}, ou seja, influentes em várias linhas de inovação. Caracterizados como campeões^{96,97,98} que promovem ativamente a inovação ou como facilitadores⁹⁹, que criam coalizões dentro das organizações, que por sua vez aprimoram capacidades de expandir os horizontes¹⁰⁰ em matéria de inovações na organização. A maturidade profissional está, assim, desta forma, enfatizada como o fator mais importante de regulação e controle da prática médica, favorecendo, ou não¹⁰¹, mudanças tecnológicas.

Além do papel individual do médico, existem fenômenos coletivos e corporativos. Atualmente, existem redes de promoção de protocolos baseados em evidências científicas¹⁰², *guidelines*, ou de consensos sobre a melhor prática¹⁰³ clínica ou cirúrgica. Embora muitas conferências de consenso sejam promovidas a partir de interesses industriais colocando na pauta temas específicos para fórum de validação com bons *profissionais líderes*; analisando e disseminando documentos sobre os riscos e efetividade de recursos para a saúde, estas Boas Práticas, *best practices*, influenciam na incorporação das tecnologias tanto no setor público como

^b Contrastando com a estrutura vertical mais formal, observada freqüentemente, por exemplo, com as enfermeiras; onde seria mais efetivo para a transmissão em cascata de informações codificadas e de

privado. Internacionalmente, as agências de pesquisa e controle de qualidade de serviços de saúde lideram e também influenciam a “compra”, promovem a “venda”, de produtos e serviços com selos distintivos por méritos por meio de avaliações favoráveis. Estas organizações disseminam amplamente as condutas estabelecidas, desejáveis, em algumas ocasiões recomendando restrições à incorporação da nova tecnologia ou elencando requerimentos adicionais de conhecimentos.

Por este mesmo mecanismo de promover o uso de *best practices*, no entanto, a sociedade civil organizada e organizações profissionais^{104,105} podem, por vezes, sob interesses ou pressões diversas, ter um papel coletivo de pressão para a adoção de novas tecnologias ainda pouco estudadas e também influenciam o ritmo de sua difusão. A mídia leiga ou interessada pode também ter um papel importante de disseminação das informações assim geradas, modificando percepções, pressionando as decisões e gerando demanda.

Isto constitui um elemento adicional de reflexão e diz respeito ao conceito da reflexividade do novo, elaborado por Giddens¹⁰⁶, onde diz que a modernidade é marcada pelo apetite pelo novo, não pelo novo por si só, mas pela suposição da reflexividade indiscriminada. Esta permeia e constrói certas percepções individuais ou coletivas, denominadas culturais, tais como “tudo que é novo é melhor”¹⁰⁷, e / ou percepções promovidas por publicidade. Em muitas ocasiões, ordens judiciais¹⁰⁸ podem ser acordadas para a provisão de novas tecnologias ao(s) paciente(s) que recebe(m) ou solicita(m) sua prescrição médica e recorre(m), ignorando evidências científicas, planejamento e até mesmo sem considerar as legislações dos sistemas nacionais. Assim também, nos EASs, constitui-se a percepção cultural de “*status*”

decisões autoritárias⁹⁰.

mais elevado ao possuir a última geração da(s) nova(s) tecnologia(s). E, quanto maior variação na sua distribuição geográfica, sobretudo as de alta complexidade, maior a competição entre os EASs, influenciando em mais aquisições e pressionando para aumentar a difusão. A percepção de “*status*” tem provocado amplo debate sobre este *imperativo tecnológico*^{109, 110}, sob parâmetros morais, éticos, sociais ou econômicos e isto implica todos os níveis de decisão, coletivos ou individuais^{111,112,113}.

A desorganização e pouca transparência das informações epidemiológicas e sanitárias sobre a população e do planejamento para a assistência contribuem para este tipo de intercorrência. Esta falta da avaliação local explícita de necessidades em saúde, da sua sistematização e da sua disseminação também influenciam a difusão das tecnologias através de decisões desajustadas de adoção precoce de novas tecnologias.

As empresas fabricantes, importadoras ou distribuidoras mantêm estratégias agressivas de *marketing / lobbies* direto aos médicos e/ou ao público, para a promoção de novas tecnologias^{114, 115}. A disponibilização de informações, a estruturação de conteúdos *quasi*-científicos, cursos e congressos patrocinados passam a transcender na rotina atribulada de um médico ocupado. Informações com vieses que podem ser transmitidas ao público também geram percepções de “milagre” que induzem demandas.

Estratégias de mercado têm influência considerável sobre a taxa de desenvolvimento e incorporação. A percepção das empresas sobre o interesse social de um desenvolvimento tecnológico, sobretudo para os maiores pagadores como o governo, também pode acelerar o ritmo de desenvolvimento e/ ou aperfeiçoamento

de produtos. Assegurando, ou não, a cobertura financeira de uma tecnologia, é o pagador que credencia a difusão da tecnologia. Por exemplo, o *scanner, positron emission tomography*, PET da *General Electric*, GE, pronto desde 1990, é utilizado apenas em pesquisas. A GE não solicitou seu registro a FDA, pois o *Center for Medical Services*, do *Department of Health*, que gerencia os serviços públicos nos Estados Unidos, afirma que não irá cobrir estes exames.

A estratégia das empresas em promover testes, ou demonstrações de tecnologias, permite a sua promoção e identificação do programa onde a tecnologia poderia ser inserida. Este mecanismo permite acesso e ensaio com a tecnologia inovadora, mas a probabilidade de vieses no conhecimento assim disseminado pode ser elevada, sobretudo em organizações com recursos reduzidos para avaliação de compras.

O relacionamento direto entre as empresas e pequenas instituições, com recursos reduzidos, também pode estimular estratégias pouco éticas para diminuir a concorrência. Uma interação maior pode facilitar o aporte de recursos técnicos ou outros quando há problemas na manutenção dos bens e produtos e pode criar cumplicidade estratégica.

Considerando que o custo do investimento inicial em uma tecnologia pode ser derisório frente ao custo de insumos e materiais de programas que utilizam alguns equipamentos, doações¹¹⁶ ou comodatos, tem sido estratégias utilizadas para garantir parcelas de mercado. Isto ocorre, de maneira pró-ativa ou reativa, de parte das empresas, mas, sobretudo, nas áreas onde insumos similares também são compatíveis. Equipamentos laboratoriais, bombas de infusão e máquinas de hemodiálise são exemplos freqüentes de uso destas estratégias.

O ator / indivíduo, cidadão ou paciente, por sua vez, também pode não ser apenas um agente passivo no processo de adoção ou incorporação de nova(s) tecnologia(s). Em maior ou menor grau, e até por influência cultural, da mídia ou na busca de soluções alternativas pode experimentar, encontrar, ou não, algum significado, ganhar experiência e seguidamente dialogar com seus pares, chegando mesmo, em alguns casos a influenciar sua coletividade.

Segundo Rogers, esta lista diversa de ações e percepções enfatizam a natureza complexa do processo de adoção e demonstra quão inadequadas são, neste nível, as categorias explanatórias *early adopters* ou *laggards* (para aqueles que resistissem ou só adotassem tardiamente em relação aos demais), que tem sido erroneamente utilizadas. Embora, no nível de sistema de saúde isto pareça ter menor impacto e por isto seria pouco relacionado ao escopo desta revisão, é importante salientar que indivíduos colocam, ou omitem, da pauta de tarefas, segundo suas percepções, ações que podem promover ou dificultar a adoção de inovações. Os sete aspectos dos indivíduos que este autor salientou como relevantes para o processo de adoção são: 1) seus antecedentes psicológicos gerais (propensão de experimentar o novo, tolerância à ambigüidade e estilo de aprendizado¹¹⁷, etc.); 2) antecedentes psicológicos específicos de contexto (motivação¹¹⁸, capacidade e competência¹¹⁹, como no caso de enfermeiras e outros profissionais de saúde); 3) significado (compatível com sua percepção¹²⁰); 4) possui algum nível de influência na decisão de adoção; 5) disponibilidade de informação prévia¹¹⁷; 6) disponibilidade de informação suficiente e treinamento adequado para as primeiras utilizações¹¹⁷; e, 7) retorno (*feedback*) sobre a(s) consequência(s) da adoção e suficiente oportunidade,

autonomia e suporte para adaptar e refinar a nova tecnologia recém estabelecida¹¹⁷ ao propósito desejado.

Por outro lado, a evolução da tecnologia *per se* para outros paradigmas de desenvolvimento¹²¹, tais a integração¹²², nanotecnologias¹²³, miniaturização ou biotecnologias, podem representar mudanças e expansão de indicações e mercados consideráveis. Segundo as necessidades, possibilidades e recursos, os países podem expandir seus próprios parques tecnológicos ou se tornarem mais dependentes de importações. As políticas nacionais de desenvolvimento tecnológico são fatores centrais que determinam a facilidade, ou dificuldade, do desenvolvimento próprio ou não, de inovações. A integração governamental com a pesquisa científica tecnológica levaram à maior solidificação da indústria no setor saúde no Reino Unido comparativamente à Austrália¹²⁴. Os países produtores de tecnologias retiram maiores benefícios fiscais, com possibilidade de algum retorno financeiro para a assistência e a pesquisa, havendo pressão menor sobre os custos dos serviços de saúde nos sistemas nacionais como o NHS. Com modelo de mercado, como nos Estados Unidos, detentor de 45% das indústrias do setor saúde, a pressão sobre os custos dos serviços de saúde tem crescido, pois não há interconexões, retorno ou facilidades para o setor saúde, embora se observe a crescente dependência da indústria americana em relação à ciência financiada, basicamente pelo setor público¹²⁵. No Japão, que possui 25% das indústrias do setor saúde, o desenvolvimento das novas tecnologias e a pesquisa são majoritariamente financiados pela indústria, mas a política nacional de saúde redistribui recursos¹²⁶ havendo pressão menor sobre os custos dos serviços de saúde¹²⁷. Observa-se, assim, que as instituições públicas e governamentais têm um peso expressivo em relação às

fontes de financiamento para desenvolvimento de inovações e influenciam, portanto, a adoção e a difusão destas tecnologias.

1.3.1. Relações entre financiamento, acesso, resolatividade e outros mecanismos de controle de tecnologias na assistência à saúde

O grande desafio para o governo é melhorar a qualidade e a eficiência dos serviços de saúde¹⁹. Inúmeras publicações permeiam a literatura científica e os documentos oficiais, referindo-se à complexidade em atingir estas metas diante dos constrangimentos orçamentários para o setor saúde⁸. Existe a percepção de que a acumulação ¹²⁸ de múltiplas pequenas e grandes mudanças tecnológicas, particularmente desde a segunda metade do século XX, está relacionada com a inflação progressiva dos custos dos serviços de saúde.

Mesmo nos países mais desenvolvidos¹⁵, apelos para a necessidade de racionalizar estão generalizados nas publicações, diante da impossibilidade de prover acesso, a todos, a todas as tecnologias disponíveis para a saúde. No entanto, embora exista o fato que restrições ao acesso estão em vigor, a abrangência e o impacto destas restrições nem sempre estão evidentes ou racionalmente deliberados. A questão das restrições ao acesso abertas *versus* cobertas é um problema ético da maior importância, ao menos nas sociedades que se professam abertas e democráticas¹²⁹. As políticas e decisões de alocação de recursos requerem escolhas potencialmente trágicas, nas quais transparecem efetivamente os valores, princípios, respeito, moral, crenças e percepções dos responsáveis pela governança dos sistemas.

Mesmo com importantes diferenças, dentro dos três modelos organizacionais de sistemas de saúde^{c,130} que mais se difundiram a partir dos anos 50, observa-se que o financiamento público da assistência à saúde permanece sendo o maior pagador⁵¹ e a sua participação apresentou aumento mesmo naqueles países que possuem modelos mistos com o mercado privado.

1.3.2. Tipos de financiamento de sistema de saúde e suas influências têm sobre a incorporação de tecnologias. Exemplos e discussão sobre o Sistema Único de Saúde do Brasil

Os Estados Unidos adotam majoritariamente a solução de mercado¹³¹. Este é considerado o sistema de saúde com maior investimento privado neste setor: 15% do seu produto interno bruto, PIB, constituem gastos com saúde. Os serviços públicos, Medicare, Medicaid, Veteran Affairs, continuam crescendo, e em conjunto já somam quase 50% do gasto total sendo controlados pelo *Health Department*, Centers for Medicare and Medicaid Services e Veteran Affairs Health Services, no nível federal¹³². Dentre os investimentos privados¹³³, 72% dos seguros são coletivos, pagos pelos empregadores que o descontam do imposto de renda, e apenas 7% são individuais. Houve influências marcantes nas negociações de “compra”, promoção da “venda” de serviços por meio de selos distintivos de acreditação por méritos, por agências públicas e profissionais, tais como a *Joint Commission for Hospital*

^c Costa¹³⁰ resume os três modelos organizacionais de financiamento referidos: Beveridge (1942, baseado no financiamento tributário público, dotação orçamentária global baseada nas médias de séries históricas, com universalidade de acesso e gratuidade da atenção em todos os níveis de complexidade, predominantemente público, na Europa está vigente na Escandinávia, Inglaterra, Espanha, Itália, Portugal e Espanha); Bismark (baseado na legislação do seguro social alemão, financiado por cotas pagas pelas empresas e trabalhadores aos fundos públicos, o acesso fica condicionado pela situação de emprego, médicos autônomos e seus honorários são pagos por atos e orçamentos hospitalares globais são baseados na dotação retrospectiva, não estatal, a regulação é indireta, na Europa está vigente na Alemanha, Áustria, Bélgica, França e Países Baixos); e, modelo de mercado (organizado a partir da capacidade de compra de seguros de saúde pelos indivíduos e empresas e o acesso depende da capacidade adquirida para consumo).

Accreditation, JCAHO e a *Agency for Health Research Quality*, AHRQ, apesar do fato destas agências de controle de qualidade dos serviços terem caráter voluntário. Este processo de acreditação está correlacionado com a promoção de padrões de conduta baseados em evidências científicas, influenciando o financiamento de algumas tecnologias. Um outro fator notável, no final da década de 80, foi a emergência do modelo privado de gerenciamento controlado, *managed care*, *HMO*, que tem influenciado o mercado pela adoção seletiva de bens e serviços de saúde¹³⁴, selecionando aqueles considerados instituídos e estáveis e impondo limites. A experiência do estado do Oregon de adoção seletiva de bens e serviços de saúde, apesar de haver sido muito criticada, vem obtendo bons resultados e também tem influenciado o financiamento da saúde nos Estados Unidos. Observa-se naquele país a maior concentração de equipamentos e profissionais treinados por número de habitantes. Este modelo de mercado, no entanto, tem sofrido críticas e reações vivas, tais como o voto do Senado e do Congresso, em 2004, de re-importar medicamentos, muitos inclusive produzidos dentro dos Estados Unidos, pois custam menos que a metade do preço em outros países, como no Canadá, na Austrália ou na Inglaterra.

Apesar de todos estes investimentos, os Estados Unidos¹³⁵ possuem uma parcela¹³⁶ de 17% da população sem nenhuma cobertura, apresenta resultados de esperança de vida inferior ao Canadá (76,7 anos nos Estados Unidos *versus* 79,1 anos no Canadá) e o perfil de morbi-mortalidade é similar ao Canadá e Europa.

No Canadá, o sistema público se mantém estável desde 1990¹³⁷, em torno de 8,4% do PIB. Teorias¹³⁸ sólidas históricas¹³⁹ lançaram bases firmes e há notável diferença na postura de pertencimento, *appartenance*, dos cidadãos canadenses. Há

consciência generalizada sobre a própria proveniência dos recursos fiscais e seu destino é fiscalizado, *jalousement surveillé*, pelos cidadãos.

Figura 5. Comparação internacional – porcentagem do PIB dedicado ao setor saúde 1960 a 2000
Fonte: CDC Chartbook Trends, Health Care 2003

Nota: neste gráfico Europa representa as médias da Alemanha, Áustria, Bélgica, Dinamarca, Espanha, Finlândia, Holanda, Itália, Noruega, Portugal, Suécia, Suíça e Inglaterra.

O cumprimento da constituição, *Health Act*, os atos regulatórios de autorização de comercialização de produtos, as diretivas e padrões mínimos para os serviços de saúde, são formulados no nível federal, *Health Canada*, mas o gerenciamento do sistema é executado pelas províncias, exceto para a saúde dos indígenas, dos veteranos e dos detentos nas penitenciárias federais. O planejamento é estrito¹⁴⁰ sobre a formação e distribuição de profissionais¹⁴¹, dos serviços para a saúde e conselhos provinciais ou a coordenação interprovincial de avaliação de tecnologias para a saúde. O monitoramento dos indicadores padronizados de desempenho (qualidade, quantidade e custos dos serviços) impõe a padronização e manutenção estável dos custos^{142, 143}. O número dos serviços especializados¹⁴⁴ e equipamentos de alta tecnologia são restritos em concentrados populacionais, segundo a sua capacidade de produção, exceto com relação às regiões mais isoladas. Embora ainda com certas críticas^{145, 146, 147}, e repetidamente sob a pressão da

publicidade direta ao público da parte das seguradoras americanas, o sistema canadense se destaca como o melhor sistema de saúde segundo a Organização Mundial da Saúde, permitindo acreditar que é possível otimizar recursos sem comprometer a qualidade da assistência e sem restringir o acesso ou a equidade.

As reformas introduzidas nos serviços nacionais da Europa nas últimas décadas também focalizaram em variáveis da eficiência microeconômica¹⁴⁴, segundo a matriz teórica do institucionalismo¹⁴⁸, para gerar, ao menor custo, incentivos à qualidade da atenção e à satisfação do usuário, começando na Inglaterra e se difundindo para os demais países europeus. Naquele país, as autoridades sanitárias e os negociadores do seguro social ou privado foram fortalecidos pela definição de relações contratuais¹⁴⁹ com os provedores, com critérios de credenciamento, incentivos e sanções. Os gestores dos orçamentos tiveram sua responsabilidade aumentada sobre a qualidade e quantidade da atenção e ficaram mais permeáveis à consideração do mérito e custo-efetividade. Os limites, ou tetos, dos orçamentos foram acordados condicionalmente à eficiência na destinação dos recursos e à qualidade da provisão dos serviços. As organizações hospitalares deficitárias passaram a ser passíveis de falência e fechamento, introduzindo maior transparência sobre as informações e competição. O monitoramento dos indicadores padronizados de desempenho (qualidade, quantidade e custos dos serviços) facilitou a manutenção dos preços alinhados aos custos. Além disto, observou-se algum progresso na capacidade de limitar as intervenções médicas desnecessárias, ao introduzir-se o uso do médico de famílias como gerenciador de uma “cesta básica”, barreira ao *risco moral* (múltiplas visitas ao médico pelo mesmo episódio de doença ou excesso de procedimentos onde há muita oferta de médicos) e como responsável pela referência

compulsória¹⁵⁰ ao nível secundário ou especializado, quando não fosse caso de emergência. Houve também o fortalecimento dos médicos na atenção primária nas funções de primeiro contato com o sistema de saúde, *gate keeper*, controle dos custos e promoção da efetividade. A rede das principais universidades foi incorporada ao National Health System, NHS, e os embasamentos sistemáticos se constituíram em requerimentos oficiais para o planejamento, a incorporação e o gerenciamento das tecnologias. Os gastos em saúde evoluíram com algum crescimento, mas em magnitudes muito inferiores às observadas anteriormente, estabilizando-se em média de 8% do PIB. Costa¹³⁰ considera que estes instrumentos e mecanismos também foram facilitadores para se atingir maior acesso e equidade.

Figura 6. Porcentagem dos gastos com a saúde que são públicos

No Brasil, é marcante a interação entre os setores público e privado na conformação da atenção à saúde. A fim de explicitar os atores envolvidos e suas contribuições relativas ao fluxo e processo de incorporação de tecnologias, traçamos a seguir um breve resumo do financiamento do sistema. No sistema público (Sistema Único de Saúde, SUS) uma parcela dos serviços é comprada junto a hospitais e clínicas privadas. Além disto, existe o setor privado, constituído de planos e seguros

de saúde, que envolvem subsídios indiretos¹⁵¹. As formas de controle destes dois setores incluem a regulação sobre as transferências entre os governos federal, estadual e municipal, compra de serviços aos prestadores privados e regulação do mercado. As agências regulatórias especializadas, Secretaria de Assistência à Saúde, SAS, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar, ANS, Tribunal de Contas da União, Ministério Público, Sistema Nacional de Auditoria e os conselhos pluripartites, controlam os aspectos organizacionais e burocráticos destes setores. Contratos de gestão, programas de incentivos e guias de decisão médica constituem os instrumentos mais frequentes de controle sobre os dois sistemas e suas conexões.

O sistema público cobre cerca de 120 milhões de usuários e existem¹⁵² 38 milhões de vidas na clientela privada da saúde suplementar. Esta separação é apenas descritiva, na medida em que o SUS provê acesso universal e os beneficiários de planos e seguros de saúde podem recorrer às unidades públicas. Os serviços contratados para o SUS, por sua vez, podem estabelecer relações contratuais com as empresas e cooperativas de saúde, segundo parâmetros estabelecidos nas leis.

Sob os princípios de aumentar o acesso e adequar o sistema às necessidades locais específicas, durante as reformas dos anos 80 e 90s, a Lei de Descentralização, regulamentada através das Normas Operacionais Básicas, NOB/93 e 96, e Norma de Assistência à Saúde, NOAS, fortaleceu o gestor municipal¹⁵³, ampliando suas atividades de negociação na alocação de recursos e regulação de desempenho. A esfera municipal gerencia a média de 70% do setor público, com as seguintes variações regionais: mais de 80% nas regiões Sul e Sudeste, 63% no Centro-Oeste e mais de 50% no Norte e Nordeste.

Em um total de 3,52% do PIB⁴ gastos com a saúde em 2002, a participação do governo federal nos gastos com o sistema público, relativamente ao produto interno bruto, PIB, do Brasil, foi de 1,87% neste ano. Em 1998, houve informação que este valor representava 4% de todos os gastos federais¹⁵⁴. As esferas estadual e municipal contribuem com 10 e 15% de seus impostos arrecadados, somando-se 0,76% e 0,89%, respectivamente, em 2002. O IBGE, na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios — PNAD, apontou haver 60% de participação do gasto das famílias (*out of pocket*) nos gastos privados.

Figura 7. Crescimento do gasto público com saúde por esfera do governo

Índice: 2000=100 – Em moeda constante (R\$ 2003)

Os pagamentos e transferências decorrem da aplicação de tabelas e são consolidados em sistemas públicos de informação, SIA-SUS, SIH-SUS entre outras bases de dados nacionais. O setor privado contratado recebe diretamente dos estados e municípios.

Entre 1987 e 1992, o setor privado¹⁵² cresceu 7,4% no Brasil, e teve 8,9% mais beneficiários entre 2003 e 2004. Os planos coletivos predominam, 61% pagos pelos empregadores que o descontam do imposto de renda.

Quanto à estrutura dos serviços, o SUS oferece acesso a 6.992 hospitais, 566.000 leitos e 70.000 médicos, comparativamente ao sistema privado com 4.300 hospitais, 372.000 leitos e 120.000 médicos¹⁵². A distribuição geográfica dos serviços ofertados, entretanto, é mais equitativa no SUS, pois os serviços privados se concentram em São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais (46%) e na região sul (17%), sobretudo nas capitais.

O processo de descentralização definiu maior ênfase de ações de promoção da saúde e redução de agravos por meio de uma estrutura de regras e de incentivos positivos para a atenção básica à saúde no Brasil, com a transferência direta de recursos federais para a esfera municipal. Fixados entre R\$ 18,00 e R\$ 10,00 por ano por habitante, segundo média da produção anterior, permitem aos gestores de saúde locais ganhar poder decisório sobre alocação dos recursos. Isto altera o modo de produção de atenção médica, sendo que 4927 dos 5561 municípios estão habilitados e cobrem uma população de 86.110.664. Houve, portanto, ampliação do acesso aos serviços básicos¹⁵⁵, embora persistam variações entre os estados, dependentes do dinamismo dos gestores estaduais e da capacidade de adaptação das redes. Resta ainda, verificar se todas as novas orientações levarão a mudanças sensíveis nos indicadores de saúde, estimar o impacto das mudanças na forma de alocação de recursos federais destinados à produção de serviços básicos de saúde e a efetiva condição de co-participação de estados e municípios na ampliação de capacidade instalada e emprego de recursos humanos, particularmente dos municípios mais carentes. Essa questão torna-se ainda mais fundamental se considerada a questão da referência aos níveis de maior complexidade na atenção à saúde¹⁵⁶, onde o tema da incorporação de tecnologias mais complexas permeia todo este debate.

A questão da referência aos níveis da atenção à saúde de maior complexidade para tratamento fora do domicílio, TFD¹⁵⁷, motivou arranjos institucionais, por meio de mecanismos intermunicipais e interestaduais de financiamento. Além de ressarcir os serviços prestados segundo a tabela nacional do SUS, existe um pequeno subsídio diretamente para o cidadão/ paciente. Como a grande parte da população do Brasil não conhece seus direitos, ainda não tem acesso, senão restrito aos serviços. A restrição parece estar associada, entre outros, à falta de disseminação do conhecimento, à falta de vontade de distribuição do gestor local e à falta de equidade na distribuição geográfica dos recursos e das tecnologias de serviços para a saúde.

Em conclusão, na maioria dos países, gastos e regulação são os principais instrumentos da política e dos planos de distribuição de serviços para o setor saúde, com diferentes arranjos de poder e de financiamento entre o nível central e os níveis regionais¹⁵⁸, portanto, com latitudes diversas na margem negociável para a incorporação de inovações.

1.3.3. A problemática sobre as novas tecnologias no Brasil

Com a nova política de ciência e tecnologia, o Brasil está planejando reconquistar a parcela da indústria local de equipamentos e artigos para a saúde que perdera-se com a abertura do mercado nos anos 90, desenvolver e repatriar uma proporção significativa dos cientistas que emigraram e desenvolver alternativas industriais para o setor. Atualmente a importação das tecnologias representa custos mais elevados para a assistência e instabilidade no planejamento dos recursos.

No caso de decisões de aquisição de novas tecnologias em um EAS, se aplicam todos os conceitos e métodos enunciados acima. Além disto, existe a

problemática adicional das evoluções, desejáveis, de uma tecnologia inovadora, mas que faz com que as análises devam ser escalonadas e refeitas sempre que um novo aspecto modifique seu efeito, segurança, indicação (ou custos dos programas que a incorporam).

No Brasil, por lei^{159,160,161,162}, determina-se que todas as compras de produtos devam exigir o respectivo registro de autorização para a comercialização, sob pena de convivência com infração sanitária. Então, *a priori*, em teoria, para todos os produtos novos que um EAS adquire no Brasil, a ANVISA já fez, e disponibilizou ao público, uma avaliação da eficácia e segurança de base que permitiu autorizar sua comercialização. Desde a sua criação, há cinco anos, e apesar do esforço contínuo para o desenvolvimento do sistema de informações da ANVISA, o DATAVISA, ainda existem lacunas importantes. Embora o conteúdo dos contratos para a livre comercialização de produtos estejam pouco acessíveis, estes documentos são parte dos bens da União, e são, por consequência, públicos. Então, os EASs podem requerer estas informações, e, à partir desta avaliação de base, construir uma avaliação da conformidade e efetividade com as reivindicações declaradas pelo fabricante e verificar sua adequação com as condições de uso na sua rotina.

Quando se trata de serviços, no entanto, existe, no Brasil, uma variedade de responsabilidades. A responsabilidade é dividida entre os Conselhos profissionais¹⁶³ e Sociedades científicas, cabendo ao governo, no âmbito do Sistema Único de Saúde, SUS, validar as escolhas mediante as decisões de cobertura, financiamento e fiscalização de sua prática. Estes dois níveis de decisões governamentais são altamente influenciados pela assimetria de informações, pois ainda não há no Ministério de Saúde do Brasil, suficientes mecanismos formais e públicos para a

avaliação das tecnologias já incorporadas, nem das novas tecnologias. Devido a estas dificuldades, muitas vezes, os estabelecimentos assistenciais de saúde, EASs, têm que realizar estudos clínicos. Grandes dificuldades, nestes casos, se concentram nos variados níveis de informalidade sob os quais estas experiências são realizadas, representando um potencial de agravos significativos aos pacientes, na maioria sob o âmbito do SUS. Isto significa também que o nível de produção de conhecimentos pode estar aquém do nível cientificamente desejável, portanto, não derivando publicação que possa permitir embasamento de decisões de incorporação no SUS ou em outros EASs. Uma cadeia de experiências deste tipo pode se seguir, com um número potencial crescente de agravos aos pacientes, antes que instâncias superiores tomem resoluções de regulamentação sobre o assunto.

1.3.4. O enquadramento entre a economia da tecnologia e as influências das tecnologias sobre a saúde

As linhas de produção de produtos, tecnologias “duras”, vão se consolidando através da experiência e com sua difusão. Saber fazer e custos variam através das etapas de forma diversa segundo o estágio, tipo e finalidade de desenvolvimento. Todas estas dimensões vêm sendo debatidos e constituem referenciais históricos relevantes para a discussão entre os custos do setor saúde e a incorporação de tecnologias.

Primeiramente, em relação ao tipo e finalidade de desenvolvimento de tecnologias Lewis Thomas ¹⁶⁴, desde 1975, distinguiu três estágios de desenvolvimento tecnológico na medicina:

- a. No nível mais baixo, “não-tecnologia” (*nontechnology*), em que os vínculos entre o paciente e a doença são fracamente compreendidos. Pouco pode ser feito pelo paciente, apenas a hospitalização e serviços de enfermagem, com pequena

- esperança de recuperação (câncer não-tratável, artrite reumatóide severa, esclerose múltipla, cirrose avançada);
- b. Um pouco acima, “tecnologias intermediárias” (*halfway technology*), que incluiriam lidar com a doença e com os seus efeitos incapacitantes depois de estabelecida. Trata-se de tecnologias que ajustam o paciente à doença e adiam a morte (implantação de órgãos artificiais e transplante, tratamento de câncer por cirurgia, radiação e quimioterapia).
 - c. “Alta tecnologia”, exemplificada por imunização, antibióticos, prevenção de distúrbios nutricionais, trata de doenças cujos mecanismos são conhecidos e cujo tratamento / prevenção é viável.

Weisbrod¹⁶⁵, em 1991, sugere tornar esse esquema dinâmico: historicamente o conhecimento passa do primeiro para o segundo e a seguir para o terceiro tipo de tecnologia. Dessa sugestão, deriva que a função de custo associada a esse processo dinâmico (em um gráfico x, tempo, *versus* y, custos) tenha a forma de um “U” invertido: no caso de não-tecnologia, há pouco a se fazer e os gastos são baixos, o ponto mais caro seria nas tecnologias intermediárias, voltando a cair no caso do terceiro estágio (“alta tecnologia”).

Dosi¹⁶⁶, em 1988, sugere ampliar este esquema identificando-se “trajetórias tecnológicas” onde se podem associar cinco grupos “reduzidores” de custos:

- a. técnicas de tratamento e diagnóstico menos invasivas: um exemplo é o desenvolvimento da endoscopia, ultra-sonografia, técnicas de imagens cardíacas, etc.; outro exemplo seria a invenção do aparelho de litotripsia (que substitui o uso de técnicas cirúrgicas na remoção de cálculos renais);
- b. desenvolvimento de medicamentos mais eficazes, o que significa substituição de cirurgias e/ou de longos períodos de internação hospitalar;
- c. desenvolvimento de vacinas, que são consequência de maior conhecimento sobre processos do corpo humano, evitando gastos com o tratamento de doenças que se tornam passíveis de prevenção efetiva;

- d. crescente reconhecimento da importância de hábitos, condições de vida e trabalho, regimes alimentares sobre as condições de saúde: a contínua geração de informações que devem ser propagadas via educação e meios de comunicação pode ser um poderoso redutor de gastos (exemplo: redução do número de fumantes e o seu efeito sobre gastos hospitalares para tratamento de doenças associadas ao fumo);
- e. mesmo em termos de equipamentos médicos, é possível supor que ela acompanha a tendência geral de miniaturização, ampliação de sua capacidade e barateamento que ocorre com o volume adotado, por exemplo, nas indústrias de computadores e telecomunicações.

Considerando-se a necessidade de melhor compreensão destas três dimensões e processos relacionados às inovações, que influenciam não só os custos do setor da saúde, no estudo FeSBE⁵, encomendado pelo governo federal, os autores debatem como a trajetória de uma tecnologia propiciou outros desenvolvimentos tecnológicos determinando a existência de uma situação de permanente expansão potencial de serviços, tratamentos e curas possíveis. Considerando Weisbrod¹⁶⁵, concluem que a questão não seria de encarecimento, mas sim de expansão de áreas de intervenção.

Na prática observada no Brasil e internacionalmente, a expansão das áreas de intervenção se relaciona tanto com a introdução das novas tecnologias como com novas indicações de tecnologias estabelecidas (até mesmo com tecnologias controvertidas, como no caso da talidomida¹⁶⁷ que havia sido banida, re-estudada sem publicações intermediárias, foi re-aprovada para novas indicações¹⁶⁸). Então, observa-se, na dinâmica do mercado da saúde, um aproveitamento de quaisquer oportunidades de agregar valor¹⁶⁹ aos bens produzidos.

Frente ao complexo processo de poderes e interesses, e variedade de atores com variadas posturas frente ao sistema de saúde, bem como a tensão intersetorial na

alocação de recursos, a observação da incorporação de tecnologias para a saúde constitui um evento sentinela (por meio do qual se pode observar boa parte do processo de gestão e governança do sistema). A metodologia de avaliação de tecnologias da saúde propõe um grau de sistematização para este processo e esta observação.

1.4º.) A proposta das avaliações de tecnologias para a saúde

O objetivo primário das avaliações de tecnologias para a saúde, ATS, é embasar decisões. As decisões que se relacionam às tecnologias para a saúde são tomadas por diversos atores. Gestores do sistema de saúde e seus estabelecimentos de assistência à saúde, EAS, médicos, usuários e cidadãos decidem sobre diferentes níveis de adoção, ou não, e indicações do uso das várias tecnologias para a saúde. A demanda é modulada pela própria oferta, conhecimentos e pressões de interesses diversos, entre outros fatores determinantes ou modificadores. Neste contexto, a avaliação estruturada de tecnologias da saúde permite evidenciar o melhor conhecimento disponível no momento da decisão, pois inúmeras escolhas podem ser feitas entre tecnologias estabelecidas ou inovações que muitas vezes competem entre si para a mesma indicação.

É relevante, então, avaliar o benefício e os custos que as novas tecnologias produzem, visando promover o uso daquelas mais custo-efetivas, restringir ou retirar aquelas menos custo-efetivas ou obsoletas. Assim, talvez se alcance um gerenciamento mais efetivo dos escassos recursos, possibilitando aumentar o acesso aos serviços. Isto é válido sob a perspectiva do sistema de saúde ou de um

estabelecimento de saúde, sobretudo, no âmbito do sistema público, pois o contexto de inserção de uma nova tecnologia pode requerer mudanças físicas, de insumos ou de quantidade e/ou qualificação diferenciadas de recursos humanos. Um outro aspecto é a possível interação tecnológica. Apesar da disseminação relativamente ampla do conhecimento sobre interações medicamentosas, pouco se dissemina e quase nada se aplica na prática sobre as demais interações tecnológicas. A avaliação das novas tecnologias permite estudar o programa necessário, documentar a lógica das considerações que levam à decisão, bem como constituir uma prova de responsabilidade fiscal e planejar as necessidades de adaptação e os efeitos em médio e longo prazo.

Acreditamos que, neste contexto, estruturar a formalização da avaliação de tecnologias novas nos EASs, sobretudo no nível dos grandes centros universitários, pode ser uma solução para este problema no Brasil, a exemplo do sucesso obtido em outros países que já adotaram este modelo.

1.4.1. As metodologias de avaliação de novas tecnologias para a saúde e de pesquisa clínica em geral

Decorre das definições anteriores que a avaliação de tecnologias para a saúde depende da jurisdição onde esta é requerida, baseando-se no seu estágio regulatório ou nível de evidências científicas reconhecidas. Conhecimentos desenvolvidos durante a utilização de uma tecnologia na rotina em outra jurisdição, com outra população, pode ter, ou não, aplicabilidade local. Múltiplos fatores podem determinar variabilidade nas condições da rotina dos programas de atenção à saúde, bem como nos determinantes de resposta da população-alvo.

Exceto nos casos de tecnologias *breakthroughs*, a avaliação de tecnologias inovadoras já deve haver começado durante a fase de registro para livre comércio no Brasil ou de seu reconhecimento científico. Então, alguma informação sobre sua eficácia e segurança já está disponível no Brasil. A avaliação durante o período inicial de difusão (estudos de fase IV) pode, então, ser guiada pelos parâmetros que justificaram o registro ou seu reconhecimento no Brasil. É de extrema transcendência, portanto, o acesso e a disseminação pública dos embasamentos científicos que permitiram deferir os processos de registro de livre comércio ou seu reconhecimento no Brasil. A avaliação de novas tecnologias para a saúde segue a metodologia estruturada com as variações adequadas às especificidades do produto ou serviço. Normas, parâmetros e padrões para estes testes específicos têm sido harmonizados internacionalmente. Assim, esta avaliação das novas tecnologias serve para defender o consumidor, planejar e melhorar a atenção à saúde da população-alvo.

Nos casos de tecnologias *breakthroughs*, a avaliação de tecnologias inovadoras é mais complexa, pois existem poucos elementos de conhecimentos científicos em qualquer jurisdição. Embora estudos clínicos sejam mandatórios, variáveis econômicas ou pressões políticas podem desencadear adoção precoce. Indicações que incluem riscos à vida tendem a pressionar pelo uso em condições compassionadas, que raramente derivam conhecimento suficientemente estruturado. Ou seja, na maioria dos casos, a adoção precoce induz o círculo vicioso de falta de conhecimento sobre eficácia e segurança da tecnologia. Em muitos casos, dezenas de anos se seguem até que letalidades imponham sua avaliação formal.

A avaliação de novas tecnologias *breakthroughs* necessita uma metodologia estruturada diferentemente, pois não existe comparador. Ou seja, o comparador é observar o curso natural da condição subjacente ou placebo.

Várias propostas metodológicas têm sido discutidas e utilizadas nas últimas décadas. Para que tudo seja comparável, exceto a intervenção em estudo, o padrão-ouro metodológico adotado tem sido estudos clínicos controlados, com seleção aleatória dos participantes, denominados *randomizados*. Esta pesquisa clínica deve seguir os parâmetros delineados nos estudos *in vitro* e em animais, ou estudos de fases anteriores, que a precedem e embasam.

Nas condições mais raras ou com maior risco de letalidade, no entanto, estes estudos têm sido em número muito inferior ao número de novas tecnologias emergentes e de suas indicações para uso. Quanto mais rara a condição, maior a dificuldade de recrutamento de pacientes, o que tem estimulado o desenvolvimento de estudos multi-cêntricos internacionais.

Uma outra solução metodológica decorrente é a síntese estruturada sistematicamente, meta-análise, de vários pequenos estudos comparáveis, apontando a direção média do conhecimento sobre a tecnologia em análise.

No caso de estudos não comparáveis utiliza-se a descrição em revisões, que podem influenciar opiniões, mas são consideradas com menor validade científica.

Estas, e outras, metodologias foram utilizadas no desenvolvimento de programas de avaliação de novas tecnologias em dois modelos observados na história: centralizado ou em rede de grandes centros universitários. Para entendimento das interações entre os atores é relevante revisar brevemente como e porquê estes grupos de ATS foram constituídos no modelo central ou de rede.

1.4.2. Algumas experiências históricas internacionais sobre a avaliação de novas tecnologias para a saúde

A primeira experiência formalizada como avaliação de novas tecnologias foi a criação do *Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg, STG*, em 1983, na Holanda. O *STG* era o grupo independente para assessorar o *State Secretary for Welfare, Public Health and Cultural Affairs, WVC* de suas iniciais no idioma *dutch*, embasando os esforços deste Ministério para planejar o sistema de saúde a médio e longo prazo. Em 1985, o escritório Europeu da Organização Mundial da Saúde, *WHO – Euro*, solicitou a colaboração deste grupo para formar a *Comission on Future Health Care Technology*. Este projeto co-patrocinado pela *WHO – Euro* e o *Dutch Gezondheidsraad* gerou relatórios históricos na série *Anticipating and Assessing Health Care Technology*¹⁷⁰.

No Canadá, a estruturação do programa de avaliação de novas tecnologias também se desenvolveu centralmente, no *CCOHTA*. O projeto foi inicialmente financiado com a proposta de identificar fontes de informação transcendentais para priorizar novas tecnologias relevantes para o sistema de saúde¹⁷¹, acompanhar os conhecimentos gerados durante o seu desenvolvimento e antecipar seu potencial impacto sobre a saúde da população e sobre as finanças do sistema público de saúde. Após um ano de atividades, com quatro avaliações^{172,173,174} e sob avaliação interna e externa¹⁷⁵, o projeto foi formalizado como o *Canadian Emerging Technologies Assessment Program, CETAP*. Desde 2001, o programa vem intensificando o número e a atualidade das publicações variando entre o formato de avaliação tradicional, os *Issues In Emerging Technologies*, e apreciações descritivas estruturadas mais breves sobre fármacos, *Emerging Drug Listings*, ou produtos para a saúde, *Emerging Technology List*.

Na Suécia o modelo de avaliação de novas tecnologias também foi desenvolvido centralmente. O *Statens Beredning for Medicinsk Utvärdering, SBU*, desenvolveu o projeto *Alerts*¹⁷⁶. Uma equipe de especialistas e enfermeiros selecionam tecnologias e revisam o trabalho de síntese de conhecimentos no momento, realizada pela equipe do *SBU*. Rara vez novas pesquisas são demandadas, com coleta primária de dados. As publicações imediatas em base de dados na Internet, e também indexadas nas bases de dados internacionais permitem uma ampla disseminação. Os embaixadores dos hospitais no *SBU* são responsáveis de continuar a discussão nos seus EASs e trazer atualizações ou modificações com evidências. Os gestores, os profissionais de saúde, os políticos e o público em geral têm a cultura de discutir estes tópicos, pois a eficiência e os custos do sistema de saúde são matérias prioritárias no país. A Suécia também desencadeou o projeto *European Information Network on New and Changing Health Technologies, EuroScan*, uma rede de colaboração entre as Agências de ATS, todas membros do *INAHTA*, para intercâmbio e avaliação de tecnologias emergentes ou em evolução. Este se integra no contexto do novo desenvolvimento da *European Network for HTA, EUNetHTA*.

Na Inglaterra e Escócia, o modelo é misto, há uma estrutura central que depende da rede de centros universitários independentes, os Centros de ATS para o sistema nacional de saúde, o *National Health Service, NHS*. Sob a coordenação do *NCCHTA*, foi criado o projeto *National Horizon Scanning Centre, NHSC*. O *NHSC* está financiado sob contrato pelo *Department of Health's R&D Directorate* para prover informação específica sobre novas tecnologias emergentes que possam ser significativas para o sistema nacional de saúde. Atualmente, o *NHSC* está assumindo a Secretaria do *EuroScan*. Uma base de dados central, *HTA database*, mantida no

Centro de York, *NHS Center for Reviews and Dissemination, NHS CRD*, contém resumos estruturados destas avaliações sobre novas tecnologias realizadas pelos membros do *INAHTA*, bem como todas as avaliações das demais tecnologias, realizadas desde 1994. A divisão em duas bases de dados dedicadas às análises de efetividade, *Database of Abstracts of Reviews of Effects, DARE*, e avaliações críticas e econômicas, *NHS Economic Evaluation Database, NHS EED* visa melhor servir aos pacientes, profissionais da saúde e o público com diretrizes sólidas, robustas e confiáveis sobre as “Boas Práticas” da atualidade. O *NHS CRD* publica regularmente um periódico *Effective Health Care* para profissionais da saúde e folhetos diversos para o público, ambos veiculando conhecimento também sobre novas tecnologias. De outro lado, os gestores executivos do *South and West Regional Office* do *NHS* organizaram um comitê multi-profissional que revisa trimestralmente as evidências sobre as novas tecnologias identificadas pelos compradores, médicos e pesquisadores. Constituído de médicos de notório saber, acadêmicos e cientistas, inclusive alguns do *Wessex Institute for Health Research and Development*, e membros da comunidade, o *Development and Evaluation Committee, DEC*, recomenda, ou não, a compra da nova tecnologia para o *NHS*. Uma outra iniciativa decorrente das novas tecnologias para as quais há incerteza, foi a criação do “registro” voluntário, o *Safety and Efficacy Register of New and Interventional Procedures, SERNIP*, mantido pela *Academy of Medical Royal Colleges*. O *SERNIP* tem laços administrativos e científicos com o programa nacional de ATS¹⁷⁷. Isto garante que as análises periódicas re-orientem as evidências, e/ou novas pesquisas, sobre as novas tecnologias e as respectivas políticas no *NHS*.

Outra experiência descentralizada ocorreu na França. Desde 1982, a rede da *Assistance des Hôpitaux Publiques de Paris* utiliza o mecanismo de avaliação e compra conjunta, sobretudo no caso das tecnologias novas e dispendiosas. O *Comité d'Évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques, CEDIT*, coordena as coletas de literatura médica relevante, consulta com especialistas, dados primários e/ou secundários e análises econômicas. Este grupo assessora o Diretor Geral da região e historicamente foi o precursor de todos os grupos sobre avaliação de novas tecnologias, com centenas de publicações. Além disto, este grupo participa da gerência do seguimento da resposta e dos créditos para os editais nacionais do Departamento de Finanças, *Direction des Finances*, para Paris. Com a responsabilidade ampliada para a acreditação dos hospitais públicos e privados, que mudou a *ANDEM* para a *ANAES*, o trabalho sobre as inovações na França está em sua grande maioria apoiado nas realizações do *CEDIT*.

Este breve resumo deixa entrever que nos dois modelos mencionados, central ou em rede, existem vantagens e inconvenientes. A vantagem do modelo centralizado de evitar duplicações de esforços e apoiar decisões diretamente na porta de entrada do sistema de saúde (por exemplo, o *CCOHTA* avalia os fármacos, inclusive seus aspectos econômicos e possível impacto pró-ativamente) se acompanha do inconveniente de necessitar uma equipe multi-disciplinar grande o suficiente para responder às demandas no tempo plausível para a decisão que se propõe apoiar. No modelo descentralizado, várias equipes proficientes poderão estar respondendo, talvez várias questões sobre um ou diversos temas requeridos simultaneamente, mas com o inconveniente da dúvida sobre interesses diversos que podem estar encobertos. Assim, no Ministério da Saúde do Canadá, *Health Canada*, previne-se conflitos de

interesses por meio de *full disclosure*, regra de disponibilidade e transparência integral, zero sigilo telefônico ou bancário, dos servidores que têm acesso a informações privilegiadas por até dois anos após a função pública exercida; o que não seria factível com uma rede de instituições. Um contrato com cláusulas semelhantes a estas de *full disclosure* dos seus interesses, no entanto, parece estar obtendo bons resultados de idoneidade com os consultores *ad hoc*, que estão agilizando as avaliações das tecnologias para a saúde para fins de registro na *Food and Drug Administration*, o mecanismo de *Third Party Review*, introduzido pela lei de modernização, *FDAMA*. Neste modelo dos Estados Unidos, a rede se formou com instituições federais e outras designadas sem fins lucrativos, baseados no critério do saber fazer sem necessidade do vínculo universitário.

A rede para ATSs constituída com hospitais universitários públicos, como na França, traz a vantagem do notório saber no tema específico, que pode ser vinculada por contratos de *disclosure* similares, pode garantir rapidamente alta produtividade e sobretudo pode formar os futuros profissionais já enquadrados com/ dentro das diretrizes de consciência maximizada para a segurança, efetividade e eficiência requeridas para o sistema de saúde, principalmente no âmbito público.

Diante da multiplicidade dos temas a avaliar no Brasil, pois a maioria das tecnologias existentes foram pouco ou nada avaliadas (então quando novas alternativas a estas são propostas para incorporação, inexiste a linha de base que parametriza quanta melhoria se estaria comprando com a introdução da nova tecnologia, duplicando a tarefa de avaliação). Assim, – torna-se muito importante discutir critérios, base e experiências, de priorização para a incorporação de novas tecnologias, bem como para os exercícios de ATS.

1.4.3. Priorização de novas tecnologias

Em princípio, todos os sistemas de saúde têm objetivo de alcançar o melhor bem-estar com os limitados recursos que estão disponíveis, evidenciando-se a lógica de oferecer, ao menos, os serviços de saúde que sejam necessários e de maneira eficiente. O filósofo Hutcheson¹⁷⁸ argumentou que “a melhor ação é aquela que proporciona mais felicidade ao maior número de pessoas”. No entanto, isto não parece fácil, pois o significado do conceito de bem-estar varia e está sistematicamente relacionado com as características sócio-demográficas^{179, 180} da população. Sob uma perspectiva ética, a equidade, a expressão “repartição de benefício” (*benefit sharing*), se refere à também à acessibilidade no sentido humanitário, de solidariedade. Em uma sociedade democrática, isto requer princípios e critérios para escolher entre alternativas, e a adoção e uso destes requer transparência e responsabilidade social, no sentido da sensibilidade às problemáticas e pontos de vista dos cidadãos¹⁸¹ desta sociedade^{182, 183, 184}. Na maioria das sociedades ocidentais, sem a definição explícita destes conceitos, a cobertura era determinada pelo julgamento dos médicos.

Neste contexto e sob estas premissas, surgiram mudanças nas estruturas de poder, os administradores pressionados por constrangimentos orçamentários colocaram ênfase nos aspectos de eficiência e equidade. Sob o ponto de vista da utilidade, Bentham¹⁸⁵, discípulo de Hutcheson¹⁸⁶, defende que “qualquer ação que aumente o bem-estar geral está correta”. Esta promoção da eficiência resultou na noção de maximização e difusão dos estudos econômicos de minimização dos custos, no caso de intervenções tenham o mesmo resultado a escolha deveria ser da tecnologia menos dispendiosa, e de custo-efetividade, no caso preconizando-se o

melhor resultado possível com o menor custo possível. Muitas críticas decorrem, no entanto, pelo efeito reducionista e pelas incertezas sobre quem deva decidir o que seria melhor e sob quais pontos de vista, ou seja, quais grupos devam ser priorizados. A distribuição dos benefícios tem sido estudada como uma variável binária sem simbolização de troca, falhas metodológicas importantes que impediram a ponderação mais justa. Além disto, não há consenso sobre os valores atribuídos à eficiência^{187,188,189,190,191}.

Há mais de quatro décadas, o governo dos Estados Unidos definiu no Estatuto, seção 1862(a)(1)(A), que só os serviços razoáveis e necessários para o diagnóstico e tratamento das condições ou traumas seriam cobertos. Um debate acirrado tem sido gerado sobre os conceitos razoável, necessário, apropriado e investigacional, que qualificam a demanda pela tecnologia. Estes apresentam-se com definições variáveis e exercem ampla influência sobre a cobertura dos serviços de saúde. No Brasil, há mais de 20 anos a Constituição rege os princípios de equidade e justiça social, porém não há publicação formal do Ministério da Saúde sobre critérios explícitos para a avaliação inicial da ANVISA ou para incorporação e cobertura nas tabelas de ressarcimento do SUS. Por consequência, é muito difícil estimar se existe distribuição razoável dos benefícios, se o acesso é apropriado e se as tecnologias cobertas são as que mais aumentam o bem-estar geral.

Apesar de sua importância central, internacionalmente, só durante as últimas décadas é que alguns esforços para estabelecer critérios de priorização foram formalizados, tanto no nível da incorporação/cobertura de tecnologias como de pesquisa de avaliação para promover o maior conhecimento sobre a tecnologia. Segundo consenso com representantes da comunidade científica, sob os auspícios do

National Institute for Health Care Management, Eddy¹⁹² descreveu critérios para ponderar o processo de priorização incluindo evidências científicas suficientes (i) de que a tecnologia produz o efeito para a saúde ou (ii) demonstra potencial para produzi-lo; (iii) de que os efeitos benéficos são superiores aos riscos à saúde; e, (iv) de que a tecnologia é o método mais custo-efetivo para esta condição. No entanto, a experiência de participação da população do Estado do Oregon¹⁹³ na seleção das tecnologias a serem cobertas demonstrou como a emoção derrotou os valores de custo-efetividade, levando à classificação separada das tecnologias que salvam a vida. Outra iniciativa foi os relatórios do Instituto de Medicina^{194,195,196}. Utilizando a abordagem do governo para a base, *top-down*, foram formulados seis conceitos-objetivos para melhorar os serviços para a saúde: mais segurança, efetividade, foco no paciente, na hora adequada, eficiente e equitativo. As dez regras formuladas para orientar a atingir este objetivo incluíram (i) cuidados baseados em relações de atenção contínua; (ii) personalização segundo necessidades e valores dos pacientes; (iii) o paciente como uma fonte de controle; (iv) compartilhar o conhecimento e fluxo livre da informação; (v) decisões baseadas em evidências científicas; (vi) segurança como propriedade do sistema; (vii) necessidade de transparência; (viii) a antecipação das necessidades; (ix) diminuir continuamente os resíduos; e (x) cooperação entre os médicos. Em 2003, uma nova lista das 20 mais importantes prioridades, já salientando a noção de troca: esta lista incluiu 63% das causas de óbitos (doença cardíaca isquêmica, acidentes vasculares cerebrais, etc), salientando em carta ao Congresso que mesmo se houvesse prevenção de apenas 5% destes óbitos isto significaria salvar 75.000 vidas [ou mortes prematuras prevenidas].

Uma abordagem da base para o governo, *bottom-up*, foi adotada pelos sistemas nacionais espanhol¹⁹⁷ e inglês¹⁹⁸, onde as demandas para decisões de cobertura devem ser elencadas, sob consulta pública. A lista de prioridades é constituída, então, atribuindo-se ponderação segundo (i) prevalência da condição clínica; (ii) custo do serviço de saúde utilizado e seu gerenciamento; (iii) variabilidade no uso da tecnologia; (iv) a importância ou a potencialidade da tecnologia mudar os desfechos, (v) os custos para a saúde, e/ ou (vi) elucidar aspectos éticos, legais e sociais. Esta metodologia adotada tem se mostrado reprodutível e satisfatória, pois conta com a participação da comunidade científica e profissionais da saúde. A grande dificuldade debatida nestes países tem sido a falta de avaliação das tecnologias vigentes com as quais se deva comparar¹⁹⁹ estas novas tecnologias, sendo que na Inglaterra estimava-se que apenas 20% das tecnologias para a saúde haviam sido avaliadas formalmente.

Baseados nos princípios tradicionais de escolha livre no mercado privado, as instituições de gerenciamento controlado, *HMO*, dos Estados Unidos, não necessitam prestar contas. Estas instituições gerenciam e racionam²⁰⁰ a cobertura de medicamentos utilizando processo de decisões baseadas no princípio de razão e justiça para os membros²⁰¹, realizadas por comitês consultivos, alguns destes já reconhecidos como instituições formais de avaliação de tecnologias para a saúde.

Quando estas tecnologias são novas, no entanto, diferentes graus de evidências científicas relativas a estes aspectos podem estar disponíveis. Conseqüentemente, a melhor informação deve estar disponível para aqueles que farão a decisão, as escolhas são mais difíceis pelo maior volume de demandas para

incorporar novas tecnologias e existem exigências ainda maiores pela responsabilidade social.

Então, baseando-se na descrição da literatura científica da América do Norte¹⁹², e dos sistemas nacionais espanhol¹⁹⁷ e inglês¹⁹⁸, o elenco de critérios de priorização para considerar e ponderar a incorporação de novas tecnologias, e compor uma justificativa para a incorporação, deveria incluir evidências científicas suficientes de que a tecnologia demonstra potencial (i) para produzir maior efeito para a saúde comparativamente a tecnologia vigente podendo mudar os desfechos; e/ ou (ii) de que os efeitos benéficos antecipados são superiores aos riscos potenciais à saúde podendo melhorar ou modificar o perfil de eventos indesejáveis ou colaterais; e/ ou (iii) de que a nova tecnologia pode melhorar custos e gerenciamento do serviço de saúde utilizado; e/ ou (iv) melhorar aspectos éticos, legais e sociais. Com um ou mais destes critérios, se poderia permitir antecipar a tecnologia poderia ser o método mais custo-efetivo para esta condição.

1.4.4. O contexto, elementos facilitadores ou de barreira ao desenvolvimento de ATS em EAS especializado, no Brasil

Em um esforço histórico, em 2003, o Ministério da Saúde do Brasil realizou uma conferência de consenso com especialistas a fim de construir uma Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa. Nesta, reconheceu a urgência de avaliar as contribuições das tecnologias novas e as existentes visando aumentar a eficiência tão necessária no âmbito do Sistema Único de Saúde, incorporando todo o capítulo 14, relativo à Sub-Agenda de Avaliação de Tecnologias para a Saúde. Outras tentativas históricas falharam por falta de recursos humanos formados no país segundo alguns documentos (apesar da existência de mais de 30.000 doutores formados e que grande

parte destes receberam e utilizaram recursos públicos de apoio para a sua formação nas melhores escolas do exterior. Grande parte destes profissionais se encontram nas universidades e vários inclusive recebem grande reconhecimento e premiações internacionais). Na realidade, muitos Hospitais Universitários já fazem pesquisa. No entanto, não o fazem planejada e coordenadamente para contribuir com a construção do SUS, estes pesquisadores permanecem à margem das instâncias de decisão sobre alocação de recursos ou sobre tabelas de ressarcimento de procedimentos e programas.

Na presença de participação obtida com critérios formais e contratos claros para produtos específicos, como se menciona em outros países, na revisão acima, os exercícios de ATS em rede podem auxiliar a melhorar os mecanismos de integração *top-down* e *bottom-up* concomitantes requeridos para a efetiva implementação das redes estaduais e municipais do sistema de saúde público:- inúmeras avaliações, sem dúvida, também ocorrem na maioria dos EAS nos momentos de aquisição de novas tecnologias. Infelizmente, no Brasil, sob nossa percepção, a tradição da cultura oral, fragmentação e isolamento, tem dificultado a documentação dos processos das organizações. Em geral, se repete inúmeras vezes o mesmo esforço, até mesmo em nível intra-organizacional, impedindo liberação de recursos para avanços ou aperfeiçoamentos e parametrização (por exemplo, de especificações técnicas, qualidade e resultados esperados e custos). Assim, um planejamento insuficiente tem resultado no *sucateamento* de estruturas de serviços de saúde públicos.

2. Justificativa da escolha de campo de estudo

A escolha do campo de estudo em ambiente hospitalar está fundamentada pela caracterização da atenção no Sistema Único de Saúde com um modelo historicamente hospitalocêntrico²⁰². Para a sociedade os hospitais adquirem grande visibilidade na atenção a condições agudas e aquelas com risco de morte. Além disto, consomem o maior volume de recursos e isto co-existe com a insuficiência crônica de recursos para custeio das ações, alocação irregular e escassa de recursos de investimento em saúde.

Figura 8. Categorias de fundos como porcentagens do total de gastos com a saúde no Canadá, 1999

Isto, no entanto, como explícito na revisão acima, não é uma característica só do sistema de saúde do Brasil. Como comparação, citamos esta figura 8 do sistema de saúde do Canadá.

Observa-se que os hospitais, em geral, consomem um terço dos recursos dos sistemas de saúde revisados.

Além disto, o hospital, como descrito na revisão, pode ser caracterizado como um sistema vivo que interage, dinamicamente, com o meio onde opera, oferta serviços e influencia a sociedade, por meio dos seguintes aspectos:

- co-relação entre a equipe de saúde e pacientes, estes atores definem e executam as políticas sanitárias;
- gera gasto, demanda insumos e serviços de apoio;
- gera empregos e oferta / produz atenção à saúde;
- mantém relações financeiras, econômicas e comerciais com organismos de financiamento e de fomento à pesquisa, fornecedores de insumos e serviços e a indústria da saúde em geral²⁰³.

O hospital é um palco deste ambiente econômico, político e institucional em saúde, onde os *mercados* estão fortemente interligados e interdependentes e onde se conforma uma dinâmica de evolução das cadeias produtivas (relações intersetoriais de compra e venda ou tecnológicas)²⁰³. O hospital, como sublinhado na revisão, vive dentro da frágil balança²⁰⁴ entre a oferta do complexo industrial da saúde, com uma dinâmica competitiva condicionando a evolução dos paradigmas e trajetórias tecnológicas estratégicas para as inovações em saúde; e a demanda e requerimentos de procedimentos para a saúde por parte da população (uma demanda social em permanente processo de expansão, fruto das mudanças demográficas e das características inerentes dos bens e serviços em saúde). Os hospitais estão, de um lado, pressionados pelas modificações cada vez mais rápidas e radicais na infraestrutura clínica com tecnologias inovadoras, sobretudo nas atividades de laboratórios, imagem, farmácia, esterilização e cuidados intensivos em saúde, etc... e, por outro lado, também se encontram sob pressão devido à ressarcimentos aquém das despesas da operação. Isto ocorre a despeito da elevação continuada da participação da área da saúde nas despesas nacionais financiadas pelo Estado e pelo setor privado que acontece apesar dos esforços generalizados para a contenção do gasto público desde os anos 80, como se pode observar no quadro resumindo os dados do SUS, comparando entre o ano 2000 e 2004, Quadro 3. que segue.

Quadro 3. Resumo das tendências observadas entre 2000 e 2004 – SUS

Segundo os dados registrados no banco de controle dos ressarcimentos do SUS, o DATASUS, observou-se que:
⇒ O número de procedimentos hospitalares diminuiu -4% entre 2000 e 2004,
⇒ O número de procedimentos ambulatoriais aumentou +24%,
⇒ mas ambos aumentaram +35% seu valor, ou seja, entre 2000 e 2004,
⇒ o custo por procSIA aumentou 8% e o procSIH em 40%!

observa-se, também, que a cardiologia é uma das áreas com mais rápida evolução tecnológica com um aumento efetivo de seus custos no Brasil: em 2004, o número de procedimentos cirúrgicos cardiológicos pelo SUS diminuiu de 3,8% do que era em 2000 mas os custos respectivos aumentaram de 66,4%.

Nesta realidade, o InCor é percebido como “*early adopter*” ou “*high receptive context*”. O InCor têm tradição de excelência em pesquisa, com 370 projetos em curso neste ano, e de incorporação de novas tecnologias; trabalha em especialidade crítica da mais alta complexidade; onde uma parcela importante dos processos depende de instrumentação externa; há interação tecnológica da maior intensidade. Além disto, o InCor formou e forma a maioria dos cardiologistas do Brasil, *strictu, latu sensu* e atualização, com 500 teses defendidas, onde se confirmaria a asserção:

- “*a difusão de inovações é vista como um processo altamente orgânico e adaptativo no qual a organização se adapta à inovação e a inovação é adaptada à organização*²⁰⁵” e,

por isto, configura um campo prolífico para a experimentação de metodologias de avaliação.

O desdobramento inevitável é que este nível de incorporação e novos desenvolvimentos exercem uma real pressão sobre a adoção de novas tecnologias no âmbito nacional. Por outro lado, isto traz soluções locais e pode diminuir a dependência de importações externas para a operação do sistema de saúde. Além disto, a avaliação de novas tecnologias selecionadas como exemplos neste trabalho pode contribuir para o planejamento do uso de recursos para a própria instituição.

2.1. Descrição do contexto e do campo de estudo

O Instituto do Coração, InCor, do Hospital das Clínicas, HC, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP, é uma instituição pública prestadora de serviços de saúde especializados em cardiologia. A intensa atividade na assistência, ensino e pesquisa científica e tecnológica, fazem do InCor, uma porta privilegiada de entrada de inovações correlatas à cardiologia no Brasil. Desenvolvidas aqui ou importadas, a totalidade das novas tecnologias da área são estudadas no InCor. Estas tecnologias inovadoras podem ser submetidas segundo protocolos de pesquisa clínica, se apresentam como doações ou testes. Sendo um dos formadores em cardiologia, o InCor é uma das instituições que influencia a adoção de novas tecnologias para o sistema de saúde.

A tradição em promover inovações data do primeiro transplante da América Latina, segundo no mundo, em 1968, que foi realizado pelas equipes dos doutores Euryclides de Jesus Zerbini e Luiz Venere Décourt. Isto deu impulso singular ao Instituto, pois passou a ser estampado nas manchetes dos jornais de todo o Continente Sul-Americano. A concepção do InCor como um centro de excelência no ensino, pesquisa e assistência em cardiologia e cirurgia cardíaca e torácica, data da década de 50, visando construir um centro de referência para a formação de novos especialistas e para o desenvolvimento de técnicas e tecnologias básicas para a prática da cardiologia no País.

Em termos organizacionais, o InCor, assim como todo o Complexo HC, está vinculado à estrutura acadêmica universitária, ou seja, os professores mais titulados ocupam os cargos de maior destaque na estrutura diretiva da instituição. Além dessa caracterização, o hospital apresenta outro componente de complexidade

organizacional / administrativa. Desde 1978, o InCor está vinculado a uma fundação de apoio sem fins lucrativos, a Fundação Zerbini, FZ, responsável por captar, gerenciar e investir na estrutura do próprio InCor os recursos advindos da prestação de serviços do Instituto na assistência, ensino e pesquisa em cardiologia. Parte desses recursos é transferida para o Hospital das Clínicas e para a Faculdade de Medicina, cujos representantes têm assento no Conselho da Fundação. Essa relação foi documentada em convênio firmado em 1978 com o HC, permitindo à FZ captar os recursos gerados pelo Instituto, principalmente por meio da prestação de serviços médicos ao Sistema Único de Saúde – SUS e a empresas privadas de planos e seguros saúde. A existência da fundação propiciou a contratação de especialistas em tempo integral e é um dos mecanismos centrais para a aquisição de equipamentos e insumos especiais.

2.2. Natureza das atividades, produtos e processos no InCor

Existe intensa atividade no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas (InCor- HC/FMUSP). As atividades se realizam sob a premissa da filosofia que os avanços da ciência e da tecnologia devem ter como referência a qualidade de vida e o bem estar do ser humano. Nestes 27 anos, o InCor assistiu 2,7 milhões de consultas ambulatoriais, 163 mil internações e 59 mil cirurgias, dentre elas perto de 300 transplantes; realizou cerca de mil pesquisas e 300 defesas de teses pelos mais de 500 alunos atendidos em cursos de pós-graduação em cardiologia e cirurgia cardíaca e torácica.

A estrutura física do InCor é composta de 569 leitos, distribuídos entre sete unidades de internação, incluindo a Unidade Clínica de Emergência e o Hospital Auxiliar de Cotoxó, e seis unidades de terapia intensiva de alta complexidade. O

centro cirúrgico, com 14 salas de operação, é um dos mais modernos da América Latina e incorpora tecnologias de ponta em equipamentos e sistemas de monitorização de pacientes. Em média, são realizadas diariamente 20 cirurgias em adultos e crianças.

A área de diagnóstico do InCor concentra unidades de medicina nuclear, ressonância magnética, tomografia computadorizada, radiologia geral, vascular e intervencionista, além de hemodinâmica e estudos eletrofisiológicos. Esta área incorporou equipamentos de última geração, como a cardioangiografia digital e as tomografias por emissão de pósitrons e multislice. Um conjunto de 15 outros centros, laboratórios e grupos de pesquisa, atuam no diagnóstico e em estudos prospectivos de novas técnicas e tecnologias para o tratamento e prevenção das doenças do coração: Centro de Tecnologia Biomédica, Laboratório de Análises Clínicas, Laboratório de Anatomia Patológica, Laboratório de Biologia Vascular, Laboratório de Dislipidemias, Laboratório de Farmacologia, Laboratório de Hemostasia, Laboratório de Imunologia, Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular, Laboratório de Matriz Extracelular, Laboratório de Metabolismo de Lípidos, Laboratório de Pleura, Laboratório de Treinamento e Simulação em Emergências Cardiovasculares, Serviço de Fisiologia Aplicada, Serviço de Informática, Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício.

2.3. Representatividade do InCor na assistência

A magnitude da assistência, não só dos cardiopatas locais, mas também do resto do Brasil e da América Latina permitem estimar que o Instituto do Coração seja um campo importante e representativo na cardiologia e na saúde pública brasileira. O InCor tem equipe de 2586 profissionais do InCor, 370 médicos com ampla gama de

especialidades, 830 enfermeiras e 620 outros multi-profissionais em saúde – parte expressiva deles com pós-graduação no Brasil e exterior – que permite realizar, em programas de promoção, prevenção, diagnóstico, tratamento e reabilitação da saúde, por ano, em média, 250 mil consultas, 13 mil internações, 5 mil cirurgias e 2 milhões de exames de diagnóstico. Oitenta por cento, 80%, do atendimento do InCor são dedicados a pacientes cujo tratamento é financiado pelo SUS - Sistema Único de Saúde. Durante 2003, 44% das internações pelo SUS, que geraram 53% dos dias de permanência, foram provenientes de fora (da área designada de responsabilidade de sua assistência, a Direção Regional V da capital de São Paulo, com 2,8 milhões de habitantes), por referência intermunicipal, interestadual ou internacional.

2.4. A influência das atividades de ensino no InCor

Uma malha de inter-relações se constrói entre o InCor, seus profissionais, os colegas que se formam e suas instituições de origem ou destino, durante e após a formação. Na área de ensino médico, multiprofissional e de pesquisa, há a formação, a cada ano, de centenas de especialistas atuantes no Brasil e América Latina. A política de ensino de nível superior e técnico nas especialidades em que atua, contribui para o desenvolvimento de uma elite de pesquisadores que sedimentam laços e estão em todo o País. Na formação da área multi-profissional em cardiologia, o InCor investe em cursos de aprimoramento e estágios voluntários e supervisionados, nas especialidades de: análise e pesquisa em laboratório, biblioteconomia, educação física, enfermagem, farmácia, fisioterapia, imunologia e transplante, informática, nutrição, odontologia, psicologia clínica e institucional e serviço social. No ensino técnico, o Centro de Formação e Aperfeiçoamento em Ciências da Saúde, CEFACS, atende alunos em cursos de auxiliar e técnico de

enfermagem, instrumentação cirúrgica, métodos gráficos e radiologia médica. Para oferecer treinamento básico e avançado em emergência cardiovascular, o InCor criou o Laboratório de Simulação e Treinamento em Emergências Cardiovasculares, credenciada pela American Heart Association - AHA e pelo Comitê Nacional de Ressuscitação da Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBC, para ministrar cursos de suporte básico e avançado de vida a profissionais de saúde e ao público leigo no Brasil, reforçando os laços de sua influência também com a comunidade.

2.5. Atividades de pesquisa e desenvolvimento no InCor

O InCor tem gerado pesquisa científica e tecnológica sobre toda sua capacidade de assistência e ensino. Houve e há esforços para o desenvolvimento de novas tecnologias, sejam elas equipamentos, medicamentos, diagnósticos, terapias ou procedimentos cirúrgicos. Diversas técnicas foram introduzidas pelo InCor no Brasil e América Latina como, por exemplo: a revascularização miocárdica e a troca de eletrodos de marcapasso, ambas com a utilização de laser; e a técnica de ablação epicárdica para correção de arritmias ventriculares, desenvolvida exclusivamente por especialistas do InCor e hoje utilizada no mundo todo, marcando a pressão que há na instituição no sentido de inovar.

O Instituto também é referência latino-americana em cirurgia infantil, campo no qual aprimorou e já desenvolveu diversas técnicas. Na cirurgia cardíaca, realizou o primeiro transplante duplo de coração e rim bem-sucedidos da América Latina, em conjunto com a Clínica de Urologia do HC. Nas pesquisas com transplante de célula tronco para o tratamento da insuficiência cardíaca, o InCor contribui com dois grandes estudos na fase de aplicação em humanos: o transplante autólogo de células tronco aplicadas diretamente na corrente sangüínea ou nas artérias coronárias e o

transplante associado à cirurgia de revascularização, estas tecnologias são inovações promissoras, candidatas a alta tecnologia que prometem evitar cirurgias.

Outros laboratórios e centenas de pesquisadores do Instituto do Coração trabalham em pesquisas nas áreas de aterosclerose, arritmia, doença congênita, dislipidemia, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e coronariana, miocardiopatia e valvopatia, que são problemas com alta prevalência e intensa preocupação para o sistema de saúde.

Até 2002, o InCor contava com 12 patentes sobre desenvolvimentos inovadores e de interesse comercial nacional e internacional. Duas patentes adicionais estão em fase de processo de registro: “aperfeiçoamentos em fluxômetro eletromagnético” e “válvula biológica de pericárdio”. Então, se observa que a intensa atividade e experiência com tecnologias dedicadas, gera saber fazer, busca de soluções de problemas e inova na instrumentação dos procedimentos.

O desdobramento inevitável é que isto exerce uma real pressão sobre a adoção de novas tecnologias no âmbito nacional. Por outro lado, isto traz soluções locais e pode diminuir a dependência de importações externas para a operação do sistema de saúde.

Esperamos que esta experiência e estes exemplos possam, eventualmente, encorajar a adoção sistemática de metodologias de avaliação. Por outro lado, a descrição dos elementos que facilitaram ou que dificultaram o processo durante este exercício de ATS em EAS poderá permitir encontrar soluções adequadas para futuros desenvolvimentos.

3. Objetivos

3.1. Geral

Estudar a incorporação e avaliação de novas tecnologias no sistema de Serviços de Saúde Brasileiro.

3.2. Específicos

- Descrever e explorar possíveis padrões adotados nas decisões no interior da organização, as relações entre os vários atores envolvidos e o funcionamento da estrutura administrativa institucional para a incorporação de novas tecnologias;
- Avaliar um medicamento, um procedimento diagnóstico e uma cirurgia incorporados recentemente no InCor, a fim de discutir a possível contribuição da avaliação estruturada e precoce de tecnologias para diagnóstico ou terapia para a saúde.

4. Materiais e métodos

Traduzindo-se a revisão que precede para o micro-sistema hospitalar, a decisão (*policy*) e as diretivas (*politics*), foi possível abordar o problema proposto de análise das decisões de incorporar novas tecnologias por uma aproximação com a teoria dos sistemas (paradigma adotado por Easton²⁰⁶), que oferece uma forma de conceituar complexos fenômenos políticos, nos permitindo tentar explicar as inter-relações entre os atores segundo a aplicação desta teoria por outros autores^{206,207,208,209,210,211}.

Assim, abordamos o processo decisório como a unidade de análise, considerando-o um problema quase-estruturado segundo argumentação de Matus²¹², ocorrendo em um momento e situação determinada por / com os atores que compõem a organização, o InCor, dentro do contexto do sistema público de saúde.

A argumentação de Matus²¹² se baseou nas críticas à teoria dos sistemas e se centrou no fato que “o modelo sistêmico tradicional tende a tratar o próprio sistema como algo estático e incontestável ou, pelo menos, sujeito a raras mudanças fundamentais”. Matus²¹² postulou seis diferenças com (*vs.*) os entendimentos originais propostos por Easton²⁰⁶, como segue:

1. sujeito não é distinto do objeto vs. sujeito é diferenciável do objeto;
2. há mais de uma explicação verdadeira vs. não pode haver mais de uma explicação verdadeira;
3. os atores sociais geram possibilidades, em um sistema social criativo que, só em parte, segue leis vs. explicar é descobrir as leis que regem o objeto;
4. o poder é um recurso escasso e limita a possibilidade do “deve ser” vs. o poder não é um recurso escasso;
5. existe uma incerteza mal definida, que domina todo o sistema social; vs. não existe uma incerteza mal definida;

6. os problemas, a que se refere o plano, são quase-estruturados⁽ⁱ⁾ (citando Matus, 1993) vs. conseqüentemente, os problemas a que se refere o plano para a decisão são bem estruturados e têm solução conhecida.

Quadro 4. Definição de problema quase-estruturado (Matus, 1993)

⁽ⁱ⁾ “*Problema quase- estruturado* é o que não se pode definir nem explicar com precisão; por isso, não se sabe bem como enfrentá-lo e, muito menos, se conhecem os critérios para escolher entre as opções concebidas para enfrentá-lo. A primeira dificuldade com tais problemas está em reconhecê-los.

Com esses postulados, Matus²¹² superou a exigência de que o sistema esteja em equilíbrio, também nos permitindo que a atividade seja analisada.

Matus ainda introduziu dois conceitos importantes que estamos utilizando nesta análise: o de *situação* e o de *momento*⁽ⁱⁱ⁾ que possibilitam um recorte dinâmico e mais adequado ao enfoque analítico.

Quadro 5. Definição de situação e momento (Matus, 1993)

⁽ⁱⁱ⁾ Matus definiu estas duas expressões como segue:

Situação é a realidade explicada por um ator, que vive nela e a interpreta em função de sua própria ação. Por isso, cada ator pode ter uma explicação diferente de uma realidade.

Momento é uma instância repetitiva, pela qual passa um processo encadeado e contínuo, que não tem princípio nem fim bem demarcados (Matus, 1996, p. 577). Em texto anterior, Matus detalha esse conceito, explicitando que ele não tem uma característica meramente cronológica e que indica instância, ocasião, circunstância ou conjuntura, pela qual passa um processo contínuo ou em cadeia, sem começo nem fim bem definidos. Enfatiza que a passagem do processo por um momento determinado é apenas o domínio transitório desse momento sobre os outros, que sempre podem estar presentes.

Sob o enfoque sistêmico de Easton, agregando-se o conceito de *momento* de Matus, este trabalho tem como objetivo a analisar o processo de uma amostra de decisões no interior do InCor, as relações entre os vários atores envolvidos e o funcionamento da estrutura administrativa institucional, buscando entender o modelo adotado. Este processo de entendimento se refere à classificação de cada processo

decisório estudado em uma das cinco concepções analítico-teóricas ou modelos. Estas concepções estudam as relações entre os atores, a informação e a temporalidade, durante as etapas dos processos envolvidos na elaboração da decisão tentando definir diferentes estratégias de resposta e ação para cada situação especificada.

Então, estas relações, conforme a sistematização por Forester²¹³, como segue, constituíram-se no esqueleto para a articulação da discussão sobre os diversos elementos, entre as relações percebidas nos discursos dos entrevistados, a qualidade da informação disponível, a temporalidade e estratégias das ações documentadas.

Quadro 6. Modelos, elementos e estratégias de Processo Decisório

Elementos	Compreensiva (sem limites)	Limitação Cognitiva – I	Diferenças Sociais - II	Pluralista - III	Limitação Estrutural – IV
Ator	um ator racional decide e executa	um ator não-racional, falível	diversos atores e competências em cooperação	atores competindo organizados em grupos de interesses	atores em estruturas políticas e econômicas com desigualdade
Problema	bem definido	definido de forma imprecisa	interpretação variável a cada ator	múltiplas definições de valores, impactos e direitos	definições em bases ideológicas
Informação	perfeita	Imperfeita	qualidade e acesso variados	contestada e aceita como manipulada	desinformação ideológica e vinculada ao poder
Tempo	infinito ou sempre suficiente	limitado	limitado	tempo é poder	é poder e é limitado conforme interesse dos atores
Estratégia prática	tecnicamente perfeita, ótima	baseada em baixas expectativa e satisfação	atuação em redes	incremental, com verificação e ajustes	baseada em antecipação, neutralização, organização

Em cada etapa do processo decisório, entendida como etapa de formulação, implementação planejada e resultados antecipados, os elementos identificados também são descritos sob a luz dos conceitos subjacentes que influenciam a construção de necessidades e a demanda por decisões de incorporação, tais como descritos na seção fatores influenciadores.

Outros conceitos, princípios, atributos do sistema²¹⁴ e processos como a aprovação para alocação de recursos determinam e modulam a incorporação da tecnologia. Como descritos na seção “Quais novas tecnologias priorizar?” os princípios de segurança, equidade e adequação (*appropriateness*) têm sido utilizados para a priorização à incorporação e cobertura de tecnologias particulares²¹⁵. [Em geral, a justificativa do demandante aborda estes conceitos - de segurança, entendido como possível redução de risco e agravos potenciais, e - adequação, como uso da “*melhor*” tecnologia possível para uma indicação particular, com pouca ou nenhuma vinculação com o planejamento da rede local do sistema de saúde, muitas vezes sem a cobertura deste.] Vários destes conceitos, princípios e atributos desejáveis da organização e do sistema de saúde foram descritos e definidos no instrumento de entrevista (ver instrumento no Anexo I) a fim de estruturar o diálogo e permitir capturar a relevância destes tópicos na percepção dos responsáveis pelas decisões amostradas, bem como estudar possíveis padrões de interação.

3.1. Amostra

Três decisões foram indicadas para estudo, um medicamento, um procedimento diagnóstico e uma intervenção terapêutica, segundo o Conselho Diretor do InCor após a revisão do projeto aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital da Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, CAPPesq e aprovação pela Comissão Científica e de Ética em Pesquisa, CEP (N.º de referência SDC 2563/04/183), do InCor. A fim de minimizar as tendências de esquecimento, *recall bias*²¹⁶, as três decisões mais recentes de incorporação foram escolhidas após reflexão com base nos seguintes critérios: - (i) inclui evidências científicas suficientes de que a tecnologia demonstra potencial para produzir maior

efeito para a saúde comparativamente a tecnologia vigente podendo mudar os desfechos? - e/ ou (ii) de que os efeitos benéficos antecipados são superiores aos riscos potenciais à saúde podendo melhorar ou modificar o perfil de eventos indesejáveis ou colaterais? - e/ ou (iii) de que a nova tecnologia pode melhorar custos e gerenciamento do serviço de saúde utilizado? - e/ ou (iv) melhora aspectos éticos, legais e sociais?

Um painel com cinco profissionais da alta direção da instituição foi constituído para validar as tecnologias selecionadas, segundo os critérios acima mencionados.

Foram selecionadas para a avaliação o medicamento *tacrolimus* para a indicação em transplante cardíaco com rejeição refratária a ciclosporina, o procedimento diagnóstico por tomografia com múltiplos detectores para esclarecer se há insuficiência coronariana em casos duvidosos e a intervenção terapêutica, a ablação cirúrgica de fibrilação atrial refratária nos casos com operação por problemas valvares.

O material de base original deste estudo consiste, então, nas respostas às entrevistas semi-estruturadas, segundo o instrumento no anexo I, elencando definições de conceitos, princípios e atributos do sistema de saúde e processos. O pesquisador principal aplicou pessoalmente o questionário nas entrevistas aos atores implicados nas decisões, segundo sua nomeação pelo Conselho Diretor do InCor.

3.2. Estrutura da análise

QUADRO 1. FATORES AFETANDO A ADOÇÃO DE NOVAS TECNOLOGIAS

Nível de pacientes	I. Fatores relacionados à aceitação e satisfação do paciente	1. Custo para o paciente
		2. Tempo - para a visita ou internação
		3. Privacidade do paciente
		4. Desconforto para o paciente
		5. Confiança ou conforto com a tecnologia
		6. Atitude, percepção positiva para o uso da tecnologia
Nível de médicos	• 7. Qualidade da comunicação do médico ao paciente • 8. Potencial de litígio & confidencialidade para o paciente	
	II. Características do médico	9. Lugar e tamanho da clínica
		10. Idade do médico
		11. Nível de treinamento
		12. Conhecimento e atitude
		13. Afiliação acadêmica
		14. Especialidade
	III. Características da tecnologia	15. Confiabilidade
		16. Eficiência e tempo
		17. Facilidade no uso
		18. Percepção do uso
		19. Conhecimento e acesso à tecnologia
		20. Custos e custo-efetividade
Nível do sistema de saúde	IV. Características do programa que utiliza a tecnologia	21. Custos de financiamento e reembolso
		22. Custo-efetividade
		23. Eficiência dos serviços

Conforme abordado na revisão de literatura, orientados pelos fatores elencados no Quadro 1., são discutidos neste estudo os níveis II, III e IV, segundo as questões incluídas no instrumento semi-estruturado para as entrevistas. Assim, as subseções 1º.), 2º.) e 3º.) abordaram as questões relativas à III. a tecnologia e IV. ao programa, em uma tentativa de explorar os fatores que influenciaram tanto o nível do entrevistado como a organização representando o segmento especializado do sistema de saúde. Nossas restrições temporais para este estudo não nos permitiram buscar entrevistar os pacientes, então, toda a parte I sobre os fatores relacionados à aceitação e satisfação do paciente ficará restrita à descrição de sua aceitação de participar do estudo com a tecnologia e a taxa de observação do acompanhamento

efetivo até o fim do estudo. Como esta última variável é co-determinada por outros fatores, tais como, entre outros, a proximidade entre o local de residência e aquele onde a assistência foi prestada, e, considerando que as novas tecnologias são, em princípio, incorporadas inicialmente em grandes centros de referência, onde mais freqüentemente ocorre o diagnóstico ou tratamento de pacientes fora da área de seu domicílio, este capítulo merece um estudo específico que excede o escopo do presente estudo. As ações e percepções dos entrevistados abrangendo o nível II e suas interações com os níveis III e IV estão descritas e discutidas na 4º.) sub-seção, seguidas da discussão geral sobre o seu possível impacto.

Assim, cada tecnologia está apresentada no capítulo 5., 6. ou 7. específico, descrevendo:

- 1º.) o contexto de sua utilização, a indicação, sua importância do ponto de vista epidemiológico e o tratamento atualmente preconizado;
- 2º.) a nova tecnologia e outros constituintes do programa em que se insere, sua eficácia e segurança;
- 3º.) os custos observados e associados ao programa que utilizou a nova tecnologia comparativamente às alternativas estabelecidas;
- 4º.) ações e percepções dos atores na decisão de incorporar esta tecnologia no InCor, com a análise do discurso dos respondentes situando os elementos iniciais da adoção, atores, linha de relações temporais, organização da prática na implementação e desdobramentos observados, bem como sua discussão segundo as categorias de fatores relevantes elencadas na revisão da literatura; e,
- 6º.) a discussão geral sobre o seu possível impacto.

A fim de discutir a eficácia e segurança das três tecnologias recentemente incorporadas, a literatura científica a respeito foi revisada e sistematizada, calculando a diferença entre as probabilidades de efeitos observados com a intervenção pela tecnologia em estudo ou sua alternativa diagnóstica ou terapêutica correspondente. O

estudo da variabilidade em torno das estimativas foi abordado calculando intervalos com 95% de confiança, assim, adotando-se o nível crítico de 5% para a significação estatística dos testes entre as diferenças calculadas. Os resultados foram verificados por meio de teste exato e bilateral de Fisher para as variáveis dicotômicas e teste *t* para as variáveis contínuas. A verificação da homogeneidade, ou não, entre os estudos clínicos relatados foi testada com auxílio da estatística Q. Onde possível, uma síntese foi realizada, ponderada por estratos segundo metodologia de meta-análise hierárquica sob modelo de efeitos aleatórios de Bayes, para ponderar a variabilidade implícita em cada estudo, *sampling*, bem como a variabilidade aleatória entre os estudos com o auxílio do *software* FastPro²¹⁷ - *Confidence Profile Method*. A estratégia de busca de estudos, critérios de inclusão e exclusão, número e qualidade dos estudos por estratos, bem como outros detalhes da metodologia adotados na síntese dos conhecimentos para cada tecnologia serão abordados nos referidos sub-capítulos específicos.

Os custos das intervenções avaliadas foram estimados de acordo com o elenco dos recursos utilizados. As informações foram abstraídas e verificadas, colocadas em uma estrutura matricial. Cada procedimento realizado no InCor encontra-se registrado no sistema de informações dos pacientes, SI³, incluindo a informação sobre o tipo de técnica utilizado na cirurgia e o local anatômico operado, o tempo de ocupação do centro cirúrgico, da cirurgia, da anestesia e da circulação extra-corpórea. Assim, indexando os procedimentos realizados, buscamos conhecer o universo da assistência associada a estes pacientes no âmbito do InCor. Os custos relevados em uma internação incluem materiais, medicamentos, exames laboratoriais e de imagens, diárias gerais ou de unidades intensivas utilizadas, bem como

honorários multi-profissionais relativos aos procedimentos requeridos desde a admissão até a alta hospitalar. O Instituto do Coração, InCor-HC/FMUSP, é um hospital público, por isto, o cálculo de custo utiliza valores unitários correspondentes às médias das três últimas compras dos produtos no pregão ou bolsa eletrônica do estado de São Paulo, onde são adquiridos, bem como as frações relativas dos salários dos multi-profissionais. Quando for necessário discutir impacto para o sistema de saúde público, no entanto, utiliza-se a tabela de ressarcimentos do SUS.

Visando padronizar as expressões utilizadas no questionário, os princípios legais, preceitos e atributos de sistema foram definidos e oferecidos no momento das entrevistas. Os Quadros 7. e 8. a seguir reproduzem as definições utilizadas.

Quadro 7. Princípios legais²¹⁸ = Quadro A do Questionário

Legalidade	não se pode agir ou deixar de fazê-lo senão de acordo com a lei, na forma determinada por ela. Decorre deste princípio que os atos praticados pela Administração são presumidos como verdadeiros e praticados com observância das normas legais, assim há inversão do ônus da prova que em geral é de responsabilidade do acusador, contra a administração Pública, quem é acusado é que tem que provar que está certo (Presunção de legitimidade ou de veracidade).
Poder-dever	não só pode como deve agir dentro da sua competência
Supremacia do interesse público	o interesse público tem supremacia sobre os interesses individuais para que se possa atingir a “justiça social, o bem comum o bem-estar coletivo”; é este princípio é irrenunciável e é o que permite ao estado intervir em empresas para garantir o bem-estar coletivo. Quando se fala em interesse público deve-se ter em mente que se refere ao bem-estar coletivo e não aos interesses do órgão estatal ou dos governantes do momento
Impessoalidade	a administração não deve ter preferências pessoais ou partidárias e os atos pertencem à administração, e não às autoridades que o executam, assim se veda a promoção pessoal de agentes ou autoridades
Igualdade	todos devem ser tratados de igual modo
Moralidade administrativa	como nem tudo o que é legal é honesto, a moralidade administrativa traz para o âmbito da Administração Pública a moral, o honesto que é mais amplo que o legal
Razoabilidade e proporcionalidade	a administração deve agir de modo razoável, com bom senso e a ação deve ser proporcional ao que se quer atingir
Motivação	os atos administrativos devem indicar estar fundamentados em fatos e no direito
Eficiência	é o mais novo dos princípios e tem como objetivo garantir que além de legais os atos devem ser realizados com presteza, perfeição e rendimento funcional. Ele se aplica tanto ao agente quanto ao modo de organizar, estruturar e disciplinar a Administração Pública
Segurança jurídica	objetiva garantir que a interpretação da lei seja feita de forma que garanta melhor atendimento ao fim público
Controle judicial	ao contrário de outro países onde aos atos administrativos não cabe decisão judicial, no Brasil figura a possibilidade passar os atos da Administração pelo crivo judicial
Indisponibilidade	a administração não pode transigir ou deixar de aplicar a lei nem dispor de bens, verbas ou interesses fora dos limites estritamente legais.

Quadro 8. Atributos de um sistema²¹⁴ = Quadro B do Questionário

Utilidade	capacidade que um sistema tem de cumprir o objetivo para o qual foi proposto
Sensibilidade	capacidade de detectar casos verdadeiros
Oportunidade	capacidade de o sistema acionar medidas de prevenção e controle no momento necessário para que as ações possam atingir o impacto desejado
Simplicidade	capacidade de atingir os objetivos do sistema de maneira tão simples e fácil quanto possível
Flexibilidade	capacidade de se adaptar a mudanças, objetivando garantir a utilidade das ações
Aceitabilidade	capacidade de obter participação convicta dos envolvidos

O discurso dos entrevistados foi escrito, revisado e assinado por seus autores, e sistematizado em uma tabela matricial para análise qualitativa. Para a análise do discurso foram consideradas as dimensões dos atores envolvidos no processo de incorporação, estrutura de prática e da organização, como descritas na revisão sobre a teoria da tecnologia na prática, discutindo-se:

1. as características da experiência profissional relevante e o nível de poder formal, ou informal, detido ou percebido, pelos atores envolvidos na estrutura organizacional;
2. a percepção dos entrevistados a respeito do sistema de saúde;
3. a percepção dos atores sobre as regras do InCor para a incorporação de novas tecnologias;
4. a percepção dos atores sobre os princípios e preceitos definidos no instrumento de entrevista (Anexo I) que regem a prática no InCor e no sistema de saúde;
5. a percepção dos atores a respeito do conhecimento disponível sobre a tecnologia e a relação temporal entre estes conhecimentos e sua decisão de adoção da tecnologia;
6. os fatores organizacionais que facilitaram, restringiram ou dificultaram a adoção, como citados no **Quadro 1. Fatores afetando a adoção de novas tecnologias** da revisão da literatura;
7. o nível de estruturação para o conhecimento gerado na curva de aprendizado durante a utilização inicial da tecnologia;
8. a percepção geral do observador sobre a postura dos atores face aos fatores vivenciados no processo de adoção da nova tecnologia.

O resumo das diferentes metáforas assumidas para denotar mecanismos presumidos nas diversas disciplinas de análise de discurso, apresentado no Quadro 9 a seguir, permitiu estruturar de maneira mais sistemática a análise das respostas ao instrumento de entrevista.

Quadro 9. Metáforas, mecanismos e aspectos para a análise de discurso sobre decisões

Adotando a perspectiva de observador participante^{219, 220}, este estudo exploratório qualitativo empírico tem o objetivo de descrever os fatores relacionados²²¹ aos processos institucionais de incorporação de novas tecnologias de maneira construtiva²²², iniciando a discussão sobre seus possíveis impactos para o InCor e para o sistema de saúde.

As três tecnologias foram selecionadas pelos membros do Conselho Diretor e validadas pelos membros do painel a fim de permitir verificar a contribuição das metodologias habituais de ATS ao contexto. Entre as tecnologias recentemente incorporadas, foram escolhidos: um medicamento, o *tacrolimus*, indicado em casos refratários de transplante cardíaco; um procedimento diagnóstico com tomografia com multi-detectores para os casos duvidosos de insuficiência coronária; e, a

terapêutica por ablação de focos arritmogênicos sustentados e refratários concomitantemente com procedimento cirúrgico indicado para correção de defeitos valvares.

Cada avaliação, capítulos 5., 6., ou 7., está apresentada na ordem de

- revisão da indicação e da tecnologia, sua eficácia e sua segurança segundo as publicações relatadas na literatura científica indexada,
- como a tecnologia emerge na instituição,
- quem tomou a decisão de incorporar a tecnologia, compreendendo as respostas às entrevistas semi-estruturadas,
- como se organiza e se implementa seu uso,
- quais os desdobramentos que a penetração da tecnologia vem apresentando no InCor e os custos associados,
- entremeados e seguidos da sua discussão.

No capítulo 8. final, apresentamos nossas conclusões gerais e discutimos nossas considerações.

O anexo I apresenta o instrumento de estruturação para as entrevistas com as definições dos conceitos abordados e os anexos II e III, referente aos capítulos 6. e 7., respectivamente, reproduzem as estratégias de busca específicas da literatura científica indexada para cada tecnologia, quantificando e qualificando os estudos sistematicamente, bem como os resultados relatados por seus autores e sua síntese.

5. Avaliação de Caso de Medicamento - *Tacrolimus* para casos de rejeição do Transplante Cardíaco

5.1. Introdução ao caso de avaliação de medicamento

O debate internacional sobre avaliação de tecnologias para a saúde iniciou-se na década de 70, centrado na incorporação de medicamentos inovadores, com alto custo, e sua relação linear com o crescimento os custos da assistência médica e com os gastos do setor^{223,224}. Na contra-argumentação deste debate (citando, por exemplo, Dosi²²⁵, em 1988), postula-se que o desenvolvimento de medicamentos mais eficazes podem significar substituição de cirurgias e / ou de longos períodos de internação hospitalar, podendo constituir “trajetórias tecnológicas” “redutoras” de custos.

Apesar de haverem sido as primeiras avaliações aplicadas, as metodologias para a fármaco-economia ainda encontram limitações importantes. A avaliação de uma nova tecnologia farmacológica inclui métrica(s) específica(s) da condição clínica de indicação para a qual está sendo estudada. O dimensionamento direto do benefício potencial adicional para a saúde pode requerer tempo prolongado de observação ou estar complexamente determinado por vários fatores. Sobretudo em cardiologia e oncologia, isto motivou a aceitação de resultados intermediários ou indiretos naqueles casos em que a nova tecnologia possuía proposta de resolver ou paliar situações clínicas graves e / ou raras (≤ 1 evento : 1000 casos observados).

Reconhece-se, também, que o desenvolvimento dos conhecimentos iniciais sobre medicamentos inovadores, geralmente é realizado com propósitos direcionados para fins regulatórios, restringindo-se a períodos inferiores à observação do resultado clínico relevante, a amostras relativamente pequenas e com a indicação clínica específica. Quando decisões sobre a tecnologia forem necessárias, sobretudo no caso

de incorporação do novo medicamento, a revisão crítica da soma dos conhecimentos estruturados permite construir um embasamento mais sólido, com o melhor conhecimento contemporâneo disponível. No nível do sistema de saúde, ou da organização pública, a avaliação também constitui uma defesa legal para a decisão tomada. Por outro lado, a atualização contínua de avaliações, permite acompanhar o conhecimento contemporâneo sobre a(s) tecnologia(s) inovadora(s) de interesse para a organização, construindo pró-ativamente bases mais integrais para discriminar alternativas e oportunidades de pesquisa e ensino.

Esta revisão está realizada sob esta última perspectiva, sintetizando os benefícios e os riscos do uso de *tacrolimus* em pacientes com rejeição do transplante cardíaco, bem como elabora considerações sobre o impacto econômico que esta prática teria, sob a perspectiva do sistema público de saúde do Brasil, o SUS.

O capítulo 5. aborda e discute os três níveis reconhecidos como fatores que influenciaram e determinaram a incorporação do *tacrolimus* no InCor, incluindo: o fenômeno clínico da rejeição de órgão em transplante cardíaco; a caracterização da nova tecnologia que lhe oferece alternativa terapêutica; a organização como sistema social com seus componentes e inter-relações; bem como os resultados observados na sua utilização no InCor, um hospital público e universitário, e os desdobramentos atuais e potenciais para a organização e o sistema de saúde.

5.2. Características do Problema: A condição e as Alternativas Terapêuticas

5.2.1. O problema clínico: a rejeição do coração transplantado

Os transplantes de coração figuram entre as trinta terapias mais dispendiosas acessíveis universalmente a toda população brasileira reembolsadas pelo sistema público de saúde do Brasil, o SUS. Frente à responsabilidade fiscal no uso dos recursos públicos e à crítica auto-limitação devido à escassa disponibilidade de órgãos, os transplantes se tornam ainda mais “preciosos”, justificando esforços e a busca de novas estratégias para proteger, melhorar e aumentar a sua sobrevida.

No Brasil, 182 transplantes de coração foram realizados no ano de 2004, um crescimento de 14% comparativamente ao ano de 2003 (A taxa de crescimento média dos últimos 5 anos foi de 25%, somando o crescimento de 150% entre 1999 e 2004). A distribuição geográfica dos centros transplantadores é concentrada no Sudeste e no Sul do país. Como em outras jurisdições, a correlação entre o volume de cirurgias e a mortalidade peri-operatória justificam a concentração em poucos grandes centros com alta qualificação técnica especializada^{226,227}. A mortalidade durante a internação peri-operatória, estimada segundo a base de dados administrativa do sistema público de saúde do Brasil, DATASUS, foi de cerca de 16% no ano de 2004²²⁸. Entre as causas específicas de mortalidade e morbidade durante o seguimento dos pacientes transplantados, cita-se na literatura^{229, 230}, mortalidade de 6 a 36% e morbidade de 9 até 75% por rejeição aguda ou crônica, vasculopatias²³¹ e reações imunológicas contra o órgão transplantado.

Quadro 8. Resumo de causas de óbito nos transplante cardíacos, observações no Registro Internacional

TRANSPLANTE CARDÍACO ADULTO

(TRANSPLANTES: Janeiro/1982-Junho/2003)

TRANSPLANTE CARDÍACO PEDIÁTRICO:

CAUSA DE ÓBITO (ÓBITOS: Janeiro 1992 - Junho 2004)

CAUSA DE ÓBITO	0-30 Dia s (N = 2,984)	31 Dia s - 1 Ano (N = 2,523)	>1 Ano - 3 Anos (N = 1,892)	>3 Anos - 5 Anos (N = 1,631)	>5 Anos (N = 4,823)	0-30 Dia s (N = 335)	31 Dia s - 1 Ano (N = 281)	>1 Ano - 3 Anos (N = 198)	>3 Anos - 5 Anos (N = 139)	>5 Anos (N = 252)
Vasculopatia arterial coronariana	47 (1.6%)	117 (4.6%)	271 (14.3%)	275 (16.9%)	719 (14.9%)	3 (0.9%)	26 (9.3%)	36 (18.2%)	52 (37.4%)	72 (28.6%)
REJEIÇÃO AGUDA	199 (67%)	306 (12.1%)	182 (9.6%)	67 (4.1%)	65 (1.3%)	27 (8.1%)	76 (27.0%)	54 (27.3%)	18 (12.9%)	32 (12.7%)
LIMFOMA	2 (0.1%)	48 (1.9%)	81 (4.3%)	86 (5.3%)	221 (4.6%)		6 (2.1%)	10 (5.1%)	3 (2.2%)	21 (8.3%)
CANCER, OUTROS	2 (0.1%)	52 (2.1%)	196 (10.3%)	299 (18.3%)	883 (18.3%)		4 (1.4%)	2 (1.0%)	1 (0.7%)	9 (3.6%)
CMV	4 (0.1%)	31 (1.2%)	15 (0.8%)	3 (0.2%)	5 (0.1%)	1 (0.3%)	7 (2.5%)	1 (0.5%)		
INFECÇÃO, OUTROS	386 (12.9%)	826 (32.7%)	252 (13.3%)	153 (9.4%)	481 (10.0%)	47 (14.0%)	46 (16.4%)	17 (8.6%)	6 (4.3%)	16 (6.3%)
INSUFICIÊNCIAS: PRIMÁRIA	786 (26.3%)	190 (7.5%)	125 (6.6%)	68 (4.2%)	208 (4.3%)	58 (17.3%)	11 (3.9%)	6 (3.0%)	8 (5.8%)	12 (4.8%)
ENXERTO	416 (13.9%)	263 (10.4%)	314 (16.6%)	236 (14.5%)	668 (13.9%)	79 (23.6%)	31 (11.0%)	35 (17.7%)	27 (19.4%)	49 (19.4%)
TÉCNICA	220 (7.4%)	28 (1.1%)	15 (0.8%)	17 (1.0%)	44 (0.9%)	21 (6.3%)	2 (0.7%)	2 (1.0%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
OUTROS	175 (5.9%)	200 (7.9%)	172 (9.1%)	158 (9.7%)	453 (9.4%)	15 (4.5%)	16 (5.7%)	16 (8.1%)	14 (10.1%)	24 (9.5%)
MÚLTIPLOS ÓRGÃOS	417 (14.0%)	254 (10.1%)	97 (5.1%)	94 (5.8%)	396 (8.2%)	36 (10.7%)	29 (10.3%)	3 (1.5%)	2 (1.4%)	6 (2.4%)
RENAL	18 (0.6%)	19 (0.8%)	31 (1.6%)	59 (3.6%)	291 (6.0%)	1 (0.3%)	4 (1.4%)	1 (0.5%)		
PULMONAR	122 (4.1%)	85 (3.4%)	85 (4.5%)	62 (3.8%)	189 (3.9%)	24 (7.2%)	16 (5.7%)	9 (4.5%)	6 (4.3%)	7 (2.8%)
CEREBROVASCULAR	190 (6.4%)	104 (4.1%)	61 (3.2%)	54 (3.3%)	200 (4.1%)	23 (6.9%)	7 (2.5%)	6 (3.0%)	1 (0.7%)	3 (1.2%)

Fonte: ISHLT J Heart Lung Transplant 2005;24: 945-982.

alienta-se, na linha em amarelo, apenas a rejeição aguda, ocorrendo sobretudo precocemente nos adultos. Esta, no entanto, nas crianças apresenta-se distribuída ao longo dos três primeiros anos de seguimento pós-transplante. A rejeição crônica aparece distribuída em todos os intervalos, em adultos e crianças, comprometendo o enxerto e causando insuficiência do enxerto ou de múltiplos órgãos, bem como também se encontra associada à vasculopatias. Assim, está associada à qualidade e quantidade de anos de sobrevida, determinando quase a metade da morbidade e mortalidade observadas, ver Figura 9 a seguir. Estas curvas são provenientes do Registro Internacional.

Figura 9. Curvas de sobrevida em transplantados do coração, observações no Registro Internacional

Fonte: ISHLT *J Heart Lung Transplant* 2005;24: 945-982.

TRANSPLANTE CARDÍACO ADULTO ADULTO

Kaplan-Meier, SOBREVIDA por Diagnósticos (Transplantes: 1/1982-6/2003)

TRANSPLANTE CARDÍACO PEDIÁTRICO:

SOBREVIDA por GRUPOS, IDADE

O episódio de rejeição pode ocorrer de maneira abrupta ou sub-repticiamente em surtos, classificando-se em rejeição aguda ou crônica, respectivamente, e, cronologicamente, o processo pode se dar em fase imediata ao transplante, em dias, meses ou tardiamente. Assim, as rejeições são classificadas levando em conta o tempo pós-transplante e a participação dos elementos agressores e agredidos. (A rejeição pode ser mediada por células ou anticorpos sendo definida por manifestações clínicas e / ou histopatológicas que se desenvolvem. Por isto, as rejeições são classificadas em celular ou humoral e o alvo da resposta imune pode ser preferencialmente vasos ou miócitos. Ver quadros 10 e 11 a seguir com a classificação e definições dos sub-tipos de episódios de rejeição²³².)

Quadro 10. Classificação e definições dos sub-tipos de episódios de rejeição

Rejeição hiperaguda

É uma forma incomum de rejeição a que se atribui como fator causal a presença de anticorpos citotóxicos pré-formados no receptor contra antígenos do doador. Caracteriza-se por disfunção súbita e irreversível do enxerto, minutos a horas após revascularização, com oclusão trombótica da microvasculatura, ao que se segue infiltrado inflamatório neutrofílico e hemorragia no miocárdio.

Rejeição aguda

Vascular – caracteriza-se por dano à microcirculação geralmente mediado por anticorpos cuja especificidade não está completamente esclarecida. Linfócitos T também podem contribuir. O principal substrato morfológico é a deposição de imunoglobulinas e complemento na microcirculação, associada a vasculite ou tumefação endotelial. Apesar de alguns centros referirem incidência elevada, a rejeição vascular não tem sido considerada complicação rotineira, na maioria dos centros.

Celular – Cronologicamente, a fase de maior risco para o desenvolvimento de rejeição celular situa-se nos três primeiros meses após o transplante, tornando-se importante causa de óbito, especialmente quando há comprometimento hemodinâmico.

Rejeição crônica ou doença vascular do enxerto

A doença vascular do enxerto (DVE) persiste sendo a principal causa de óbito no seguimento tardio dos pacientes submetidos a transplante cardíaco. A incidência da doença é elevada, chegando a 10% ao ano, totalizando cerca de 40-50% de prevalência ao final de cinco a sete anos de evolução após o transplante. Sua patogênese está associada a fatores imunológicos e não imunológicos no desenvolvimento da doença. Entre os fatores não imunológicos, citam-se condições prevalentes nesta população, tais como hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, obesidade, diabetes e elevado tempo de isquemia, idade do receptor, infecção por citomegalovírus. Entre os fatores imunológicos citados figuram: o sexo do doador, o grau de histocompatibilidade entre o doador e o receptor, HLA, e o número de episódios de rejeição. A DVE representa o principal fator limitante da sobrevida em fase tardia do transplante.

Quadro 11. Classificação da rejeição celular

Grau	Descrição histológica	Designação para o laudo
0	Sem rejeição	
1		Leve
1A	Infiltrado focal sem necrose de fibra miocárdica	
1B	Infiltrado difuso sem necrose de fibra miocárdica	
2	Um foco de agressão à fibra miocárdica por infiltrado inflamatório	Moderada focal
3		Moderada
3A	2-3 pequenos focos de agressão com discreto infiltrado inflamatório ou vários focos de agressão à fibra miocárdica	
3B	Infiltrado difuso, agredindo a fibra miocárdica	Moderada/intensa
4	Infiltrado inflamatório difuso com neutrófilos, hemorragia, necrose de fibra miocárdica, vasculite	Intensa
Outras notas importantes:	Quando o aspecto histológico é nitidamente de menor agressão do infiltrado inflamatório às fibras cardíacas, porém permanece no mesmo grau dentro da classificação acima.	Compatível com rejeição em regressão
	Quando há menos de três fragmentos e pouco miocárdio disponível para avaliação.	Material insuficiente
	Caso houver quantidade razoável de miocárdio: - no caso de a biópsia mostrar ausência ou grau 1 de rejeição há o diagnóstico e uma nota que a biópsia pode não ser representativa.	não está afastada a possibilidade de grau maior de rejeição
	Presença de vasculite linfocitária e sua intensidade.	
	Presença de fibras miocárdicas com necrose de coagulação ou miocitólise e sua intensidade.	

Fonte: I Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Transplante Cardíaco.

5.2.2. Diagnóstico preconizado para episódio de rejeição do coração transplantado

A Sociedade Brasileira de Cardiologia estabeleceu as I^{as} Diretrizes para Transplante Cardíaco²³², delineando uma série de critérios que incluem aspectos clínicos e complementação com exames subsidiários, para o diagnóstico de rejeição aguda. Dentre os aspectos clínicos, a mudança de comportamento e de humor, diminuição de apetite, irritabilidade, arritmias e sinais de insuficiência cardíaca podem ser observados pelo médico, como também pelo responsável direto pelo cuidado, caso o paciente seja criança.

Os métodos diagnósticos preconizados se encontram resumidos no Quadro 12 que segue, conforme o nível de evidências científicas que embasaram estas recomendações.

Quadro 12. Métodos para diagnóstico da rejeição

Classe I: Procedimentos diagnósticos para os quais há evidência para e/ou acordo geral de que o procedimento é útil ou efetivo.
1) Biópsia Endocárdica é o “padrão ouro” (exceto em crianças transplantadas até 1 ano de idade pois apresenta risco maior, onde há maior ênfase aos métodos não invasivos, como exame de cintilografia com Gálio 67, nos serviços que dispõem deste recurso.)
2) Eletrocardiograma (ECG): queda do somatório do complexo QRS em todas as derivações (no ECG convencional) e avaliação de arritmias (taquiarritmias ventriculares e supraventriculares, extra-sístolas e bloqueios atrioventriculares), e/ou
3) Ecocardiograma: derrame pericárdico, refluxo de valvas atrioventriculares, disfunção ventricular sistólica e diastólica, aumento da espessura do septo e da parede posterior do ventrículo esquerdo. * Entretanto, a ausência destas alterações não afasta o diagnóstico, bem como sua presença não é certeza absoluta de rejeição.
Classe II: Testes para os quais há evidências conflitantes e/ ou divergência de opinião sobre utilidade / eficácia do procedimento
IIa - peso ou evidência / opinião a favor de utilidade/ eficácia
1) Gálio 67 (cintilografia) como triagem sem disfunção ventricular ou sintomas em pacientes de baixo risco
2) Análise do eletrocardiograma intramiocárdico através de telemetria (ECG) para triagem sem disfunção ventricular ou sintomas em pacientes de baixo risco
IIb - utilidade/eficácia menos bem estabelecida por evidência ou opinião ou
classe III Condições para as quais há evidência e/ou geral acordo de que o procedimento não é útil / efetivo e em alguns casos e em algumas situações especiais pode ser nocivo
1) Monitorização imunológica: Receptores transferrina e Receptores interleucina-2
2) Marcadores bioquímicos: Neopterine, Prolactina, Poliaminas, Microglobulinas beta II
3) Eletrocardiograma e ou Eletrocardiograma de alta resolução
4) Imagens não invasivas: Ressonância magnética, Ecodopplercardiografia e Cintilografia (com Anticorpo antimiosina monoclonal marcados com índio 111)
Métodos adicionais recomendados para diagnóstico da rejeição crônica_DVE
1) Testes não invasivos: Holter 24h e Teste ergométrico
2) Imagens não invasivas: Cintilografia miocárdica, Ecocardiograma de estresse com dobutamina e SPECT (baixa sensibilidade devido à denervação do órgão transplantado)
3) Métodos invasivos: Cineangiocoronariografia anual a partir do 1º ano de pós-operatório.e Ultra-som intravascular (maior ênfase, nos serviços que dispõem deste recurso).
Outros testes sorológicos - determinação) C3, Fibrinogênio, T.cruzi e CMV

Fonte: I Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Transplante Cardíaco.

5.2.3. Tratamento preconizado para episódio de rejeição do coração transplantado

O desenvolvimento dos transplantes foi baseado no uso de imunossupressores que possibilitaram a tolerância dos receptores aos órgãos transplantados. O uso da ciclosporina tem grande parte do crédito neste desenvolvimento e ainda permanece, só ou associada a outros fármacos, a terapia imunossupressora pós-transplante

cardíaco disponível no sistema público de saúde do Brasil. Na presença de alguma evidência de rejeição, as I^{as} Diretrizes para Transplante Cardíaco²³² preconizam as medidas sintetizadas no Quadro 13 seguinte, conforme o nível de evidências científicas que embasaram estas recomendações.

Quadro 13. Tratamento preconizado

Classe I
Medidas gerais não farmacológicas
1. Controle de peso, dieta hipolipemiante, dieta hipossódica para os pacientes hipertensos e estímulo a atividades físicas.
2. Controle da hipertensão arterial sistêmica e do diabetes.
Classe IIa
3. Tratamento medicamentoso: Introdução precoce de diltiazem e inibidores da HmG-CoA, Pravastatina, Antiagregante plaquetário, Anticorpos monoclonais contra receptores de interleucina-2, Novas drogas imunossupressoras (micofenolato mofetil), Angiopeptina.
4. Esquema imunossupressor duplo (ciclosporina e azatioprina ou MMF) a partir do 6º mês.
Tratamento intervencionista
1• Angioplastia
2• Revascularização miocárdica
3• Retransplante

Após diagnóstico de DVE

Classe IIb
- Tratamento medicamentoso: antiagregante plaquetário.
- sendo diagnosticado falência ventricular esquerda, o tratamento empírico com pulso de corticóide pode ser instituído.
- Revascularização miocárdica percutânea ou cirúrgica.
- Re-transplante.

Fonte: I Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Transplante Cardíaco.

Pela gravidade e complexidade desta condição, existe o apelo à importância do diagnóstico precoce, que só tem sido possível de forma segura com o uso da biópsia endomiocárdica. A intensidade e distribuição do infiltrado no miocárdio, bem como a evidência de dano ao miócitos, definem o grau de rejeição e conseqüentemente orientam o tratamento. Estas Diretrizes²³² recomendam, a partir de rejeição com vários focos de agressão a fibras cardíacas (**IIIa**), que haja aumento da imunossupressão.

As drogas imunossupressoras geralmente têm eficácia no controle da rejeição aguda, porém seu uso crônico, produzindo supressão do sistema imunológico, às

Algumas estratégias de indução à tolerância têm sido realizadas, na sua maioria procurando substituir o antígeno doador e talvez produzindo quimerismo como mecanismo de indução à tolerância. Alguns protocolos incluem a transfusão sanguínea randomizada, transfusão sanguínea doador-específico, transfusão de células de medula óssea e mieloablação com transplante de medula óssea. No entanto, o transplante medular ósseo tem suas limitações, como desenvolvimento de condições letais como a doença do enxerto-hospedeiro e a falha no enxerto. Existem ainda algumas estratégias para indução à tolerância medicamentosa como:

Quadro 15. Estratégias adicionais^d de indução à tolerância imunológica

1. OKT3 na dose de 5mg/dia por um período de 7 a 10 dias;
2. ATG na dose de 10 a 15mg/kg/dia por um período de 7 a 10 dias;
3. ATS na dose de 2 a 4mg/kg/dia por um período de 7 a 10 dias;
4. Basiliximab na dose de 20mg no pré-operatório e 20mg no 4º dia de pós-operatório.

Fonte: *I Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Transplante Cardíaco.*

O objetivo desses procedimentos é induzir à tolerância e diminuir ou eliminar o uso crônico de drogas imunossupressoras. Devido às falhas ou resultados inconsistentes obtidos com estas estratégias, que nem sempre se demonstram eficazes na prevenção e no controle dos episódios de rejeição, a busca por novas formulações que aumentam a meia-vida e a biodisponibilidade da ciclosporina e novas alternativas profiláticas e terapêuticas tem sido constante.

^d Onde OKT3 são anticorpos monoclonais dirigidos contra o marcador CD3 dos linfócitos T; ATG ou ATS são anticorpos policlonais anti-linfócitos T, que são obtidos após imunização de animais (cavalo ou coelho) com linfócitos T, ambos contêm diversos anticorpos dirigidos contra vários receptores de membrana dos linfócitos T, bloqueando o reconhecimento do antígeno; e Basiliximab é um anticorpo monoclonal quimérico (Murino/humano (IgG1K) específico contra a cadeia μ do receptor de interleucina-2 que está presente na superfície de linfócitos T).

5.3. Qualidade de vida relatada por pacientes com rejeição ao coração transplantado e tratados com tacrolimus

Dois estudos^{233,234} relatam a avaliação da qualidade de vida nos pacientes tratados com *tacrolimus* comparativamente àqueles sob imunossupressão com ciclosporina. Ambos estudos aplicaram o questionário abreviado do instrumento²³⁵ mais difundido, o *Short-Form 36* ou *SF-36*, entre os pacientes que responderam à terapia imunossupressora no 2º. e 7º. mês após o transplante cardíaco. O primeiro foi realizado em um estudo randomizado na *University of Munich* e o segundo no estudo da *Pittsburg University*, ambos comparando 46 e 26 com 24 e 22 pacientes, respectivamente, sendo que o primeiro estudo foi patrocinado pelo fabricante do *tacrolimus*.

No 2º. mês após o transplante cardíaco, no primeiro destes estudos²³³, ambos medicamentos afetaram positivamente as sub-escalas relativas aos aspectos físicos e de dor no corpo, sem alcançar diferenças com significação estatística. Isto se refletiu em maior participação nas atividades quotidianas e no trabalho, elementos centrais do bem estar dos pacientes. A melhoria progressiva do funcionamento físico, emocional e social e a vitalidade, dos pacientes no grupo tratado com *tacrolimus*, é relatada pelo autor como uma vantagem específica do *tacrolimus*, pois não foi observada no grupo sob tratamento com ciclosporina.

Também há relato de melhor avaliação sobre a própria saúde de parte dos pacientes no grupo tratado com *tacrolimus*. Isto está interpretado como maior calma e felicidade, que também se reflete nos escores da sub-escala de saúde mental, significativamente maior neste grupo comparado ao grupo sob tratamento com ciclosporina.

A avaliação no 7º. mês após o transplante mostrou diferenças significativas no grau de mobilidade e funcionamento físico geral. Houve evidência de menores níveis de ansiedade, depressão e sentimentos hostis. O grau de isolamento social e infelicidade por sua aparência física também foram significativamente inferiores. Ainda mais relevante foi o fato que mais pacientes deste grupo voltaram a trabalhar.

O segundo estudo, na *Pittsburgh University*, relatou benefícios similares comparativamente às medicações alternativas, e consistentes com os componentes social e emocional.

Larsson²³⁶ identificou as nove maiores preocupações dos pacientes transplantados: “estar com doença cardíaca terminal”, “preocupações com a família”, “sintomas da doença”, “a espera de uma doação”, “a incerteza sobre o futuro”, “a falta de energia para as atividades de lazer”, “o constante sentimento de estar esgotado”, “a falta de controle sobre a vida” e “a dependência de outros”. Isto parece se relacionar consistentemente com as sub-escalas do SF-36 que mostraram diferenças estatísticas significativas. A influência positiva destas variáveis psicológicas de auto-controle e estabilidade emocional sobre os resultados a longo prazo também foram documentadas por este grupo²³⁶.

A magnitude das diferenças significativas entre os grupos de tratamentos foi de 12 pontos sobre o intervalo de 0±100 da escala SF-36 nos dois estudos^{233,234}, e segundo as interpretações estabelecidas isto reflete relevância clínica²³⁵. Embora os pacientes tratados com ciclosporina houvessem apresentado escores mais elevados, em algumas sub-escalas do SF-36, na avaliação do 2º. mês, os autores dos estudos relatam que os pacientes sob tratamento com *tacrolimus* apresentaram melhorias mais rápidas e superiores, no geral. O efeito positivo do *tacrolimus* em relação a

ciclosporina foi mais proeminente após o 12º. mês da terapia. Estes resultados se mostram promissores, porém, estudos maiores são necessários.

5.4 A Tecnologia: Medicamento Tacrolimus

5.4.1. Justificativa e linha temporal no desenvolvimento tecnológico do *Tacrolimus*

A perda de órgãos transplantados devido a episódios agudos ou processos de rejeição crônica, mesmo sob uso contínuo de ciclosporina, levou à intensa pesquisa farmacológica visando encontrar alternativas mais eficazes e efetivas. Um dos fármacos assim desenvolvidos foi o *tacrolimus* (FK506), que é um imunossupressor macrolídeo e foi utilizado pela primeira vez em 1989. Embora desenvolvido em modelo animal de coração²³⁷, o *tacrolimus* foi aprovado no Brasil para a comercialização desde dezembro de 1998, atualmente com indicação específica para resgatar rejeição de rins e fígados transplantados²³⁸. No Canadá, Estados Unidos e Inglaterra está igualmente aprovado também para terapia primária nestes dois tipos de transplantes. Na Alemanha e outros países da Europa, desde o início da década de 1990-2000, o *tacrolimus*, além de rins e fígados, também se encontra aprovado e tem sido utilizado em alguns centros^{239, 240} para prevenir rejeição de transplantes de coração, como terapia de resgate ou como imunossupressor de primeira linha.

5.4.2. Descrição do *Tacrolimus*

É um macrolídeo que é produzido pelo fungo *Streptomyces tsukubaensis*. Como a ciclosporina, o *tacrolimus* se liga à imunofilina FKBP-12 e inibe a atividade fosfatase da calcineurina²⁴¹ (ver Figura 10. **Resumo dos mecanismos imunológicos que levam à rejeição e locais de ação dos imunossupressores**). É metabolizado no fígado pela CYP-3A4 e é inibidor e substrato para a glicoproteína *p*. Por isto, pode influenciar os

níveis da função hepática e interagir com todos os medicamentos que inibem a CYP-3A4 ou a glicoproteína *p*. Pode ser administrado por via oral nas doses entre 0.05–0.1 mg/kg/dia dividida em 2 doses, ou por via intravenosa 0.01–0.02 mg/kg/dia igualmente dividida em 2 doses ou infusão contínua. As doses preconizadas são mais elevadas precocemente após o transplante, visando níveis entre 10 a 15 ng/mL , dosagens em sangue total, podendo ser reduzidas progressivamente, níveis-alvo entre 5–10 ng/mL no 2º. ano²⁴².

5.4.3. Eficácia descrita do *tacrolimus* como terapia de resgate em rejeições refratárias

O estudo de *tacrolimus* no resgate de transplantes cardíacos está restrito a pequenos estudos ou casos em que houve cruzamento de pacientes para o grupo tratado com *tacrolimus* em estudos comparativos entre ciclosporina e *tacrolimus*, utilizando este medicamento como agente imunossupressor primário.

Embora mais de 1200 pacientes tenham participado destes estudos comparativos, a indicação para resgate de transplantes cardíacos consta para apenas 215 pacientes, citados em 29 publicações dos estudos, realizados por 15 grupos / centros na Europa, Japão, Taiwan, Austrália e América do Norte. Assim, descrevemos a seguir a eficácia, a taxa de resolução dos referidos episódios de rejeição refratária que motivaram a conversão ao *tacrolimus*, como citadas pelos autores.

O estudo inicial para o transplante de coração foi realizado pelo grupo da Universidade de *Pittsburg*, nos Estados Unidos. Este estudo randomizado comparou 3 estratégias de imunossupressão primárias: ciclosporina, CSA, só ou com indução linfólítica, e *tacrolimus*, incluindo o total de 50, 71 e 122 pacientes, respectivamente.

As nove publicações que mencionam pelo menos parte dos 15% dos pacientes sob CSA com rejeição refratária ao aumento da dose de CSA, bolus de 1g die (adultos) ou 10-20 mg/kg/die (pediátrico), OKT3 ou ATG, estão resumidas na tabela 1 que segue.

Tabela 1. Resumo das publicações do estudo pioneiro de uso de tacrolimus em transplante cardíaco na Universidade de Pittsburg

Autor	Ano	Contexto do estudo de origem	N	Média (meses) de seguimento Pós-Conversão	% pac sobrevida SEM rejeição Pós-Conversão	Taxa de episódios pacientes Pós-Conversão	Define Rejeição
Pham ²³⁰	1996	5º. ano de seguim.	18	12	89%	0,11	grau >3A
Armitage ²⁴⁰	1991	6 e 9 meses	8	NR	100%		grau >3A
Armitage ²⁴³	1991	6 meses seguim.	5	6	80%	0,2	grau >3A
Starzl ²⁴⁴	1991		10	12	90%		NR
Armitage ²⁴⁵	1992	1º. ano de seguim.	10	12	70%	0,3	grau >3A
Tzakis ²⁴⁶	1993	Ped., 2º. ano segm.	5	11	80%		NR
Swenson ²⁴⁷	1995	Ped, conversores	7	15	100%	0,29	grau >3A
Wagner ²⁴⁸	2000	Festschrift in honor	13/27	NR	excluídos das análises		grau >3A
English ²⁴⁹	2002	Ped., nefrotoxicid.	2	5 e 7 anos após	requereram transplante renal		NR

Entende-se que a publicação de Pham et al., 1996, referindo-se ao 5º. ano de seguimento dos sobreviventes de >7dias pós-transplante na Universidade de *Pittsburg*, inclua todos os pacientes (para os quais *tacrolimus* foi utilizado como resgate) e as demais se referem a análises em períodos intermediários ou aspectos mais específicos, incluindo sub-populações relevantes ao tópico abordado. A conversão para o *tacrolimus*, destes 18 pacientes com episódios de rejeição refratárias, resultou em resolução completa para 16 casos. Os dois outros pacientes eram crianças e obtiveram sucesso no tratamento adicionando a irradiação total dos linfócitos. Assim, deriva-se uma taxa de 2/18 episódios de rejeição nestes pacientes, ou seja, 0,11 episódios durante os 12 meses de seguimento. Observa-se, no entanto, dentre as demais publicações, que esta taxa é duas vezes superior nos pacientes pediátricos relatados por Swenson et al., 1995, bem como no relato de meio ano e um ano de seguimento do estudo, Armitage et al., 1991 e 1992, com 0,2 e 0,29 episódios

no período, evidenciando a variável biodisponibilidade inter-individual e a curva de aprendizado com esta tecnologia.

[Neste primeiro estudo mencionado, o seguimento de um ano dos pacientes²⁵⁰ transplantados utilizando o *tacrolimus* como imunossupressor na indicação primária, bem como no primeiro estudo multicêntrico realizado na Europa²⁵¹, evidenciaram-se taxas de rejeição que não foram significativamente diferentes das observadas com a ciclosporina em indicação primária.]

A tabela 2 que segue resume as características dos outros estudos em pacientes transplantados apresentando rejeição refratária na vigência de tratamento com ciclosporina, ao aumento da dose de CSA, bolus de 1g die (adultos) ou 10-20 mg/kg/die (pediátrico), OKT3 ou ATG, que obtiveram controle mediante o uso do *tacrolimus*.

Tabela 2. Resumo publicações por demais grupos, estudos de resgate de episódios de rejeição mediante conversão ao tacrolimus

Autor	Ano	N	Grupo / Centro	Contexto do estudo de origem	Define estes casos como
Yamani ²⁵²	2000	21*/49/200	Cleveland Clinic	Dentre os 200 transplantes realizados, examinar aqueles 49 que converteram de CSA a TAC	Três ou mais episódios refratários sem nunca haver tido indução ou tratamento com citolíticos.
Knoop ²⁵³	1994	5/NR	Erasmie Hosp Brussels	Indução com OKT3 ou ATG e tripla c/CSA	Rejeições refratárias a pulsos de esteróides e ATG ou OKT3
Meiser ²⁵⁴	1997	13/39	Grossshadern Medical Center e Dresden Heart Center	Comparar resgate entre 13 TAC e 25 com uso histórico de OKT3	Rejeições agudas refratárias a pulsos de esteróides sob ATG+(CSA+AZT+prednisona)
Meiser ²⁵⁵	1997	13			
Meiser ²⁵⁶	2004	4/30	Grossshadern Medical Center e Dresden Heart Center	Estudo dos níveis de MMF com CSA ou TAC	Rejeições agudas refratárias a pulsos de esteróides
Hachida ²⁵⁷	1994	1	Heart Institute of Japan, Tokyo	Relato do caso	Terceira rejeição refratária a pulsos de esteróides, na segunda havia respondido a ATG+OKT3
Boyer ²⁵⁸	2005	2/14/52	Hopital Necker Enfants Malades, Paris, France	Quatorze dentre os 52 transplantados pediátricos com função renal se deteriorando apesar de 50% redução da CSA e troca de AZA por MMF.	Episódios que reverteram em 2 convertidos ao <i>tacrolimus</i> destes 14, comparados aos que não mudaram de tratamento
Marcus ²⁵⁹	1998	16	Imperial College School of Medicine at Harefield Hospital, Middlesex, UK.	Retrospectiva dos 16 conversores de CSA a TAC	Rejeição ou disfunção aguda de etiologia não explicável
Mathieu ²⁶⁰	1999	14	Montreal Heart Institute, Montreal, Canada	Retrospectiva dos 14 conversores de CSA a TAC	Rejeição, disfunção aguda de etiologia não explicável ou eventos adversos intoleráveis
Cairn ²⁶¹	2003	32	National Heart and Lung Institute, Harefield, Middlesex, UK.	Retrospectiva dos 32 pacientes convertidos de CSA a TAC por sintomas intoleráveis	Síndrome de bronquiolite obliterante sob CSA
Ko ²⁶²	1998	7	National Taiwan University Hospital	Retrospectiva de resgate por conversão ao TAC após ATG+CSA+AZA+Prednisona	Rejeição, disfunção aguda ou crônica ou eventos adversos intoleráveis
De Bonis ²⁶³	2001	15	St. George's Hospital, London, UK.	Retrospectiva dos 15 pacientes convertidos de CSA a TAC por	Rejeições agudas refratárias a pulsos de esteróides sob ATG

Autor	Ano	N	Grupo / Centro	Contexto do estudo de origem	Define estes casos como
				rejeição ou sintomas intoleráveis	ou ALG +(CSA+AZT+prednisona)
Keogh ²⁶⁴	2001	6/13	St. Vincent's Hospital, Sydney	Comparativo, randomizado, de resgate entre 6 TAC e 7 irradiação total dos linfócitos	Rejeições agudas refratárias a pulsos de esteróides sob CSA+AZT+prednisona, mais de um mês após transplante
Mentzer ²⁶⁵	1998	16	UK Transplant Center of Kentucky Un., University of Wisconsin; Mt. Sinai Medical Center, NY; California Presbyterian Medical Center; John Hopkins University e University of California, San Francisco.	Prospectivo, resgate por rejeição celular ou humoral ou sintomas intoleráveis sob CSA	Rejeições agudas refratárias a pulsos de esteróides sob OKT3 ou ALG
Walker ²⁶⁶	1998	25	University of Toronto	Retrospectiva dos 25 pacientes convertidos de CSA a TAC por rejeição e sintomas intoleráveis.	Sintomas intoleráveis e rejeições agudas refratárias a pulsos de esteróides sob CSA+AZT+prednisona, com objetivo de retirada dos esteróides e AZA.
Pollock-BarZiv ²⁶⁷	2004	4/12	University of Toronto	Estudo pediátrico randomizado comparativo entre 12 CSA e 14 TAC em indicação primária	Rejeições agudas refratárias a pulsos de esteróides e OKT3 sob CSA+AZT+prednisona
Onsager ²⁶⁸	1999	15/149	University of Wisconsin	Retrospectiva dos 32 pacientes convertidos de OKT3 e CSA+AZA+esteróides a TAC por sintomas intoleráveis	Rejeições agudas refratárias a pulsos de esteróides e OKT3 sob CSA+AZT+prednisona

Devido à heterogeneidade intra e inter-estudos, se torna inválida qualquer síntese quantitativa. Então, descrevemos as porcentagens dos pacientes que conseguiram sobreviver e resolver as crises de rejeição mediante conversão ao *tacrolimus*, como citadas pelos seus autores, na tabela 3 que segue.

Tabela 3. Resumo – sobrevida sem rejeição pós-conversão ao *tacrolimus*

Autor	Ano	N	Média (meses) de seguimento Pós- Conversão	% pac sobrevida SEM rejeição Pós- Conversão	Taxa de episódios pacientes Pós- Conversão	Define Rejeição
Yamani	2000	21/49/200	2+/-2,8	62%	0,57+/-0,09	grau >3A
Knoop	1994	5/NR	3	80%		NR
Meiser	1997	13	12	86%	0,08	grau >1B
Meiser*	1997	13	12	86%	piora do grau histológico e sintomas	
Meiser*	2004	4/30		excluídos	Grau >1B+sintomas ou grau >2	
Hachida	1994	1		100%		
Boyer	2005	2/14/52	24	[MMF+ 1/2 dose] sem diferença entre 2x TAC e 12x CSA		Biópsia com atrofia tubular renal, III
Marcus	1998	16	15	80%	0,2	grau >3A
Mathieu	1999	14	35+/-7	93%	0,14+/-0,09	
Cairn	2003	32	48	60%		
Ko	1998	7	13	100%	0	grau >3A
De Bonis	2001	15	26	73%	0,2+/-0,4	grau >3A
Keogh	2001	6/13	12	90%	0,7+/-0,9	grau >3A
Mentzer	1998	16	6	60%	1,2	grau >3A
Walker	1998	25	15+/-10	80%	0,09	grau >3A
Pollock-BarZiv*	2004	4/12	11	80%	0,25	grau >3A
Onsager	1999	15/149	24	93%	0,27	grau >3A

*Nota: podem ser sub-conjuntos dos estudos maiores, sua taxas de sobrevida sem rejeição após a conversão foram descritas como pontos no gráfico mas não foram consideradas na ponderação da média, a fim de evitar contagem dupla de pacientes.

Como uma análise quantitativa de síntese meta-analítica seria inapropriada, nos limitamos a estimar a média ponderada segundo a quantidade de informação (proporção de pacientes-dia observados) que cada estudo contribuiu.

Assim, estima-se que a conversão para o uso do *tacrolimus* controla e resolve uma média ponderada de 75% dos episódios de rejeição refratária (observados na vigência de tratamento com ciclosporina).

Esta média de **75%** se constitui na melhor informação disponível atualmente para embasar decisões sobre o uso do *tacrolimus* como terapia de resgate.

5.4.4. Aspectos de segurança do *tacrolimus*

Observou-se, durante estes estudos, que embora similar a ciclosporina, apresentava diferenças em seus efeitos sobre o metabolismo dos pacientes.

O *tacrolimus* pouco afeta a função de metabolismo dos lipídeos, um dos efeitos indesejados da ciclosporina. Os níveis de colesterol, total e de baixa densidade, e os de triglicérides foram não significativamente mais baixos nos 41 pacientes convertidos ao *tacrolimus* como resgate de episódios refratários em 5 publicações^{240,245,264,266,267} de 3 estudos (Pittsburg; Sydney e Toronto).

As taxas de incidência de diabetes ou hiperglicemia requerendo medicação variaram de 6% (de 18 pacientes em Pittsburg²³⁰), 8% (de 25 pacientes pediátricos em Toronto²⁶⁶), 10% (em 21 pacientes adultos na Cleveland Clinic²⁵²) até uma

estimativa global de 43%, onde havia 14 transplantados cardíacos adultos convertidos ao *tacrolimus* (em Wiscosin²⁶⁸).

O estudo da Universidade de Pittsburg^{245,230} e a primeira publicação da Universidade de Toronto²⁶⁶ relataram diminuição do requerimento de uso de medicamentos anti-hipertensivos em um terço e um sexto dos pacientes convertidos ao *tacrolimus*, respectivamente. Isto contrastou com o estudo da Cleveland Clinic²⁵² onde houve incidência de 10%, houve 3% nos pacientes resgatados na Universidade de Wiscosin²⁶⁸ e na segunda publicação da Universidade de Toronto²⁶⁷ onde 2 das 4 crianças convertidas ao *tacrolimus* apresentaram hipertensão arterial. Os relatos sobre disfunção renal seguiram este mesmo padrão, não havendo diferenças entre os grupos estudados na Universidade de Pittsburg²⁴⁹ e na primeira publicação da Universidade de Toronto²⁶⁶, apresentando-se, porém, com uma incidência em 3%, 30% e 25% , respectivamente, nos demais 3 estudos citados acima^{252,268,267}.

As taxas de infecções bacterianas de 30% a mais²⁴⁵ e 10% mais de fungemia²⁴⁴ contrastaram com os relatos anteriores^{240,243} e posterior²³⁰ do estudo da Universidade de Pittsburg, onde os grupos sob imunossupressão com *tacrolimus* foram relatados não apresentar diferenças com aqueles sob regime baseado em ciclosporina. Os demais relatos de infecções em 20% a mais dos casos da Universidade de Wiscosin²⁶⁸, 13% entre os pacientes do Hospital Harefield da Inglaterra²⁵⁹ e 10% dos da Cleveland Clinic²⁵², podem refletir a dificuldade de ajustar as doses iniciais de *tacrolimus* devido à variabilidade intra- e inter-individual.

As doenças linfoproliferativas foram observadas em 10% (^{245,244}) e 6% a mais²³⁰ do estudo da Universidade de Pittsburg. Estas taxas estão algo superiores, mas concordantes com as observações de 5% na Cleveland Clinic²⁵² e 4% na da

Universidade de Toronto²⁶⁶. Não houve casos de doenças linfoproliferativas entre os pacientes do Hospital Harefield da Inglaterra²⁵⁹. O grupo australiano²⁶⁴, no entanto, relatou 3 casos de câncer entre os 6 pacientes convertidos ao *tacrolimus*. A mortalidade entre estes pacientes acompanhou este padrão de incidência de malignidades, com exceção de 19% entre os pacientes do Hospital Harefield da Inglaterra²⁵⁹ e 40% entre os casos da Universidade de Wiscosin²⁶⁸, embora a criança da Universidade de Toronto²⁶⁶ faleceu devido à obstrução de veia pulmonar.

Alguns efeitos cosméticos desfigurantes que ocorrem com o uso da ciclosporina, não foram observados com o uso de *tacrolimus*, de fato, foram resolvidos mediante sua conversão, em 1 caso citado no estudo alemão²⁵⁶ e em 20 pacientes com hirsutismo e 7 com hiperplasia gengival em Toronto²⁶⁶, o que levou alguns centros a utilizá-lo seletivamente em mulheres e crianças²⁶⁹.

5.4.5 Conclusão e discussão sobre as evidências e fatos para a adoção do *tacrolimus* como resgate de rejeição refratária em transplantes cardíacos

As evidências sobre a utilização do *tacrolimus* estão restritas a pequenos estudos ou relatos de casos em que houve cruzamento de pacientes para o grupo tratado com *tacrolimus* em estudos comparativos entre ciclosporina e *tacrolimus*. Aspectos de segurança foram avaliados em sub-conjuntos de 50 e menos pacientes. Considerando-se que eventos raros são descritos na razão de 1 em 1000 usos, e que mesmo sob indicação primária apenas 1.235 pacientes estão documentados, estima-se que sejam necessários estudos maiores e aprofundados.

O *tacrolimus* foi aprovado para comercialização no Brasil em dezembro de 1998, para as indicações de resgate de transplante renal e hepático. A publicação da Portaria Conjunta da Secretaria Executiva e Secretaria de Atenção

à Saúde do Ministério da Saúde, Nº. 028, de agosto de 1999, autorizou a cobertura de cápsulas de 1 mg de *tacrolimus*, para as mesmas indicações que a ciclosporina, considerando-o sua alternativa e restringindo seu uso concomitante com esta; como medicamento especial no procedimento de “Acompanhamento Pós-Transplante de Rim, Fígado, Pulmão, Coração e Medula Óssea” e incluiu também o ressarcimento para a dosagem sérica de *tacrolimus*.

Esta publicação lançou o programa no InCor que vivia o evento dramático com a primeira criança transplantada, requerendo uma alternativa terapêutica. A evidência científica revisada na época ainda permanece a base desta revisão atual, com pouco desenvolvimento.

Existe grande variabilidade de protocolos e doses, nesta última década, o conhecimento gerado permitiu uso de doses menores, do uso oral, de linhas de conduta para acompanhamento e dosagens²⁷⁰ e de novos protocolos^{271, 272}, dificultando as comparações e prejudicando o potencial de sínteses mais sistemáticas. Além disto, o *tacrolimus* também apresenta variabilidade de absorção em vários subconjuntos de pacientes²⁷³, requerendo individualização das terapias imunossupressoras nos pacientes pediátricos, diabéticos, gestantes e outros subgrupos. As taxas de rejeição, por exemplo, nos pacientes de raça negra se apresentam superiores às observadas nos pacientes de raça branca. Nestes, o grupo da *Cardiomyopathy and Heart Transplantation Ochsner Clinic* também estudou paralelamente o *tacrolimus* e a ciclosporina em indicação primária, obtendo resultados similares de 5% de rejeição em ambos grupos ao final de 1 ano, comparativamente a 27% de rejeição nos pacientes de raça negra tratados historicamente com ciclosporina²⁷⁴.

Embora com maior número de pacientes estudados em indicação primária, os conhecimentos sobre esta tecnologia ainda estão incompletos e se desenvolvem lentamente devido ao pequeno número de pacientes documentados nas publicações. Isto salienta a relevância do estudo em curso no InCor, diante da restrição de evidências científicas pertinentes, e enfatiza sua importância para o Brasil e para o registro internacional dos transplantados.

5.5. Decisão de Incorporação do tacrolimus no InCor

O *tacrolimus* foi introduzido no InCor no ano de 1999, um semestre após seu registro na ANVISA e um mês após a publicação da Portaria Conjunta da Secretaria Executiva e Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde, Nº. 028, de agosto de 1999, que autorizou sua cobertura como medicamento especial no procedimento de “Acompanhamento Pós-Transplante de Rim, Fígado, Pulmão, Coração e Medula Óssea” incluindo os códigos 99.885-01-terminações 2, 5, 6, 7 e 8, respectivamente para as apresentações de ampolas de 0,5mg/mL, cápsulas de 10 mg, de 5mg, dosagem sérica de *tacrolimus* e cápsulas de 1 mg, para as mesmas indicações que a ciclosporina, considerando-o sua alternativa e restringindo seu uso concomitante com esta.

5.5.1. Ações e percepções dos atores na decisão de incorporar o *tacrolimus* no InCor

Os fatores nos três níveis, individuais, organizacionais e do sistema de saúde, que influenciaram o processo de decisão para a incorporação do *tacrolimus* no InCor estão descritos nesta seção. Os responsáveis indicados pelo Conselho Diretor do InCor responderam e discutiram as questões sugeridas no instrumento semi-

estruturado para entrevista (ver Anexo I). Sob a perspectiva das dimensões e categorias elencadas na seção de materiais e métodos, neste instrumento, buscamos evidenciar as características destes atores, conhecer suas opiniões (que citamos neste texto em *caracteres itálicos*) sobre os processos organizacionais e os princípios orientadores do SUS, bem como a relação temporal entre a ocorrência da construção da decisão, o desenvolvimento da tecnologia, os conhecimentos e a experiência no InCor.

5.5.2. As características da experiência profissional relevante e o nível de poder formal, ou informal, detido ou percebido, pelos atores envolvidos na estrutura organizacional

Seis profissionais foram designados pelo Conselho Diretor do InCor como centrais na decisão de incorporar o medicamento *tacrolimus* para os casos nos quais houve emergência de rejeição do coração transplantado ou de eventos adversos intoleráveis associados a ciclosporina. Três deles eram, na ocasião, diretores de Divisões Clínicas e os outros três eram chefes de serviços clínico, pediátrico e da farmácia, especializados para transplante cardíaco. Estes profissionais apresentavam uma média de 17 ± 7 anos de trabalho na instituição, uma razão de 4:2 de gênero masculino:feminino e idade média de 50 ± 7 anos. Enquanto os primeiros três apresentavam menos de 30% de sua rotina de trabalho em assistência, os três outros exerciam pelo menos 60% de suas atividades na prática da assistência direta aos pacientes, perfazendo uma média $\pm$ desvio padrão de $43 \pm 31\%$ em assistência, como denota a distribuição das tarefas no seio da equipe (resposta à pergunta 5 nas entrevistas para a tecnologia de ablação cirúrgica). Os seis entrevistados relatam outras tarefas em administração, perfazendo uma média de $23 \pm 30\%$, com

estruturação dos relatórios anuais e documentação das rotinas de processos de trabalho. Um sétimo e um quarto da jornada de trabalho destes profissionais são dedicadas ao ensino, na maior parte do tempo, para pós-graduação, seguidos por parcelas à graduação e residência médica principalmente em clínica cardiológica especializada, demonstrando o aspecto da formação como fator de influência decisivo na adoção e na disseminação de novas tecnologias. A geração de conhecimento através da utilização de um décimo a um terço do tempo de trabalho para a pesquisa mostra o envolvimento destes profissionais na estruturação de novos limites do saber em suas disciplinas.

O hospital universitário, como centro de referência com clínica e cirurgia especializada em transplante, com o maior volume de procedimentos da cidade de São Paulo, com sua missão de ensino e pesquisa proporcionou o *locus* apropriado, facilitando a incorporação do novo medicamento. A idade, a experiência e, sobretudo, o poder formal destes profissionais médicos na hierarquia acadêmica universitária, permitiram ensinar e dirigir o encaminhamento de formandos para esta super especialização. Os respondentes têm grupos de trabalho em números não inferior a 30, ± 1400 , outros colegas.

5.5.3. A percepção dos entrevistados a respeito do sistema de saúde

Buscando qualificar os entrevistados, perguntamos a sua percepção sobre a saúde. As respostas relataram perfis de profissionais comprometidos com *prevenção e educação, prevenção primária e secundária, fornecimento de informação e orientação adequada para prevenção e controle dos fatores de risco, série de medidas preventivas envolvendo inclusive mudanças de estilo de vida, diagnóstico*

precoce, diagnósticos precisos e acesso aos medicamentos, inclusive prescrevendo a necessidade de serem realizados estudos populacionais e familiares a fim de mudar esta realidade, percebida como reativa, do sistema de saúde.

Em cardiologia, os respondentes consideram menos efetivo para a proteção da saúde *estar exposto aos fatores de risco e não corrigi-los, utilizar procedimento com baixa relação custo / benefício e criticam a - falta de medicamentos no sistema público.* Além disto, - *criticando o conceito menos (que incluímos na pergunta), por ser paradoxal: Opina-se que a ação dos serviços de saúde deve estar equilibrada em uma balança, pois embora os métodos de tratamento sejam menos efetivos que aqueles de prevenção, em situações de maior risco, estes passam a ser necessários. Mudanças de hábitos, sem dúvida, fariam mais que os métodos intervencionistas, diminuindo o número de anos de vida perdidos (por exemplo, no caso das valvopatias, grande parte reumáticas, que seriam plausivelmente preveníveis ou todas curáveis precocemente, e cujo tratamento mais tardio se torna complexo e não curativo).* A *ação dos serviços de saúde deve incluir a educação da sociedade, proporcionando a oportunidade de maior entendimento desde a infância visando estabelecer medidas efetivas de proteção, prevenção e promoção à saúde.*

Definindo riscos como *tudo aquilo que possa representar a possibilidade de agravo (evento danoso) ou que possa representar barreira ou ameaça de não atingir os objetivos propostos, bem como só alcançar parcialmente estes objetivos – o que seria um efeito indesejável comparativamente ao proposto,* um dos diretores também opina que *sob a perspectiva da sociedade, o risco pode ser abordado, do ponto de vista econômico-financeiro, como custos excessivamente elevados relativamente aos benefícios obtidos ou potenciais; ou ainda, há o risco, do ponto de vista ambiental,*

quando há impacto e conseqüências indesejáveis para o meio. - Considera-se uma conseqüência muito indesejável para todos o desconforto e a decepção de não se conseguir atingir os benefícios propostos.

Buscando esclarecer o significado de proteção à saúde, e os fatores percebidos como determinantes, foram solicitadas suas opiniões sobre riscos associados a uma nova tecnologia para a cardiologia. A elaboração das respostas incluiu desde *não ter sido testada em estudos clínicos bem elaborados, possibilidade da ocorrência de um evento adverso grave que não possa ser controlado, risco de morte de acordo com o desenvolvimento da tecnologia, alto custo sem benefício adequado*, até a prescrição detalhada de um processo de avaliação: - *A análise para a incorporação de uma nova tecnologia deve incluir: 1º. sua efetividade, 2º. estar baseada no esclarecimento dos benefícios evidentes e na elucidação de quais são estes benefícios; 3º. Associa-se o custo agregado e a balança entre seus benefícios e riscos (entretanto, inúmeras tecnologias foram incorporadas sem avaliação; salienta-se o grande risco, a ser considerado sinônimo de marketing de tecnologia avançada, diminuindo a relação de importância das melhorias que esta deva trazer à saúde); 4º. Acrescenta-se a isto o fato que o envolvimento da população e dos profissionais pode provocar pressões enganosas, que a adotam sem resolver os problemas de saúde; e 5º. É preciso melhorar o crédito a evidências rigorosas, bem como para o seu seguimento. Assim, estas evidências deveriam ser previstas a priori para evitar expectativas vãs e gastos desnecessários.* Em teoria, isto denota compromisso com os princípios de beneficência, não maleficência, bem como à eficiência do sistema de saúde, gerando maior acesso para aquela nova tecnologia que demonstrar maiores benefícios. Devido à percepção de benefício enunciado do

tacrolimus, neste caso, este mecanismo se configuraria em um fator facilitador para a incorporação desta tecnologia.

5.5.4. A percepção dos atores sobre as exigências do InCor para a incorporação de novas tecnologias

As regras institucionais para a incorporação de um novo medicamento estão estruturadas e os respondentes expressam o crédito de *serem adequadas no sentido de visar o benefício do paciente*, citando-se que *as regras no InCor seguem os critérios da Câmara de Fármacos e Medicamentos do HC, descritas no Anexo 2 do Guia Farmacoterapêutico 2004/2005. Para a incorporação de um medicamento exclusivo para InCor, segue-se as regras da Sub-Comissão de Farmacologia do InCor.*

As etapas do fluxo de incorporação de uma nova tecnologia funcionam de maneira semelhante a um projeto de pesquisa: - apresentado às diferentes instâncias da organização: o Conselho Diretor, a Comissão de Ética em Pesquisa, consultando pareceres dos diferentes setores relevantes a respeito dos aspectos técnicos (por exemplo, a farmácia no caso de medicamentos ou os laboratórios de pesquisa envolvidos, a engenharia clínica no caso de equipamentos, etc...), serviço de planejamento e gestão e Diretoria Executiva.

Ressalta-se que *neste segmento ainda há necessidade de aprofundamento dos processos operacionais com maior integração entre os usuários, farmácia, engenharia clínica, ou outros, segundo a tecnologia em estudo. A integração destes com o setor econômico-financeiro e gerencial do InCor é fundamental, significaria, sem dúvida, tornar possível uma maior probabilidade de escolha de tecnologias mais apropriadas, com maior segurança, eficácia e eficiência para a saúde dos*

cidadãos atendidos. Nota-se existir necessidade de uma maior definição do fluxo para a incorporação de novas tecnologias. Percebe-se, atualmente, uma pulverização e grupos independentes para os quais necessitar-se-ia construir laços estreitos, definindo melhores meios de amarrar o fluxo do processo tal como impressos próprios com parecer de todas as unidades e áreas relevantes e envolvidas no futuro programa. Um maior entrosamento entre a avaliação da tecnologia e a sua análise econômica, trabalhando com maior intensidade a interação interna (dos grupos e Comissões com a Diretoria) e externa (da Diretoria com as instâncias envolvidas em Ciência e Tecnologia e Secretarias e Ministério de Saúde) poderia, finalmente, permitir amarrar o processo. Houve também a reflexão sobre a escala de tempo, esforço e perseverança necessárias à construção para tornar a cultura de avaliação tecnológica mais habitual, como uma parte naturalmente integrante da rotina, salienta-se a importância de sensibilizar e treinar para favorecer a sua plena implementação.

Cita-se igualmente, que a incorporação de tecnologias no InCor é difícil pelo custo e fácil se de benefício e de baixo custo, e embora, às vezes, o processo não seja tão concatenado, na maioria das vezes é diversificado. -Deve-se notar que os esforços dependem do valor e custo / investimento, denotando a pressão para a otimização do uso de recursos. Além disto, ressalta-se que então, se nota uma necessidade de maior sistematização, tornar o fluxo mais explícito e criar um mecanismo próprio de controle e acompanhamento para verificar se há o retorno esperado (follow-up) – um mecanismo efetivo de avaliação pós-incorporação, demonstrando uma preocupação de construir maior conhecimento sobre a efetividade

na realidade da população atendida, bem como a maior participação da equipe assistencial neste sentido.

Na percepção das regras do InCor menos adequadas, *a avaliação tecnológica rigorosa, em profundidade nem sempre é possível, sobretudo no que diz respeito à avaliação econômica. Considerando que as etapas ainda não estão suficientemente concatenadas, a inter-relação entre os setores, às vezes se torna um tanto errática. Por exemplo, ainda não há um impresso próprio para a avaliação, a definição deve se tornar mais explícita. Quanto às regras mais difíceis de cumprir, a inter-relação entre os setores (como, por exemplo, relativamente a um bom parecer técnico sobre um equipamento, dependem de uma interação excelente com a engenharia de manutenção, especificando os parâmetros da instalação e adaptações requeridas, a engenharia clínica relatando o programa, garantias, manutenção e treinamentos necessários e os usuários...). Além disto, ainda há limitações, sobretudo no que diz respeito à avaliação econômica.*

Nas cinco questões abordando a mesma temática de exigências institucionais para a incorporação de tecnologias em âmbito mais geral, observa-se que os diretores apresentam as mesmas opiniões: *Vemos que o InCor tem buscado há tempo prestar uma boa assistência baseada também para o progresso do programa de pesquisa e ensino. Às vezes vai até o exagero de trazer tecnologias muito novas, que ainda não estão totalmente testadas e aceitas. Tenta sempre estar na frente, incorporando sem a necessária crítica se é relevante para as necessidades da saúde da população. Necessitar-se-ia de uma modulação mais fina, com maior equilíbrio entre as áreas, realizando avaliações mais críticas das evidências e resultados, talvez com maior sistematização. Pensamos que seria necessário um Comitê específico por área ou*

por assunto específico, para poder provocar a integração que é desejável relativamente às tecnologias. Como Hospital de Ensino, há liberdade atrelada à condição de HE, e há uso exagerado de algumas tecnologias sem haver protocolos bem estritos, não muito bem fechados, de indicação para seu uso. Indicações mais abertas podem constituir problemas potenciais. As opiniões sobre estas regras institucionais elaboraram sobre os diferentes caminhos para se obter a aprovação para uma nova tecnologia: passando pela Comissão de Ética e Pesquisa, Aprovação do Conselho Diretor, Consentimento do paciente, Protocolos definidos com o preenchimento de um Check-List pelo médico que avalia o paciente, para liberação do uso de nova tecnologia, e provas de ressarcimento/ cobertura financeira, até as sugestões de melhorias nas novas tecnologias se deve ter um maior aprofundamento dos conhecimentos relativos ao seu uso, aplicação e protocolos próprios bem definidos, poderiam auxiliar; um embasamento mais aprofundado relativo à tecnologia e uso das mesmas junto aos produtores e estudos de custo-efetividade. Enfim, a percepção destas exigências institucionais denota que são boas, mas que ainda podem melhorar com a sistematização e maior envolvimento dos atores, fomentando meios de criar mais conhecimento institucional (como, por exemplo, os Comitês mencionados anteriormente, permitindo maior sustentação e estruturando informações) e que estas necessitam de maior vigilância.

Opinando a respeito da aplicação de metodologias de avaliação de tecnologias, identifica-se a opinião que *é fundamental: caso não haja avaliação, havendo incorporações de tecnologias inadequadas ou não apropriadas, existem custos altos e resultados não desejados, não relevantes para a nossa realidade, cultura social e sistema de saúde* e, as percepções de 5/6 entrevistados que

metodologias de avaliação de tecnologias são úteis *para que se tenha controle sobre a tecnologia instituída*, parecem contrastar com um certo receio, justamente de perder este controle, opinando que *podem servir em determinadas situações, mas não são exclusivas*.

- *As reflexões acima citadas mencionam nossa preocupação com a necessidade de integrar, sintonizar começo, meio e fim dos processos para que todas as partes se motivem com um norte comum e se movimentem para a ação na mesma direção. Diretrizes com objetivos claros e definidos podem sinalizar a todos os elementos esta convergência requerida, criando rotinas para os processos, com indicadores de resultados e relatórios de acompanhamento, permitindo-se, assim, alcançar maior integração e coerência operacional.*

O relacionamento evidenciado frente às regras institucionais e do sistema de saúde para a incorporação de novas tecnologias no Brasil, apresenta-se com a percepção que as metodologias de avaliação de tecnologias estão - *incipientes, mas hoje na boa direção, abrindo possibilidades com a criação da Secretaria de Economia em Saúde e Insumos Estratégicos no Ministério da Saúde*. Por outro lado, as opiniões que - *em relação à incorporação de novos medicamentos, acho que deveria haver maior flexibilidade da ANVISA para incorporar novos medicamentos e tecnologias, uma vez que bem fundamentados e que - tomando como exemplo a nova tecnologia em questão, as ações brasileiras parecem barreiras para liberação da nova tecnologia no SUS*, denotam a percepção de um certo desconcerto entre as instâncias superiores de decisão no nível do sistema, bem como - *a ANVISA deveria ser mais pró-ativa nos preços de referência para o país!*, elaborando a opinião de

que a aplicação das metodologias de avaliação de tecnologias estaria, atualmente, ainda *fragmentada e inadequada*.

5.5.5. A percepção dos atores sobre os princípios e preceitos definidos no instrumento de entrevista (Anexo I) que regem a prática no sistema de saúde e no InCor

Dois terços dos respondentes afirmam conhecer os princípios legais para a incorporação de tecnologias em âmbito das instituições públicas, sendo os mais citados o registro sanitário dos produtos na ANVISA e a Lei que rege as Licitações, de No. 8666. Face aos princípios descritos (especificados no Quadro 7 de Materiais e Métodos) opinam que *todos* são importantes para a incorporação de novas tecnologias, salientando *legalidade, igualdade, poder-dever, moralidade, impessoabilidade, interesse público e eficiência*. Existe a percepção de que o sistema cumpre com *todos* os princípios, para *transmitir transparência administrativa e seriedade, legalidade, igualdade, poder-dever, moralidade administrativa, segue o controle jurídico, motivação, razoabilidade, interesse público e proporcionalidade*. Os respondentes opinam que o InCor cumpre com estes princípios *dentro de suas limitações, ou pelo menos, tenta cumprir na medida do possível*. Também expressam que *impessoalidade ainda não está suficiente; poder-dever, às vezes, foge ao controle, extrapolando sua competência; motivação são implementados parcialmente pela instituição*. Opinam que *tudo é possível melhorar se houver um programa mais abrangente, aceito pelos diretores da instituição e bem divulgado. Ao passar a praticá-lo, talvez possa haver alguma interferência externa, mas é muito menos provável que esta tenha impacto se o processo estiver contido apenas no círculo*, que seria mais fácil se houvesse mais consciência da *necessidade de discussão com as pessoas e pares diretamente envolvidos no processo*. Além da sensibilidade aos

princípios legais, este discurso faz transparecer o empenho em melhorar o processo, sua divulgação e a abrangência da participação.

Igualmente *todos* os atributos especificados no Quadro 8 de Materiais e Métodos, oferecido como Quadro B do instrumento de entrevista, foram considerados importantes e imprescindíveis, ressaltando que é *-importante sublinhar que a utilidade é fundamental; flexibilidade, a adaptação às mudanças; aceitabilidade, o processo participativo é essencial; oportunidade, porém, com simplicidade - para atingir os objetivos de forma prática e ágil*. Opinam que o InCor *cumpe utilidade, mas apenas no básico; aceitabilidade, mas o processo participativo é pouco desenvolvido; simplicidade, mas que nem sempre é virtude; sensibilidade que está inclusa nas demais e o InCor tem boa capacidade*. Ainda opinam que o InCor *cumpe oportunidade, flexibilidade: devido à necessidade de sobrevivência da instituição, que a instituição tenta cumprir os itens na medida do possível, nenhum completamente*. Os respondentes possuem a opinião de que seria possível melhorar *-Em primeiro lugar, com alguma forma de aumentar a participação, uma estrutura mais horizontalizada e com maior envolvimento no processo decisório. Em segundo, a definição mais explícita de planos de médio e longo prazo. A estrutura organizacional e operacional necessita mais base nos processos, possuindo mecanismos de avaliação contínua e retro-alimentação de todo o sistema. Pensamos que se necessitaria ter um pouco mais de envolvimento das partes interessadas, tanto internas quanto externas, a respeito dos processos produtivos e resultados! – Talvez redefinindo prioridades, facilite o desenvolvimento destes atributos, com - criação de canais mais ágeis, tais como criação de fórum*

para discussão, de conselhos e comissões com autonomia de decisão e – divulgação e envolvimento de todos os atores nas metas e diretrizes da instituição.

Igualmente, existe a percepção que o sistema de trabalho poderia ter *administração mais participativa, maior revisão dos processos de trabalho, adequação dos serviços à demanda (SADT), e no caso do transplante cardíaco infantil e ICC em crianças, vêem a necessidade de criação de estrutura mais adequada* e expressam necessidade de *descentralizar a Farmácia do Ambulatório em parceria com a Secretaria de Saúde para possibilitar um atendimento individualizado ao paciente. -Implantar um sistema de prescrição eletrônica nos consultórios médicos do ambulatório, integrado com o sistema de dispensação de medicamentos, eliminaria a necessidade de re-digitação transcrevendo a receita para otimizar a orientação ao paciente para torná-lo mais adequado às ações de atenção à saúde da população.* As ferramentas operacionais do InCor referentes à incorporação de tecnologias são percebidas como sendo *adequadas, mas precisam de mais divulgação e adesão das equipes.* Há sensibilidade a respeito da eficiência do sistema, e vontade que este melhore, que transparece nas asserções: *A ferramenta mais utilizada na Farmácia é o impresso Anexo I: Justificativa para uso de medicamento não padronizado, este poderia ser mais detalhado e considerar o custo da nova tecnologia, lentas e sem condições de medir o custo-benefício embora acreditamos que o objetivo é melhorar a saúde da população.* As relações entre os setores do InCor envolvidos na incorporação de tecnologias são percebidas como *relações fragmentadas, nem sempre coerentes, notando que há necessidade de maior comunicação, integração e facilitação na incorporação de tecnologias.*

Desta forma, reconhece-se certos entraves na execução dos serviços habituais por *-fluxograma adequado, mas com limitação na investigação com rapidez, - casos de conflitos de equipe, interesses pessoais, falta de conhecimento da equipe a respeito de processos e normas, além da resistência às mudanças, - burocracia quanto aos papéis na execução do atendimento a ser realizado; falta de leitos, - falta de medicamentos e excesso de solicitação / provisão quando disponíveis, que pode comprometer a qualidade do atendimento por impossibilidade da atenção individualizada.*

Por estas dificuldades, existem propostas de melhorias no InCor, para torná-lo mais adequado nas ações de assistência à saúde da população, *-do ponto de vista legal, há uma proposta mais global de mudanças previstas no Complexo Hospital da Clínicas, do qual o Instituto do Coração faz parte, que seria a sua transformação em autarquia de regime especial. Isto traria uma maior eficiência e flexibilidade, particularmente com respeito à política de recursos humanos. Esta mudança deve conduzir à mudanças organizacionais substanciais, com uma estrutura mais simples, poderá haver maior horizontalização: menos níveis intermediários entre as chefias e supervisores visando alcançar um quadro de pessoal mais aderente às necessidades de todos os Institutos, com elevado compromisso com funções bem determinadas e atividades mais específicas. No InCor já existem diferentes Comissões, mas há que se buscar maior integração entre estas e maior ênfase nos Órgãos Colegiados. Talvez seja necessário desenvolver mais e poderia haver um órgão de Coordenação. Do ponto de vista físico, o InCor ainda necessita finalizar a implementação de seu Plano Diretor. Existem algumas estruturas físicas para as quais ainda falta a readequação no Bloco I, por exemplo, o ambulatório, o pronto socorro, o prédio do*

centro de experimentação, a reforma dos andares e do centro cirúrgico do bloco I, são necessárias para atualizar a estrutura e melhorar a assistência à população.

Em âmbito mais amplo, há a percepção do grupo, sobre as relações entre os diversos níveis do sistema de saúde envolvidos na incorporação de tecnologias, da falta de planejamento comum, pois os critérios de implementação estão mal definidos. Acreditamos que as ações devam ser mais integradas e visar diretamente o benefício ao paciente.

Citam que -há várias estratégias inovadoras que podem ser aplicadas ao sistema de saúde, com uso empírico já implementadas em outros países necessitando adaptação que se constituiriam em boas estratégias inovadoras a ser aplicadas, tais como desenvolvimento de vacinas e combate a doenças que apresentam relação com condições de saneamento básico e moradia, a determinação de custo / benefício e redução da mortalidade para as novas tecnologias, bem como um maior entrosamento entre MS e órgãos avaliadores seria desejável.

Nota-se que - a dissociação entre as ações, no sistema de saúde, nas três esferas de governo, é semelhante ao que acontece nos estabelecimentos de saúde, em maior escala, pois reflete o seu conjunto.

Esta preocupação maior está sendo reconhecida. Nos últimos 2-3 anos, já se observam esforços nesta direção, existe consciência sobre a necessidade de se desenvolver estruturas, nos três níveis de governo, próprias para a ciência e tecnologia do setor saúde, criando orientações, mecanismos e provendo recursos adequados para sua implementação.

O SUS está atingindo uma maior maturidade, está havendo maior transparência do que se faz e as análises estão apontando o custo destas ações. Tudo o que se faz, ou deixa de fazer, impacta o sistema e se reflete na assistência à saúde da população.

Além disto, a população está mais ativa, buscando mais seus direitos, tem havido maior número de reclamações sobre o que é feito, ou não, baseadas no Código da Defesa do Consumidor, exercendo um papel crescente de pressão e controle social sobre as organizações sociais e políticas. Este controle social externo também tem sido representado nas próprias instâncias de governo como o Conselho Nacional de Secretários de Saúde dos estados, CONASS, o Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde, CONASEMS, e outros Conselhos de Representantes Municipais e Estaduais. Este movimento tem levado à maior preocupação com as definições das orientações e mecanismos para estimular uma melhor implementação de ações destas organizações sociais e políticas no nível do SUS.

O mesmo está acontecendo no nível privado, onde a geração crescente de custos tem induzido grandes problemas operacionais, motivando, inclusive, regulação da Agência Nacional de Saúde Suplementar, ANS, e onde se nota a emergência de grande interesse pela pesquisa de avaliação de tecnologias para a saúde.

Enfim, observa-se que os fornecedores também estão preocupados, pois dependem da autorização de uso de seus produtos nas Tabelas de Ressarcimento do SUS para a incorporação dos programas tecnológicos que os utilizam.

Nota-se, portanto, que - *existe uma situação nova, e em movimento dos diversos players, com preocupação para avaliar diversas variáveis e esclarecer a possível contribuição das novas tecnologias antes de incorporá-las.*

Uma sinalização mais coerente permitiria estabelecer maior unicidade nos objetivos. Existem alguns caminhos para a incorporação de novas tecnologias, mas todos deveriam contemplar a correlação com as necessidades da saúde da população e os custos resultantes para o sistema de saúde. Este processo deveria passar pela definição clara de indicadores de resultados e acompanhamento, em comparação com o que já existe instalado nos serviços de saúde, bem como o estabelecimento de seu custo-benefício.

Em teoria, isto já está escrito nas nossas leis maiores para a saúde, ou seja, a Diretriz está coerente, mas sua operacionalização ainda é tímida, inexistente ou inconsistente, devido a certas resistências: O statu quo mais desorganizado tem certos benefícios, principalmente para alguns grupos de pressão.

O sistema de saúde poderia incorporar algumas ferramentas de gestão e de financiamento que sejam bem apropriadas aos objetivos propostos.

Observa que - o sistema ainda é bem centralizador, refletindo-se isto até em seu nome, SUS, considerando que o D da Descentralização deveria ser incluído no seu nome e acrônimo, tornando-o SUDS, a fim de melhor demonstrar a real intenção da Diretriz da Descentralização.

As instituições públicas, por seu lado, apresentam uma gama variada de estruturas e estilos de gestão, trazendo múltiplos problemas pela falta de autonomia e flexibilidade, que acarretam em um baixo nível de responsabilidade pela ação e compromisso com os objetivos que se quer realizar.

Há consciência que - a realidade exige um novo modelo para as Organizações Sociais para a Saúde. Esta discussão parece trazer certas melhorias, estas reflexões sobre as OSSs devem ser ainda mais aprofundadas.

O financiamento para a saúde ainda não está suficientemente adequado e nem os fluxos para este financiamento estão muito eficientes, pois, por exemplo, existem gastos administrativos importantes ao gerar recursos no nível Municipal, enviá-los ao nível Federal, para depois só parte destes retornarem ao Município. Menciona que se deva observar o exemplo mais eficiente de outros países, onde apenas a contribuição do Município como redistribuição social da renda é transferida aos demais níveis de governo.

Também existe a percepção que existem lacunas de implementação final a respeito de uma maior integração público e privado e que falta ainda maior clareza nas definições das funções das diferentes esferas do governo, para a operacionalização mais eficiente da Lei 8080 e do próprio SUS. Salienta-se que existem boas intenções nas iniciativas no nível macro do sistema, mas que ainda falta que, no nível micro e local, a distribuição de recursos esteja pautada e acompanhada com avaliações explícitas e com rigorosa análise econômica a fim de se poder consolidar e efetivamente adequar o nível macro. Isto pode ser realizado mediante o uso intensivo de recursos da informação. Hoje, e apesar de haver o banco de dados, DATASUS compartilhado e acessível na Internet, ainda faltam ferramentas dedicadas para a gestão local, e a tentativa de criação e implantação do Cartão Nacional de Saúde, permanece em estágio embrionário com resultados mitigados por interesses de terceiros.

O próprio modelo assistencial foi concebido colocando pouca ênfase e valores na atenção mais básica à saúde. As Tabelas privilegiam as atenções mais especializadas, mas com estímulos insuficientes à contra-referências para criar laços e bases mais sólidas para a base do sistema.

Assim, percebe-se que estamos no meio do caminho de uma transição, especialmente entre a intenção de mudar este modelo e a própria organização do SUS. Acreditamos que deveríamos criar melhorias importantes nas Clínicas Básicas de Atenção à Saúde e fixar Centros Especialistas. Estes centros, sob a nossa visão, devem ter maior autonomia e incentivos estimulando à atualização contínua e diferenciação para alcançar uma coerência global no sistema como um todo. O próprio ensino médico deveria estar contido neste planejamento, realizando o contingenciamento e incentivo dos especialistas requeridos, bem como das condições para seu aproveitamento e distribuição. Estas nossas feridas devem ser abordadas e analisadas, sob pena, se não o fizermos, se demorarmos muito mais tempo para alcançarmos as soluções efetivas (pois não é apenas com grandes equipamentos que será garantida a atenção à saúde da população) de ameaçarmos inclusive a sobrevivência do SUS. Acredita-se que, assim, devamos alcançar o equilíbrio entre as ações de prevenção e promoção à saúde e as ações terapêuticas, desde as comuns àquelas com técnicas complexas, sem permitir espaços para que possa haver inversão na polarização.

Acredita-se que grandes debates na comunidade deveriam ser estimulados para estabelecer critérios e limites aceitáveis para a excessiva medicalização da morte e outros temas controversos, citando, por exemplo, grande quantidade de recursos gastos em instituições terciárias com pacientes terminais sem esperança de

sobreviver, em unidades intensivas, totalmente dependentes de aparelhos e sem chances de melhorar. Fala-se dos efeitos perversos da excessiva medicalização, de vez que estes recursos não estarão, portanto, disponíveis para tratar outras pessoas com maior expectativa de vida. Grande parte destes eventos seriam melhor abordados fora da instituição de saúde, para o quê necessitar-se-ia de uma ação social efetiva, com serviços intermediários apropriados para tratar o mal-estar das pessoas”. Observa-se que este mal-estar não tratado, deficiências de auto-estima, complexos, etc. evoluem provocando ciclos viciosos de maior mal-estar. Estes acabam gerando buscas de muitos exames, doenças de etiologia não esclarecida e a necessidade de remédios para os sintomas, iniciando uma cadeia infinda de uso de recursos cada vez mais sofisticados, sem gerar benefícios, e muitas vezes sendo iatrogênicos, para a saúde do paciente. Estas estratégias necessitam revisão urgente e estão à disposição dos gestores, só necessitam ser implementadas.

Considera-se que se possa, assim, construir um avanço muito grande para os serviços de saúde, auxiliando a estabelecer os critérios e limites com evidências científicas, construindo-se protocolos para a utilização de novas tecnologias por meio de análises cada vez mais refinadas.

Na descrição dos pontos fortes e frágeis nas relações entre as ações de fornecedores, outros serviços de saúde, Secretaria da Saúde do Estado, Secretaria da Saúde do Município, Ministério da Saúde, ANVISA, vigilâncias sanitárias estaduais e municipais e outros atores interessados em tecnologias sobre o sistema de assistência à saúde, os entrevistados salientam que -os pontos fortes são o rigor administrativo, o forte interesse, fiscalização e abertura para abraçar novas tecnologias.

Os fornecedores fazem seu papel, mostrando o que precisam ao trazer suas tecnologias para vender para o sistema de saúde. Criam e desenvolvem tecnologias nem sempre de uma maneira a atender às necessidades da saúde, por exemplo, com indicações muito extensas. Acredita-se, porém, que hoje exista menos empurroterapia, o tempo de trazer espelhos está passando, havendo um pouco mais de responsabilidade no fornecimento e manutenção, bem como na administração de preços. Há uma certa preocupação com manter uma imagem positiva, em geral, que tem trazido certa conscientização de que eles são parte integrante do processo, não podem apenas vender e se retirar.

Os prestadores de serviço, por sua vez, estão mais preocupados com conseguir realizar análises mais aprofundadas das tecnologias para a saúde, pois estas estão cada vez mais complexas e caras. Existe um ambiente mais favorável para o discernimento e definição de linhas orçamentárias para estas pesquisas.

Por outro lado, está havendo uma estruturação positiva dos órgãos reguladores no Ministério da Saúde, como na Secretaria de Atenção à Saúde e na Secretaria de Insumos Estratégicos, Ciência e Tecnologia e Economia da Saúde, e da Vigilância Sanitária. Nesta última, consideramos que a estruturação da Agência Nacional, a ANVISA, foi um passo importante, outorgando maior responsabilidade e flexibilidade, capilarizando estes esforços nas esferas estaduais e municipais, certas vezes com conflitos por competências nem sempre muito estabelecidas e claras, comuns em processos de implantação; mas, isto também permite maior participação das organizações e da sociedade e deve levar à maior cobrança por resultados.

Um dos pontos frágeis, é o fato que a cultura, em geral, ainda não esteja muito acostumada às análises mais elaboradas e permaneça arraigada a conversas

e aos sentimentos e impulsos, o famoso jeitinho. Expressões comuns – sabe com quem você está falando? e a síndrome pós-congresso, onde o brinquedo de luxo parece ser a solução para todos os problemas – denotam uma cultura de jogos de pressões e poderes que leva mais tempo mudar. Acreditamos que todas as instâncias estão conscientes disto e caminhando para evitar simplesmente aceitar circunstâncias, como antes.

Um outro ponto fraco percebido é a burocracia e lentidão na tomada de decisão e a baixa capacidade de integrar pelo custo, etc.. Este ênfase na lentidão dos processos que tramitam entre as autoridades constituintes do sistema de saúde aparecem como fatores facilitadores para a emergência de diversificação de interesses e busca de outras alternativas.

Um novo processo que começa a incentivar o desenvolvimento de tecnologias para a saúde dentro do país talvez estimule ainda mais profundamente esta mudança de cultura. Construir seus próprios insumos, em vez de só consumir, faz com que sejam necessários testes precoces, com aprendizado e conhecimentos que podem gerar novos desenvolvimentos. A efetiva participação das organizações no desenvolvimento e produção de conhecimentos e bens modifica substancialmente o ambiente tecnológico do setor saúde do Brasil. Esta deve ser uma modificação ampla e profunda do setor que precisa ser incentivada para a construção de uma verdadeira indústria da saúde.

5.5.6. A percepção dos atores a respeito do conhecimento disponível sobre a tecnologia e a relação temporal entre estes conhecimentos e sua decisão de adoção do *tacrolimus*

Os entrevistados relatam que há 9 anos, desde 1995, vêm estudando sobre a nova tecnologia e em 1999: uma criança foi submetida ao re-transplante cardíaco e

apresentou problema sob uso da terapia convencional, necessitando a nova tecnologia. Antes da incorporação do Tacrolimus, discutiu-se o seu uso, principalmente para os transplantes cardíacos em crianças com alto risco, favorecendo casos com complicações arteriais, coronarianas e renais. As justificativas foram submetidas à Sub-Comissão de Farmacologia do InCor e esta as submeteu a Comissão de Farmacologia do Complexo HC-FMUSP. - Para atender prescrição médica, a nova tecnologia foi fornecida pela Divisão de Farmácia do ICHC. As decisões, caso a caso, favoreceram a autorização de compra específica para os sub-grupos complicados e de maior risco de rejeição. O interesse sobre a nova tecnologia se desenvolveu -para diminuir rejeição, -dentro do contexto do acompanhamento do programa de transplantes, todos os assuntos relacionados eram discutidos periodicamente. A equipe cirúrgica constatou que os estudos sobre a nova droga apontavam vantagens sobre os problemas vividos com o medicamento convencional, a ciclosporina. - Estudos demonstraram superioridade em relação à taxa de rejeição, preservação da função do órgão transplantado, sobretudo como terapêutica a situações refratárias a terapia convencional. Trouxeram a esta discussão: vantagens, desvantagens, custos, condições regulamentadas referentes à indicação e ao uso / SAS / MS e atenderam às normas InCor relativas à novas tecnologias: - maior eficácia comparativamente ao padrão convencional; - preocupação de entender vantagens, desvantagens e riscos. Esta unanimidade só apresentou uma exceção, um dos diretores que assumiu mais recentemente e se encontrou com a falta de ressarcimento financeiro para a prática instalada e que deve ser continuada.

O processo para ter acesso a uma nova tecnologia parece estar bem desenvolvido e estruturado. No caso de medicamentos – *A Farmácia solicita ao médico o preenchimento de um documento (Anexo I) com a justificativa para a compra da nova tecnologia e o encaminha à Sub-Comissão de Farmacologia do InCor para avaliação. Se autorizado, é encaminhado à Central Farmacêutica de Distribuição (CFD recebe em geral no mesmo dia) que irá providenciar a compra da nova tecnologia, que demora entre 5 a 10 dias. Mais amplamente, -se busca o conhecimento da nova tecnologia, busca na literatura, discussão com a equipe, discussão com pares internacionais e a interação com os centros que a utilizam, - 1º. Estudos clínicos bem definidos, 2º. Aprovação da Comissão Científica e de Ética da instituição. - Novas tecnologias são encaradas com muito cuidado; principalmente medicamentos e equipamentos. São realizados estudos em profundidade, habitualmente são discutidos literatura com evidências, contato com profissionais, grupos específicos de estudo e propostas são submetidas a diferentes Comitês. A Comissão Científica e de Ética em Pesquisa que habitualmente analisava todos os aspectos, quase sempre requeria projetos de pesquisa experimentais restritos para construir conhecimentos e saber se dever-se-ia, ou não, utilizar a tecnologia em serviços de rotina. A regulamentação interna proporciona contatos amplos com fabricantes e fornecedores, fábricas e outros centros que estavam utilizando. A equipe, incluindo a engenharia clínica, ia visitar fábricas e serviços pertinentes. Juntando-se isto com a bibliografia, resultados dos testes e documentos do órgão regulador, formava-se a base para as decisões. O InCor aprendeu a fazer este processo na sua estrutura: ao trazer mais equipamentos deveria melhorar custos, insumos e pessoas (o treinamento era incorporado, havia garantia da manutenção e*

a empresa realizava “in lócus” o acompanhamento do início do novo método). O processo foi muito bem utilizado, por exemplo, no embrião (estudo MASS do Dr Whady Hueb) da incorporação da angioplastia. Este estudo pareado, comparativo com a cirurgia, analisou o impacto e definiu quais casos deveriam ir para a hemodinâmica. O uso do laser na revascularização trans-miocárdica é um outro exemplo que foi submetido a um processo similar. Todas as drogas são, hoje, assim submetidas. Além disto, desde o início das atividades do InCor, a Bio-Engenharia mantém relação com agências de fomento à pesquisa como a FINEP, o CNPq (que inclusive já teve seu escritório em São Paulo dentro do InCor) e a FAPESP. Muitos pesquisadores e muitas pesquisas foram assim incorporados na Bio-Engenharia. Desde 1978, a Comissão Científica ordena o desenvolvimento, organização e acompanhamento dos protocolos e pesquisas no InCor. Uma vez que a fase de pesquisa é vencida, começa o processo de submissão para autorização de aumentar a prática para processos da rotina dos serviços. Este processo, por exemplo, no caso da angioplastia, levou uma média de 2 a 2,5 anos, enquanto que no caso da revascularização trans-miocárdica, a definição para quê grupo específico haveria maiores benefícios demorou 4 a 5 anos. O apoio da empresa mais a compra do equipamento são elementos facilitadores, mas a maturação do processo e o seu acompanhamento, bem como o da literatura científica relevante no mundo, são elementos que requerem muito mais tempo. Em algumas tecnologias, como por exemplo, a técnica cirúrgica de suporte cardíaco, envolvendo o coração com o músculo peitoral, a Comissão aprovou um projeto de pesquisa para o acompanhamento desta tecnologia.

Após ter acesso a tecnologia – o médico prescreve e a Farmácia atende a prescrição da nova tecnologia para pacientes internados e ambulatoriais, realizando controles especiais, quando necessário. O atendimento gera relatórios de consumo para embasar compra para reposição da nova tecnologia. – Se informar com o paciente, da concordância ou não com a próxima terapêutica. – Se a nova tecnologia parece ter bom custo / benefício, faz-se um projeto piloto e a partir deste se projeta o futuro. Sucodem-se as etapas –Aprovação de padronização do medicamento; Disponibilização pela Farmácia; Experiência Clínica com o uso do medicamento. Salientando-se que a instituição tem tomado muito cuidado com a incorporação de novas tecnologias. Sempre são solicitadas as bases científicas para comparar. O processo inclui a análise dos dados e ampla discussão. Isto inclui a verificação da adequação destes com publicações científicas, são revistas as indicações, bem como os dados disponíveis – se estes servem para embasar as decisões locais e prestar satisfações à sociedade. Há consciência que estas decisões podem desdobrar-se em decisões para outras instituições, outras Escolas e Faculdades pelo exemplo. Estimulam-se publicações em artigos, fóruns de discussão, apresentações em jornadas científicas sobre avanços versando sobre as novas técnicas trazidas. E, que se trabalha para garantir continuidade através de provisão orçamentária, apresentar estudos de efetividade aos gestores para reconhecimento da tecnologia tanto no SUS quanto em convênios.

5.5.7. Os fatores organizacionais que facilitaram, restringiram ou dificultaram a adoção do *tacrolimus*, como citados no Quadro 1. Fatores afetando a adoção de novas tecnologias da revisão da literatura, interações e sua discussão

Para as duas direções de área envolvidas nesta decisão, a estruturação do processo e a presença de nível superior de hierarquia acadêmica e na estrutura de

trabalho foram fatores facilitadores para a aquisição da tecnologia. As características dos médicos, descritas na sub-seção 1) acima, constituíram-se em fatores promotores, pela experiência e poder dos líderes.

A tecnologia possui atratividade elevada, pois modifica as taxas de rejeição aos órgãos transplantados, constituindo-se em instrumentação crítica à sobrevivência dos pacientes mais “preciosos”: Esta é uma casuística que traz prestígio e reconhecimento internacional à equipe, ao InCor e ao HC. A equipe permanece estável e com forte liderança, facilitando a continuidade do programa.

No caso de adoção desta tecnologia, houve a probabilidade *a priori* de substituição parcial da necessidade de outras admissões hospitalares nos pacientes com rejeição crônica e evitou-se a morte de alguns destes pacientes com rejeição aguda.

Um fator facilitador da decisão de adoção da tecnologia foi sua base em uma legislação, a Portaria Conjunta da Secretaria Executiva e Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde, Nº. 028, de agosto de 1999, que autorizou sua cobertura como medicamento especial no procedimento de “Acompanhamento Pós-Transplante de Rim, Fígado, Pulmão, Coração e Medula Óssea” incluindo os códigos 99.885-01-terminações 2, 5, 6, 7 e 8, respectivamente para as apresentações de ampolas de 0,5mg/mL, cápsulas de 10 mg, de 5mg, dosagem sérica de *tacrolimus* e cápsulas de 1 mg, para as mesmas indicações que a ciclosporina, considerando-o sua alternativa e restringindo seu uso concomitante com esta.

Esta legislação foi eventualmente revogada, transformando-se em fator de barreira à adoção da tecnologia, pois, na época, o medicamento só possuía registro na

ANVISA para estar sendo comercializado no Brasil, aprovado para as indicações de rejeição de rins e fígados transplantados.

Devido a esta revogação, o HC não mais recebeu o *tacrolimus* para transplante cardíaco e, portanto, não mais o forneceu aos pacientes transplantados no InCor. Como este medicamento se tornou necessário “pela vida” dos pacientes já prescritos, vários pacientes têm liminar judicial para a continuidade do tratamento e o InCor está retirando recursos de outros procedimentos para continuar fornecendo o *tacrolimus*. Com estas limitações, apenas novos casos muito graves são admitidos no programa *tacrolimus*, constituindo-se em fator de barreira. Isto se tornou em barreira quase intransponível quando a ANVISA indeferiu a solicitação de inclusão de nova indicação, para o transplante cardíaco, em dezembro de 2004.

A consulta à Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo também evidenciou-se como fator de barreira, prescrevendo que os pacientes retornem à ciclosporina, o qual não é mais possível sob risco de vida. No entanto, está atualmente disponibilizado, no *site* da Internet Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, o protocolo²⁷⁵ de um outro medicamento especial, o micofenolato mofetil, utilizado na dupla terapia concomitantemente com ciclosporina ou *tacrolimus*, incluindo prescrição para transplante cardíaco e no item 2- reconhecendo o *tacrolimus* como terapia de resgate do enxerto.

Como mencionado pelos entrevistados, - *há dissociação entre as ações, no sistema de saúde, nas três esferas de governo, inter- e mesmo intra-esferas*, que atuam como fatores de barreira ao acesso o sistema de saúde. No SUS, como o ressarcimento das operações é insuficiente para cobrir os custos da realização dos

procedimentos, isto se converte, portanto, em maior barreira para a adoção de uma tecnologia sem ressarcimento, pois não há margens financeiras.

Estas tensões entre os vários interesses e interessados, *stakeholders*, são um exemplo empírico atual de como pacientes e a organização ficaram reféns de uma ordem-desordem em instâncias públicas externas, de publicação e revogação de portarias, sem haver sido considerado um planejamento para os pacientes que já haviam sido incluídos no programa. Esta falta de integração entre os vários níveis se constitui na maior barreira observada para a incorporação da nova tecnologia em estudo, seu ressarcimento.

5.6. Desdobramentos atuais e potenciais para a organização e o sistema de saúde

5.6.1. Utilização e custos observados no programa do InCor utilizando o *tacrolimus*

Segundo os especialistas entrevistados do InCor, o *tacrolimus* foi adotado como *resgate em episódios de rejeição refratária e eventos adversos intoleráveis da ciclosporina* que ocorreram em aproximadamente 10% dos adultos e 45% das crianças transplantados no InCor.

Considerando a maior-idade cívica ou adultez, a partir dos 18 anos de idade, esta revisão inclui parte do programa de transplantes do coração do InCor, desde janeiro do ano 2000 até dezembro de 2005, onde houve o total de 97 adultos e 46 transplantes infantis. As características demográficas e clínicas maiores dos pacientes e suas frequências estão resumidas na tabela 4 que segue.

Tabela 4. Distribuição dos grupos de idade e gênero da população transplantada no InCor, 2000 a 2005

Frequência:		Infantil				Adultos				Total	por	Categorias de cardiomiopatias de base:
Óbitos	Gen	CD	CI	CMc	CMr	CH	CD	CI	CMr	Freq.a	Freq.r	
	F	14		4	1	7	2	5	2	35	24%	1ª.) CD: dilatada
	M	9	1	1	2	12	19	8	3	55	38%	2ª.) CI: isquêmica
Sim	F	3	2	2	1	5	5	4		22	15%	3ª.) CMc: congênita
Sim	M	2		2	2	10	6	10		32	22%	4ª.) CMr: restritiva, obstrutiva e / ou reumática
Freq.absoluta		28	3	9	6	34	32	27	5	144		5ª.) CH: chagásica
Freq. relativa		19%	2%	6%	4%	24%	22%	19%	3%	100%		OBS: Alguns pacientes que possuíam duas ou mais das categorias e foram categorizados na superior, na ordem enumerada acima, exceto adultos chagásicos.

Durante o período de janeiro de 2003 a dezembro 2005, foram observados 492 eventos de admissão hospitalar em 95 destes pacientes.

5.6.2. Descrição dos casos transplantados que foram convertidos ao *tacrolimus*

Visando avaliar os custos das admissões-index do transplantes cardíacos e seus itinerários diagnósticos e terapêuticos hospitalares, foi possível observar uma seção temporal entre os anos de 2003 a 2005, constituindo uma amostra de 95 casos

transplantados com dados completos. Isto compreende 63 adultos e 9 crianças sob imunossupressão baseada no protocolo com ciclosporina a fim de comparar com os 8 adultos e 14 crianças que foram convertidos para o protocolo com base em *tacrolimus*. Embora estes não sejam a totalidade dos dados do período, estes constituem uma amostra representativa de todos os casos (ver frequências absolutas e relativas na tabela 5 de resumo descrevendo a amostra estudada, que segue). Considerando a natureza retrospectiva dos dados e o estágio inicial do desenvolvimento do atual sistema de informações do InCor, SI³, houve imposição de nos restringirmos aos dados registrados e já importados, observáveis no InCor, neste período.

Tabela 5. Distribuição dos grupos de idade e gênero segundo categorias de cardiomiopatias nos pacientes transplantados entre 2000 a 2005, no InCor

			Infantil					Adultos					
	Óbitos	Gênero	CH	CD	CI	CMc	CMr	CH	CD	CI	CMr	F.a	F.r
Ciclosporina		F		1				4	2	2	1	11	12%
		M		3				5	13	5	1	30	32%
	Sim	F		2		1		2	3	2		13	14%
	Sim	M		1	1			7	3	5		19	20%
Tacrolimus		F		7		2	1	1	1	1		13	14%
		M	1	1			1	5				8	8%
	Sim	F										0	0%
	Sim	M					1					1	1%
Frequência absoluta			1	15	1	3	12	24	22	15	2	95	
Frequência relativa			1%	16%	1%	3%	13%	25%	23%	16%	2%	100%	

Nesta tabela 5 de resumo, acima, é possível observar o único óbito, entre os anos de 2003 e 2004, entre os pacientes convertidos ao *tacrolimus*, comparativamente aos 32 pacientes amostrados (dentre os 54 óbitos registrados entre 2000 a 2005) na coorte tratada com ciclosporina, ou com a intenção de sê-lo (50% destes óbitos ocorreram por rejeição hiper-aguda e / ou falência de múltiplos órgãos no intervalo de até 30 dias após o transplante). Este óbito ocorreu no 40º. dia após o transplante em um adolescente de 13 anos de idade, portador de cardiopatia congênita com cardiomiopatia restritiva grave, por rejeição aguda e falência de

múltiplos órgãos. Entre os 95 pacientes para os quais houve algum registro durante o período de dados registrados no SI³, este um óbito, entre os 28 pacientes convertidos ao *tacrolimus*, representaria uma tendência de redução de $37\% \pm 8\%$ (com intervalo com 95% de confiança entre -53% a -20%) da mortalidade observada comparativamente aos 35 dentre os 84 pacientes observáveis no SI³, que permaneceram sob tratamento imunossupressor com ciclosporina.

Os demais pacientes convertidos ao *tacrolimus* se encontravam vivos até 30 de dezembro de 2005 e fizeram seguimento rotineiro no InCor, que lhes dispensou, regularmente, os remédios necessários.

5.6.3. Metodologia de avaliação de custos hospitalares

Os custos incorridos durante a admissão do transplante estão resumidos nas figuras e tabelas, por categoria de custos. Os dados sobre o uso dos recursos documentados no prontuário eletrônico do sistema de informações do InCor, SI³, foram compilados por admissões, iniciando pela admissão-index onde foi realizado o transplante.

Os diagnósticos foram codificados utilizando-se a classificação ID-10 com 4 dígitos e categorizados segundo a CID-10 com 3 dígitos. As intervenções foram classificadas segundo a tabela de ressarcimento de procedimentos do sistema de internações hospitalares, SIH-SUS. Os estratos ou as categorias adotadas para classificar cada recurso utilizado para cada paciente incluíram: idade, sexo, diagnósticos, número de horas por tipo de leito, número de procedimentos por tipo de atenção requerida, número de medicamentos específicos e número de exames realizados por tipo de laboratório. Os custos unitários atribuídos aos itens de

consumo refletiram os preços médios das três últimas compras de cada um dos materiais e medicamentos, em 2005. Não estimamos os custos dos procedimentos da enfermagem, fisioterapia, psicologia e serviço social, pois estes são custos fixos, independentes da sua produção, e estão inclusos no valor calculado para a diária da internação geral e das unidades intensivas. Aos exames complementares dos serviços de apoio diagnóstico foram atribuídos os valores de custo de produção estimados pelos respectivos laboratórios a partir dos itens utilizados na sua realização em 2005. As estimativas de custos totais representam as somas dos produtos das quantidades de recursos pelos valores unitários correspondentes, permitindo, desta forma, o cálculo da estimativa média empírica observada.

Na base de dados matricial, constituída em registros por paciente, por categorias e por admissões, a ocorrência de cada variável foi estudada por meio de funções matemáticas simples de frequências, somas e intervalos, com o auxílio do software Microsoft Access®. Os gráficos descritivos e de análise de tendências por regressão logarítmica linear univariada foram realizados utilizando o software Excel® Microsoft.

5.6.4. Resultados sobre o uso de recursos na admissão – index e no seguimento pós-transplante

Entre as admissões observáveis no prontuário eletrônico, SI³, atualmente, observa-se que o programa para os pacientes transplantados requer uma intensidade de cuidados ainda mais importante nos casos que chegam para a admissão pelo pronto-socorro, não planejados *a priori*. E, nestes últimos três anos, estes casos representaram uma média de 38% dos transplantes que ocorrem no InCor.

Tabela 6. Resumo das admissões cirúrgicas observáveis no SI³ em transplantados entre 2003 e 2005

Requerimentos de recursos, nas admissões eletivas e de urgências e Porcentagens de Transplantados requerendo cirurgias adicionais	2005		2004		2003		total	%
Ano tx: Origem	PS INCOR	RESIDENCIA	PS INCOR	RESIDENCIA	PS INCOR	RESIDENCIA		
Transplante cardíaco ortotópico do adulto	9	17	3	6	6	6	47	
Drenagem do pericardio	2	5	2				9	19,1%
Cirurgia geral, endoscopias, colecistectomias e outras		1			4	4	9	19,1%
Toracotomia exploradora ou toracocentese	1	3	1	1	1	1	7	14,9%
Explante de gerador de pulsos	1	1	1	2			5	10,6%
Biopsia pulmonar a céu aberto		1	1	1	1	1	4	8,5%
Revisão de hemostasia pos-operatoria	1	1	1				3	6,4%
Retirada de fio de aço					3		3	6,4%
Procedimentos sobre o mediastino			1		2		3	6,4%
Explante de eletrodo de desfibrilador ou de marcapasso	1	1	1				3	6,4%
Drenagem pleural	1	1			1		3	6,4%
Suporte cardiocirculatorio com bomba centrifuga (bio pump)		1					1	2,1%
Suporte cardiocirculatorio com balao intra-aortico (bia)				1			1	2,1%
Ressutura de esterno				1			1	2,1%
Outros procedimentos - cirurgia das arritmias	1						1	2,1%
Instalação de cateter venoso de media permanencia totalmente implantavel		1					1	2,1%
Biopsia do pericardio	1						1	2,1%
Biopsia de ventriculo direito		1					1	2,1%
Sub-total nos transplantes de Adultos	18	34	6	13	20	12	103	2,2
Transplante cardíaco (congenito)	1		4	2	2	3	12	
Drenagem pericardica (congenito)			1	1	1	2	5	41,7%
Ressutura de esterno					1		1	8,3%
Manutenção do torax aberto					1		1	8,3%
Outro procedimento, miscelania			1				1	8,3%
Cirurgia toracica não cardiaca						1	1	8,3%
Cirurgia de otorrino					1		1	8,3%
Sub-total nos transplantes Infantis	1		6	3	6	6	22	1,8

O seguimento destes pacientes também requer recursos adicionais ao longo dos anos. O programa tem, atualmente, uma média de requerimento de 82 ± 61 internações por ano para os 144 pacientes transplantados entre 2000 e 2005. Estas apresentaram uma média de 15 ± 5 dias de permanência por internação e uma soma média anual de 1.250 ± 1.200 dias de internação, ver o resumo com os dias de internação por ano de transplante e de seguimento na tabela que segue.

Tabela 7. Distribuição do número de admissões e de dias de permanência do programa por ano de transplante e ano de seguimento, observáveis no SI³

Ano Tx\ Seg.	2003	2004	2005	Soma No. Interna.	2003	2004	2005	Soma Dias Interna.	Média Dias Perm.
--------------	------	------	------	-------------------	------	------	------	--------------------	------------------

Ano Tx\ Seg.	2003	2004	2005	Soma No. Interna.	2003	2004	2005	Soma Dias Interna.	Média Dias Perm.
2000	3	5		8	18	81		99	12
2001	11	21	9	41	65	221	70	356	9
2002	15	10	9	34	27	52	56	135	4
2003	60	66	13	139	1048	885	237	2170	16
2004	14	90	49	153	277	1857	725	2859	19
2005	3	18	96	117	19	308	1540	1867	16
Total	106	210	176	492	1454	3404	2628	7486	15

Observa-se na tabela 7. **Resumo das admissões observáveis no SI³, por Ano de transplante, pacientes transplantados entre 2003 e 2005**, certa diferença no uso de recursos entre adultos e transplantados infantis. Uma outra diferença relativa ao uso de recursos foi observada entre os estratos de imunossupressão: os pacientes convertidos ao *tacrolimus* utilizaram relativamente menos recursos, como pode ser observado no gráfico que segue, ver frequências relativas algo inferiores àquelas utilizadas pelos pacientes com ciclosporina. É possível observar nas barras do gráfico mostrando as frequências relativas, sobretudo no grupo **Ciclosporina Todos**, que o uso de materiais e medicamentos sobre-passa todas as demais barras de grupo, evidenciando esta diferença.

Figura 10. Frequência de Uso de recursos por pacientes por ano e estrato de imunossupressão

Embora adultos e transplantados infantis tenham sido convertidos ao *tacrolimus* por eventos de rejeição e / ou eventos adversos graves, constituindo, portanto, um grupo de maior complexidade, observou-se médias de utilização de horas do centro cirúrgicos e requerimento similares de dias sob cuidados intensivos e total de dias de internação (ver figura 13 acima e tabela 8 que segue).

Tabela 8. Média absoluta de uso de recursos por paciente por ano, CSA e TAC

Médias _ Freqüência absoluta:	Horas C.Cir.	Dias UTI	Nº. dias, total de Diárias
Todos Vivos Infantil	5	30	57
Todos Vivos Adultos	7	25	64
<u>TACROLIMUS Todos</u>	<u>6</u>	<u>31</u>	<u>68</u>
TACROLIMUS_Infantil	5	33	61
TACROLIMUS_Adultos	7	27	80
<u>CICLOSPORINA Todos</u>	<u>7</u>	<u>25</u>	<u>57</u>
CICLOSPORINA Vivos Infantil	6	25	62
CICLOSPORINA Vivos Adultos	7	25	62
CICLOSPORINA Vivos	7	25	62
CICLOSPORINA óbitos	8	23	50

Da mesma maneira, os pacientes convertidos ao *tacrolimus* apresentaram requerimentos similares de assistência especializada multi-profissional, comparativamente àqueles necessitados pelos pacientes sob protocolo de imunossupressão à base de ciclosporina, como pode ser observado nesta tabela 9 com as médias e desvios-padrão observados, bem como na figura 11 de resumo, que seguem, permitindo a visualização da distribuição das freqüências relativas do uso destes recursos por grupos.

Tabela 9. Média de uso de recursos multi-profissionais por paciente por ano, CSA e TAC

Assistência especializada multi-profissional média e desvio padrão		
Avaliação eletrofisiológica média total	6	4
CICLOSPORINA óbitos	6	4
CICLOSPORINA Vivos Adultos	5	3
TACROLIMUS Vivos Adultos	6	4
Enfermagem média total	3017	2606
CICLOSPORINA óbitos	3604	3238
CICLOSPORINA Vivos Adultos	2289	1640
TACROLIMUS Vivos Adultos	2460	1361
TACROLIMUS Vivos Infantil	3789	3387
Fisioterapia média total	253	176
CICLOSPORINA óbitos	484	1125
CICLOSPORINA Vivos Adultos	173	96
CICLOSPORINA Vivos Infantil	501	445
TACROLIMUS Vivos Adultos	309	143
TACROLIMUS Vivos Infantil	325	140
Nutrição média total	38	35
CICLOSPORINA óbitos	28	23
TACROLIMUS Vivos Adultos	4	4
TACROLIMUS Vivos Infantil	64	36

Figura 11. Média relativa - recursos multi-profissionais por paciente/ ano

A mesma tendência, não significativa, de utilizar menos recursos dos serviços de apoio diagnósticos e terapêuticos, SADT, foi observada (ver figura 12 que segue).

Figura 12. Frequência relativa de uso de Serviços de Apoio Diagnóstico e Terapêutico, SADT

Tabela 10. Frequência Anual de uso de Serviços de Apoio Diagnósticos e Terapêuticos

Quantidade . Totais SADT

Médias: Freq. Anual de uso de recursos SADT	n= SADT	Análises Clínicas	Hemo-dinâmica	Imagens	Patolog. clínica	Scopias Diagnóst.	Traçados Diagnóst.	Σ SADT por paciente/ano
VivosInfantil	11	368	2	185	1,0	0,0	12	569
Vivos Adultos	28	611	2	135	1,1	2,9	7	760
TACROLIMUS_TODOS	18	563	2	196	1,0	1,2	12	776
TACROLIMUS_INFANTIL	10	394	2	210	0,9	0,0	14	621
TACROLIMUS_ADULTOS	8	774	2	179	1,1	2,8	10	969
CICLOSPORINATodos	39	515	2	127	1,3	2,7	6	653
CICLOSPORINA_Vivos_Infantil	2	411	2	171	2,0	0,0	8	593
CICLOSPORINA_Vivos_Adultos	19	575	2	123	1,1	3,1	7	711
CICLOSPORINAVivos	21	560	2	128	1,2	2,8	7	700
CICLOSPORINA_óbitos	18	462	2	125	1,3	2,6	6	599

Os custos médios das categorias de recursos utilizados no programa de transplantes do coração no InCor estão apresentados na figura 13 e na tabela 11 que seguem. As médias são não significativamente mais elevadas no grupo dos pacientes convertidos ao *tacrolimus* refletindo os episódios clínicos graves que motivaram esta conversão e a curva de aprendizado com a nova tecnologia.

Figura 13. Frequência relativa de custos de Serviços de Apoio Diagnóstico e Terapêutico, SADT

Tabela 11. Média de custos anuais por tipo de SADT por ano e por droga de imunossupressão de base

						Q.tidades Totais		
Médias: Custos Anuais	n= SADT	Análises Clínicas	Hemo-dinâmica	Imagens	Patologia clínica	Scopias Diagnóst.	Traçados Diagnóst.	Σ SADT / pacient / ano
VivosInfantil	11	R\$ 1.902,09	R\$ 2.030,55	R\$ 12.520,18	R\$ 70,00	R\$ 0,00	R\$ 362,73	R\$ 16.885,55
Vivos Adultos	28	R\$ 3.114,79	R\$ 2.453,83	R\$ 10.695,71	R\$ 75,00	R\$ 406,71	R\$ 333,21	R\$ 17.079,26
TACROLIMUS TODOS	18	R\$ 2.842,83	R\$ 2.524,19	R\$ 14.822,33	R\$ 70,00	R\$ 191,56	R\$ 446,22	R\$ 20.897,13
TACROLIMUS INFANTIL	10	R\$ 2.039,60	R\$ 1.965,90	R\$ 13.761,00	R\$ 63,00	R\$ 0,00	R\$ 407,40	R\$ 18.236,90
TACROLIMUS ADULTOS	8	R\$ 3.846,88	R\$ 3.222,04	R\$ 16.149,00	R\$ 78,75	R\$ 431,00	R\$ 494,75	R\$ 24.222,42
CICLOSPORINA Todos	39	R\$ 2.712,74	R\$ 2.400,99	R\$ 8.678,23	R\$ 87,95	R\$ 356,10	R\$ 296,10	R\$ 14.532,12
CICLOSPORINA_Vivos _Infantil	2	R\$ 2.051,00	R\$ 2.007,50	R\$ 12.155,00	R\$ 140,00	R\$ 0,00	R\$ 182,00	R\$ 16.535,50
CICLOSPORINA_Vivos _Adultos	19	R\$ 2.970,47	R\$ 2.259,53	R\$ 8.962,53	R\$ 77,37	R\$ 417,89	R\$ 282,74	R\$ 14.970,53
CICLOSPORINA Vivos	21	R\$ 2.882,90	R\$ 2.235,52	R\$ 9.266,57	R\$ 83,33	R\$ 378,10	R\$ 273,14	R\$ 15.119,57
CICLOSPORINA óbitos	18	R\$ 2.514,22	R\$ 2.594,04	R\$ 7.991,83	R\$ 93,33	R\$ 330,44	R\$ 322,89	R\$ 13.846,76

Uma estimativa da ocorrência de infecções foi possível parametrizando pacientes abaixo e acima da média de uso de antibióticos, para este grupo de pacientes, registrados no SI³. Assim, observou-se que houve uso similar de antibióticos entre os grupos, com intervalos com 95% de confiança incluindo valores nulos, ver abaixo das médias de diferença entre as taxas de ocorrência de infecções, entre o grupo convertido ao *tacrolimus* e aqueles que permanecem utilizando ciclosporina ($\pm$ desvios-padrão de ocorrências), na coluna central- tabela 12 a seguir.

Tabela 12. Número de pacientes acima ou abaixo da média de uso de antibióticos do grupo específico e diferença da média de custo de seu grupo

N óbitos	Imuno Base	N Maiores que a Média	N Menores	Sub-Totais	% ocorrências	Diferença CSA & TAC (interv. 95% confiança)	Média de Diferença de Custo	Desvio padrão de Diferença de Custo
Vivos	Ciclosporina	9	40	49	18,4%	4,6% $\pm$ 11% (-18% até +27%)	-R\$ 1.691,83	R\$ 2.139,51
Vivos	Tacrolimus	6	21	27	22,2%		R\$ 274,03	R\$ 6.167,36
Sub-totais vivos		15	61	76	19,7%			
óbitos	Ciclosporina	14	21	35	40,0%	8,6% $\pm$ 71% (-131% até +149%)	R\$ 2.224,20	R\$ 12.387,08
óbitos	Tacrolimus	0	1	1	0,0%		-R\$ 2.346,02	
Sub-totais óbitos		14	22	36	38,9%			

Ao longo dos anos observados, 2003 a 2005, ver tabela 7 **Ano de Seguimento:** Número de internações e Soma de Dias de Permanência, foram relatadas 38 internações com 418 dias de permanência associadas à infecções nestes pacientes, sendo que 8 destas, dentre as 9 que ocorreram no ano de 2003, ocorreram em pacientes adultos sob ciclosporina e os levaram ao óbito. As demais internações do

outro adulto e de 19 dentre as 29 internações associadas à episódios graves de infecções nos pacientes pediátricos, foram resolvidas e houve seguimento regular destes transplantados documentado no SI³: 20 destas estiveram associadas com os eventos de conversão ao *tacrolimus*. Um único destes pacientes pediátricos, portador de malformações congênitas, e transplantado em sua adolescência por cardiomiopatia restritiva, veio a falecer por insuficiência renal aguda em internação subsequente.

A comparação detalhada sobre os demais efeitos clínicos dos imunossupressores foi considerada estar além do escopo desta revisão. Estes efeitos, porém, já estão sendo tratados de maneira mais aprofundada no estudo em curso no InCor. O estudo inclui as características específicas dos receptores, do coração transplantado e do ato operatório, o tempo de isquemia durante o transplante, a idade do doador, infecções anteriores da dupla: receptor e doador, estado da função renal e pulmonar do receptor, bem como a análise temporal da incidência da série de eventos de rejeição e outros efeitos benéficos ou adversos relevantes. Esta tese em curso tem o compromisso de responder ao Ministério da Saúde as questões da sobrevida livre de rejeição de 24 meses de seguimento dos 21/46 pacientes pediátricos e 9/97 pacientes adultos convertidos ao *tacrolimus* por episódios agudos ou crônicos de rejeição refratária à terapia protocolar e eventos adversos intoleráveis da ciclosporina, bem como seu impacto no metabolismo e função do coração transplantado nestes pacientes comparativamente aos controles pareados contemporâneos que continuam tendo protocolo de imunossupressão à base de ciclosporina. A presente revisão se constitui na base para a discussão deste estudo em curso, salienta sua relevância diante da restrição de evidências científicas pertinentes, bem como enfatiza sua importância para o Brasil e para o registro internacional dos transplantados.

5.6.5. Contexto e reflexão sobre o possível impacto da incorporação da *Tacrolimus* no SUS

No Brasil, entre o ano de 2000 e 2005, foram realizados 692 transplantes do coração (registrados no DATASUS). A taxa de mortalidade de 37,8% foi registrada nestes casos. Se as observações, sobre os pacientes transplantados no InCor e convertidos ao *tacrolimus*, de redução de $37\% \pm 8\%$ (com intervalo com 95% de confiança entre -53% a -20%) da mortalidade associada à rejeições, comparativamente aos pacientes sob protocolo de imunossupressão à base de ciclosporina, fosse extrapolada: poder-se-ia reduzir, mediante esta estratégia, quase uma centena dos 292 óbitos documentados nestes transplantes.

Além disto, a presente observação do programa de transplantes do InCor apresenta a similaridade nas frequências de uso dos recursos, bem como dos seus custos, permitindo esperar *a priori* que a estratégia de resgate *per se*, de conversão para a base de imunossupressão com *tacrolimus* diante de episódios de rejeição refratária e eventos adversos intoleráveis da ciclosporina, não teria impacto financeiro para o sistema de saúde.

Isto, no entanto, não seria real, pois, se mais transplantados sobreviverem, acrescentar-se-iam requerimentos por assistência à saúde de alta complexidade em cardiologia. Esta problemática se constitui, assim, em uma escolha de sociedade. O debate ético e social deverá ser lançado: o programa dos transplantes é o mais dispendioso e o mais controvertido. Se a decisão for positiva, ratificando que o programa deva existir, então uma política de registro longitudinal, planejamento pró-ativo e recursos deverão ser adequadamente alocados.

Neste intervalo entre o ano de 2000 e 2005, foram registrados 16.160 dias de permanência hospitalar no Brasil, para os eventos de transplantes. Relata-se o valor

total de ressarcimento de 15 milhões de reais. Ou seja, o ressarcimento médio de R\$ 22.000,00 pela admissão para o evento de transplante e de R\$ 355,63 por ano para o seguimento (procedimento estratégico nº. 1805102 –PRÉ / PÓS CIRURGIA CARDÍACA / TRANSPLANTE ÓRGÃOS, com valores médios de R\$ 50.000,00 anuais, apesar de haver glosado 17% das apresentações). A presente observação do programa de transplantes do InCor apresenta custos médios do dobro destes valores. Isto acontece apesar dos dois anos de esforços intensos do programa de otimização do uso dos recursos e a adoção de mecanismos de compra em grupo, pelo pregão do Governo do Estado de São Paulo. Sob estes mecanismos, em 2005, os custos dos medicamentos padronizados decresceram em média 30%. Os imunossupressores, no entanto, acresceram-se de uma média de 25% maior custo, que aquele observado no ano de 2004.

O programa de uso da ciclosporina, durante as internações observadas para os eventos de transplantes, utilizou uma média que custou cerca de R\$ 300,00. Aqueles pacientes convertidos ao *tacrolimus* utilizaram uma média que custou cerca de R\$ 600,00. Ambos valores se referem apenas a estas bases de imunossupressão. Os requerimentos nas demais drogas dos protocolos, inclusive córtico-esteróides e anticorpos anti-linfócitos, são múltiplos e complexos. Supondo que todos os imunossupressores registrados nos procedimentos estratégicos, FAEC, de cardiologia o foram para transplantados do coração, cada paciente registrado no DATASUS teve, em 2005, um valor médio de prescrição de imunossupressores de R\$ 1.847,00, ou seja, um protocolo com medicamentos de valor médio de R\$ 3,89, 17% mais que a média observada em 2004. Por outro lado, na última coluna da tabela que segue, com os dados registrados neste período, observa-se que o baixo custo dos tratamentos

baseados na ciclosporina, quando acompanhados de azatioprina e micofenolato mofetil sobre-passam o custo observado nos protocolos baseados no *tacrolimus*. A conversão ao protocolo com *tacrolimus*, sobretudo nos pacientes pediátricos do InCor, diminuiu as doses requeridas de córtico-esteróides e de azatioprina. No total, no entanto, os custos dos medicamentos foram similares para ambos os grupos tratados no InCor.

Tabela 13. Procedimentos FAEC Cardiologia/SUS – custos dos imunossupressores

por Ano de Competência Procedimento após 10/99	Valor Médio / Unidade	Quantidade Aprovada		Valor Aprovado por Ano Competência		
		Média N°. med/ 1/ 692 pacientes		2005 % custos	Custos	Custo: média / 1/ 692 pacientes
		Total 2000-2005			Total 2000-2005	
TOTAL IMUNOSSUPRESSORES	R\$ 3,89	181.053.098	261637	-	R\$ 574.211.630,96	R\$ 829.785,59
1101607-CICLOSPORINA	R\$ 58,61	112.338	162	0,1%	R\$ 5.104.386,42	R\$ 7.376,28
3607101-CICLOSPORINA 100MG-SOL. ORAL P/ FRASCO 50 M	R\$ 168,26	66.920	97	1,0%	R\$ 14.923.296,92	R\$ 21.565,46
3607102-CICLOSPORINA 25 MG-CÁPSULAS	R\$ 0,80	17.113.714	24731	1,4%	R\$ 19.270.395,63	R\$ 27.847,39
3607103-CICLOSPORINA 50 MG-CÁPSULAS	R\$ 1,61	21.831.302	31548	3,9%	R\$ 48.621.120,05	R\$ 70.261,73
3607104-CICLOSPORINA 100 MG-CÁPSULAS	R\$ 3,07	33.923.531	49022	9,2%	R\$ 153.285.458,36	R\$ 221.510,78
3607105-MICOFENOLATO MOFETIL 500 Mg COMPRIMIDOS	R\$ 4,58	35.115.729	50745	30,5%	R\$ 163.982.637,87	R\$ 236.969,13
3607106-CICLOSPORINA 10 MG CÁPSULA	R\$ 0,39	334.921	484	0,0%	R\$ 164.123,27	R\$ 237,17
3607107-TACROLIMUS 1 MG POR CÁPSULA	R\$ 2,96	19.285.399	27869	13,8%	R\$ 59.240.223,29	R\$ 85.607,26
3607108-TACROLIMUS 5 MG POR CÁPSULA	R\$ 14,72	3.118.715	4507	10,0%	R\$ 48.214.163,46	R\$ 69.673,65
3607109-AZATIOPRINA - 50 MG - POR COMPRIMIDO	R\$ 0,20	49.057.417	70892	1,2%	R\$ 10.859.116,05	R\$ 15.692,36
3607110-SIROLIMUS SOLUCAO ORAL 1MG/ML - POR ML	R\$ 11,84	1.072.621	1550	4,1%	R\$ 12.699.832,64	R\$ 18.352,36
3607111-INFLIXIMAB-10 MG INJETAVEL P/AMPOLA DE 1 M	R\$ 1.847,00	20.491	30	24,8%	R\$ 37.846.877,00	R\$ 54.692,02

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS)

Assim, a conversão ao protocolo com *tacrolimus* se constitui em uma estratégia alternativa, sobretudo, de sobrevivência para pacientes transplantados, provavelmente adicionando custos ao sistema de saúde devido ao aumento da coorte de pacientes transplantados e à necessidade da continuidade da assistência à saúde para estes sobreviventes.

5.7. Discussão sobre a adoção do *tacrolimus* no InCor

O cenário difícil, observável no InCor e nos outros centros que realizam transplantes do coração no Brasil, requer que o façam com uma parte buscando suporte de subvenções de pesquisa provenientes de agências de fomento ou laboratórios farmacêuticos. Isto acresce o potencial de construção de outros interesses que podem não ser da melhor conveniência para os pacientes ou para o SUS.

Esta revisão reflete a utilização dos recursos hospitalares do programa de transplantes do coração do InCor, durante o período de 2003 a 2005, e possui várias limitações enumeradas a seguir:

- Considerando a natureza retrospectiva dos dados e o estágio inicial do desenvolvimento do atual sistema de informações do InCor, SI³, houve imposição de nos restringirmos aos dados registrados e já importados, observáveis neste período.

- Não foi possível realizarmos a validação retrospectiva comparando os recursos utilizados documentados no prontuário eletrônico do sistema de informações do InCor com aqueles documentados nos prontuários dos pacientes.

- As médias apresentadas, com os dados presentes, sob cálculos exatos pelo método de Fisher, apresentam apenas 50% de poder de discriminar reais diferenças. Há uma limitação devida ao desequilíbrio – não balanço entre as duas populações comparadas, face à probabilidade de redução de 37% de mortalidade, sob a premissa de se desejar 95% de confiança, requerer-se-ia pelo menos 60 casos de conversão ao *tacrolimus* para se atingir o patamar aceitável de 80% de poder.

Além disto, no debate apresentado na literatura científica revisada, em contrapartida, também houveram 5 publicações de 4 centros que relataram a conversão de

tacrolimus à ciclosporina, devido a efeitos colaterais intoleráveis, sobretudo disfunções hematológicas (anemia e neutropenia, com ou sem trombocitopenia).

Tabela 14. Casos relatados na literatura re-convertidos à ciclosporina em pacientes tratados com *tacrolimus* por eventos adversos intoleráveis

Autor	Ano	Centro / Clínica	N	Média (meses) de seguimento Pós- Conversão	% pac sobrevida SEM rejeição Pós- Conversão	Taxa de episódios pacientes Pós- Conversão	Define Rejeição
Wang	2004	National Taiwan University Hospital	1/11	3	100%	0,1	grau >1B
Dobrolet ²⁷⁶	2001	Children's Hospital of the University of Pittsburgh,	5/54/86	24-96	80%	NR	grau >3A
Meiser	2004	Grosshadern Medical Center e Dresden Heart Center	1/30		excluído		grau >3A
Wagner	2000	University of Pittsburgh	7/55		excluído		grau >3A
Pollock-BarZiv	2004	University of Toronto	2/14	7	67%	0,33	grau >3A

Esta informação, embora rara, permite observar que os conhecimentos sobre esta tecnologia ainda estão incompletos e se desenvolvem lentamente devido ao pequeno número de pacientes documentados nas publicações.

Isto salienta a importância do estudo em curso no InCor e coloca em evidência a lacuna regulatória existente no Brasil (os países mais desenvolvidos possuem autorizações sanitárias condicionais, para produtos para a saúde controvertidos, ou particulares, para pesquisas e uso de por compaixão, nos casos de doenças raras ou com risco iminente de morte).

Se a sociedade, o SUS, optar por um programa efetivo de transplantes do coração, sobretudo diante da magnitude dos investimentos que já estão sendo realizados, a diferença na mortalidade associada às rejeições observadas nos pacientes convertidos ao *tacrolimus* no InCor, merece estudo mais aprofundado.

6. Avaliação de Caso de Tecnologia Diagnóstica: Tomografia Computadorizada Multi-Detectores para o Diagnóstico da Doença Coronariana, Sensibilidade e Especificidade em pacientes Adultos

6.1. Introdução à avaliação do procedimento diagnóstico

A avaliação de um procedimento diagnóstico inovador comparativamente à técnica diagnóstica habitual consiste, sobretudo, na mensuração do potencial de benefício adicional para a saúde. A sensibilidade e a especificidade figuram entre os parâmetros consagrados para estas avaliações. A fim de estimar estes parâmetros, no entanto, são requeridos estudos complexos, investigando a população com a faixa etária e condição clínica específica e representativa das populações nas quais o teste poderá ser indicado.

Neste caso, o contexto clínico, a doença grave e prevalente, aumenta esta complexidade. Além disto, nos casos de suspeita de isquemia, quando a informação clínica não discrimina a etiologia, existe uma gama de exames passíveis de contribuir para conformar decisões terapêuticas. Entre estes estão inclusas várias tecnologias de imagem não invasivas, destacando-se a ressonância magnética e a ecocardiografia, nas quais também vem ocorrendo rápido desenvolvimento tecnológico. O desenvolvimento das imagens tri-dimensionais, que começou com a tecnologia do ultrassom intravascular e, ora se desenvolve na tomografia multi-detectores, mostra que a estenose coronariana é uma doença da parede vascular e não apenas intravascular, representando uma mudança, portanto, no paradigma diagnóstico e na prática clínica. As alternativas mencionadas também estão desenvolvendo softwares

de aquisição e reconstrução de imagens com estas características, antevendo-se um contexto, face à evolução tecnológica rápida, ainda mais complexo e competitivo.

Nesta revisão nos limitamos a abordar os estudos indicando a sensibilidade e especificidade da tomografia multi-detectores comparativamente à tecnologia invasiva, a coronarioangiografia convencional. A partir da literatura e da experiência preliminar com esta tecnologia no InCor, existe o propósito de discutir o postulado de que os estudos da parede vascular coronariana, naqueles casos incertos ou com risco moderado de estenose, poderiam permitir decisões de evitar de proceder a exames invasivos desnecessariamente. Neste contexto, qualificamos e quantificamos os resultados observados a fim de estimar a proporção de casos que poderiam ter um manejo diferenciado.

O capítulo 6. aborda e discute os três níveis reconhecidos como fatores que influenciam e determinam a incorporação, ou não, de novas tecnologias diagnósticas, incluindo: o fenômeno clínico da isquemia coronariana; a caracterização da nova tecnologia que lhe oferece alternativa diagnóstica; a organização como sistema social com seus componentes e inter-relações; bem como os resultados observados na sua utilização no InCor, um hospital público e universitário, e os desdobramentos atuais e potenciais para a organização e o sistema de saúde. Os detalhes metodológicos para esta síntese, a partir da revisão crítica da literatura sobre esta tecnologia diagnóstica inovadora, podem ser apreciados no Anexo II).

6.2. Características do Problema: A condição e as Alternativas Terapêuticas

6.2.1. O problema clínico: a isquemia miocárdica por coronariopatia estenótica

A doença coronariana é a causa mais freqüente de óbitos na Europa e América do Norte. Nos Estados Unidos estima-se que 1 em cada 3 homens ou mulheres acima de 18 anos tem alguma forma de doença cardiovascular (40% destes acima dos 65 anos) e 13,2 milhões são acometidos de doença coronariana²⁷⁷, uma prevalência média estimada de cerca de 5% (metade com angina e a outra metade com infarto do miocárdio, NHANES 1999–05, CDC/NCHS²⁷⁸). A doença coronariana constitui mais da metade de todos os eventos de doença cardiovascular em homens e mulheres abaixo dos 75 anos. Esta condição está associada a 20% do total dos óbitos e cerca de 40% dos pacientes com evento no ano vão a óbito. Registraram-se 12,2 milhões de visitas a departamentos de emergência²⁷⁹, com ressarcimentos públicos, em 2001, de US\$ 11,6 bilhões. Em 2003, 1.414.000 cateterismos diagnósticos, 1.244.000 angioplastias e 467.000 procedimentos de revascularização foram realizados para a correção desta condição nos Estados Unidos. Os custos diretos e indiretos associados a esta condição, em 2006, estão estimados em US\$ 142,5 bilhões.

No Brasil, esta condição clínica é a quinta causa de atendimento no sistema de saúde público. Apesar de não dispormos de estatísticas assim detalhadas, em 2005, dentre as pessoas que tiveram acesso ao sistema de saúde, 1,7% dos casos internados e quase 5% dos casos ambulatoriais foram atendidos por problemas de angina e isquemia do miocárdio (códigos I20, I21, I23 e I25 da Classificação Internacional de Doenças)²⁸⁰. Estes atendimentos corresponderam a 6,3% e quase 15% do total dos

valores ressarcidos, respectivamente, R\$ 440 milhões e R\$ 50 milhões. Neste ano, durante estas internações hospitalares, foram registradas 35.880 angioplastias e 20.330 revascularizações do miocárdio para a correção desta condição, com a taxa média de mortalidade hospitalar de 5%. Estes procedimentos corresponderam a 5% e 2,6% do total dos valores ressarcidos, respectivamente, R\$ 187 milhões e R\$ 97 milhões. Assim, se pode observar a frequência e a importância econômica dos atos diagnósticos para a coronariopatia em pacientes internados, pois a parcela restante da frequência observada e dos valores ressarcidos correspondem aos procedimentos diagnósticos invasivos. No ano de 2004, ainda no âmbito do sistema de saúde público, em ambulatório, mais de 93.000 procedimentos estratégicos foram realizados na categoria hemodinâmica como um todo, com o ressarcimento de cerca de R\$ 45 milhões, 5% da frequência e 18% dos valores totais do programa de atenção estratégica de alta complexidade. Este panorama permite de aproximar a importância e complexidade relativas à atenção às coronariopatias no Brasil.

6.2.2. Técnicas de diagnóstico preconizadas para a isquemia miocárdica

A angiografia coronariana invasiva é o padrão-ouro estabelecido para o diagnóstico das coronariopatias. Realizada por via percutânea e intraluminal, as variações anatômicas entre os indivíduos e tortuosidades vasculares tornam este procedimento de alta complexidade técnica. Por isto, requer treinamento técnico intenso e credenciamento específico na Sociedade Brasileira de Cardiologia Intervencionista²⁸¹. O risco de perfuração vascular ou cardíaca está estimado incidir em 1 a 2% dos pacientes, sendo que o hemopericárdio está associado a uma taxa de 15% de mortalidade²⁸⁰.

Esta morbidade motivou a busca de alternativas não invasivas e um elenco de equipamentos para imagens diagnóstica estão sendo ainda mais desenvolvidos nas três últimas décadas. A competição entre estes é mensurada pela balança entre os parâmetros de acurácia, sensibilidade e especificidade com seus custos de aquisição e manutenção, proporcionalmente ao volume e complexidade da prática local. Grandes equipamentos como a ressonância magnética, têm sensibilidade²⁸² entre 83 e 87% e especificidade de 95%, valor preditivo positivo entre 74 e 78% e negativo de 97%, comparativamente a coronariografia invasiva. A angiografia coronariana por ressonância magnética sucede imagens de qualidade diagnóstica em 82 a 84% dos segmentos arteriais. Durante esta competição, os exames por imagens tem sido declarados “complementares” e estas tecnologias têm se acumulado, contrariamente à segmentação de indicações mais apropriadas e substituição pela melhor, necessárias para a otimização de uso dos recursos do sistema de saúde.

6.3. A Tecnologia: a AngioTomografia das Artérias Coronárias com Tomógrafo de Múltiplas Colunas de Detectores, ou Multi-Slices

6.3.1. O desenvolvimento tecnológico na tomografia computadorizada

Grandes desenvolvimentos tecnológicos em equipamentos desta área estão acontecendo em um ritmo cada vez mais acelerado. A última geração de tomógrafos computadorizados, TC ou CT, incorporou *software* de gerenciamento de imagens tridimensionais, que podem ser coletadas devido à adoção de múltiplas colunas de detectores. Introduzidos comercialmente em 1988, os sistemas de tomografia computadorizada com múltiplos detectores em espiral não pararam de evoluir. O modelo com duas espirais foi lançado em 1992 e hoje estão disponíveis 2, 4, 6, 8, 10,

16, 32, 40 e 64, estando sob testes equipamentos com 128 e 256 colunas de detectores ou *slices*.

Os detectores se encontram dispostos em um anel que gira em torno da mesa onde o paciente é colocado deitado, tipo helicoidal ou espiral, ou fixos capturando imagens a partir de uma fonte reflexiva móvel de elétrons, tipo electron beam, TCEB ou *EBCT*. A multiplicidade de detectores permitiu a aquisição de múltiplas imagens simultaneamente durante uma volta do tubo de Raios X e uma diminuição de 321 até 5400 vezes o tempo de aquisição de imagens (de 4,5 minutos na primeira geração de TCs^{283,284} para 0,007-0,016 ou 0,0008-0,0016 minutos, respectivamente, ou 420-1000 ou 50-100 milisegundos). Com estes tempos se tornou possível realizar todo o exame do coração em uma pausa de respiração de 20-30 (nos tomógrafos de 16 colunas) ou 8-12 segundos (naqueles com 64 colunas), respectivamente, evitando artefatos de movimentação e minimizando a quantidade de agentes de contraste, mesmo em ocorrências de taquicardia.

A aquisição de “cortes”/ *slices* mais finos na colimação permitiu a flexibilidade na reconstrução das imagens, possibilitou sua manipulação e melhora de sua resolução espacial. Estas imagens podem ser adquiridas sob os modos de fluxo, de cine, de etapas ou volume contínuo sincronizado com o eletrocardiograma, *gated*^{285,286}, de forma retrospectiva ou prospectiva. Os algoritmos de reconstrução permitem configurar análises funcionais e de fases específicas de um ou vários ciclos cardíacos, o que está expandindo a utilização de angiografia e endoscopias virtuais em TC.

Ambas tecnologias de TC, helicoidal ou *electron beam* (EB), permitem visualizar a anatomia do coração e grandes vasos, defeitos de enchimento como

trombos e tumores²⁸⁷ e identificar defeitos do pericárdio²⁸⁸. As imagens funcionais permitem quantificar os volumes sistólicos e ejeção e avaliar movimentos do miocárdio e sua perfusão²⁸⁹. A quantificação possível de imagens de calcificações²⁹⁰ e placas ateroscleróticas moles²⁹¹ pode permitir estimar²⁹² a magnitude de estenoses. O gerenciamento eletrônico destas imagens se torna essencial e outros *softwares* e aplicações de computador são necessários. Outras tecnologias com detector plano já estão em desenvolvimento e se antecipam novas aplicações como o uso da visualização em três dimensões em intervenções na cardiologia e em neurologia.

6.3.2. Eficácia e vantagens da tomografia computadorizada

A economia de tempo é a maior vantagem que os detectores múltiplos trouxeram para os exames. Todo o exame do coração pode ser realizado em uma pausa de respiração de 20-30 ou 8-12 segundos, respectivamente com tomógrafos de 16 e 64 colunas de detectores. Disto decorreu o aumento da qualidade das imagens por evitar artefatos de movimentação.

Os parâmetros de mensuração do desempenho da angiotomografia coronariana foram publicados em 32 estudos na literatura científica comparativa com a angiocoronariografia convencional e invasiva, entre os anos de 1995 e 2006. Vinte e oito destes *trials* foram séries de casos, prospectivas, com 16 em casos consecutivos, e quatro séries de casos relatados retrospectivamente. Estas séries incluem 2.054 pacientes, nos quais 21.656 segmentos arteriais coronarianos foram estudados (ver Anexo II.).

As taxas de falsos positivos e negativos estão na base das estimativas de desempenho de um teste comparativamente ao padrão-ouro. Nos estudos

comparativos entre a angiocoronariografia com tomógrafo multislice, TCMS, e a angiocoronariografia convencional e invasiva, ACC, qualificados como descritos na seção de metodologia do Anexo II., evidenciou-se a taxa média aritmética de 7% de falsos positivos. Apesar da aparente heterogeneidade entre os estudos, isto não influenciou o teste de homogeneidade entre os agregados segundo os tipos de equipamentos de TC com 4, 8, 16 e 64 MS (Chi-square = 94,914, d.f. = 4, $p = 0$). Esta taxa pouco variou apresentando-se com 6%, 2%, 5%, 8% e 4%, respectivamente.

Figura 14. Taxas de falsos positivos e falsos negativos sintetizadas da literatura

A taxa média de falsos negativos se aproxima de 1 em cada 5 exames, com 22%, 20%, 17% nos TC com 4, 8 e 16 MS, respectivamente. Nestes estudos, observou-se que esta taxa melhorou significativamente para 9%, 1 falso em cada 9 exames negativos, nos TC com 64 MSs (ver Anexo II).

No agregado com os 32 estudos qualificados, para estes 2054 pacientes (ver figuras que seguem), a angiotomocoronariografia com TCMS permitiu avaliar a média de 88%, 19.291 dos 21.511 segmentos arteriais observáveis na angiocoronariografia convencional e invasiva, com intervalo entre 83% a 92% com 95% de confiança. Apesar de haver tendência de aumentar a probabilidade de observar segmentos com o aumento do número de colunas de detectores nos tomógrafos, na literatura publicada, isto não representou diferença significativa (ver Figura 33. Anexo II)). Notar que todos os intervalos de confiança nos *pools* de estudos por tipo de tecnologia representados nesta figura 15 se sobrepõem.

Figura 15. Diferença de probabilidade de poder observar segmentos para avaliação na angio-tomografia coronariana com base nos casos observáveis na coronariografia

O agregado dos dois estudos com equipamentos de 64 *slices* demonstra uma tendência não significativa de 4% de melhoria sobre os equipamentos anteriores. Nestes, há menor variabilidade associada ao volume de conhecimentos agregados.

Agregando-se estes 32 estudos, a angiotomocoronariografia com TCMS apresentou 81% de probabilidade de poder diagnosticar corretamente casos de estenose, com base nos casos observáveis na coronariografia invasiva, com intervalo entre 77% e 86% de 95% de confiança.

Figura 16. Diferença de probabilidade de poder diagnosticar corretamente casos de estenose, sensibilidade da angiotomografia coronariana com base nos casos observáveis na coronariografia

A sensibilidade da angiotomografia coronariana com 64 *slices* demonstra uma tendência não significativa de melhoria de 10% sobre os equipamentos anteriores (ver Figura 34. Anexo II.).

Com base nestes estudos, a angiotomocoronariografia com TCMS pode eliminar corretamente 95%, entre 93% e 97%, casos sem estenoses.

Figura 17. Diferença de probabilidade de poder eliminar corretamente os casos sem doença, especificidade da angiotomografia coronariana com base nos casos observáveis na coronariografia invasiva

A especificidade da angiotomografia coronariana com 64 *slices* demonstra uma tendência não significativa de maior especificidade, de 1%, sobre os equipamentos anteriores (ver Figura 35. Anexo II.).

Em três de cada quatro exames, a angiotomocoronariografia com TCMSs pode prever corretamente as estenoses que foram observadas nos procedimentos invasivos relatados nestes estudos. Isto representa a estimativa de valor preditivo positivo, VPP, médio de 74%, variando no intervalo entre 69% e 80% com 95% de confiança (ver Figura 36. Anexo II.). O VPP da angiotomografia coronariana com 64 *slices* demonstra uma tendência não significativa de melhor capacidade de 1% de prever os casos com estenoses comparativamente aos equipamentos anteriores.

Nestes estudos, a angiotomocoronariografia com TCMS pode prever corretamente 96% dos segmentos observados sem estenoses nos procedimentos invasivos, com VPN variando no intervalo entre 94% e 97%, com 95% de confiança (ver Figura 37. Anexo II.). O VPN da angiotomografia coronariana com 64 *slices* demonstra uma tendência não significativa de melhoria de 3% sobre os equipamentos anteriores.

A angiotomocoronariografia diagnosticou corretamente a média de 87% dos casos com ou sem estenose diagnosticados pela angiocoronariografia convencional invasiva. No *pool* dos estudos, sua acurácia variou entre o mínimo de 84% e o

máximo de 91% do intervalo com 95% de confiança (ver Figura 38. Anexo II.). No conjunto dos estudos utilizando a tecnologia com 16 *slices*, que compreende o maior grupo de conhecimento publicado, há a acurácia de 90%, de 87% a 93% (IC 95%), e esta é comparável aos dois estudos recentes com tomógrafos com 64 *slices*, com 90%.

Figura 20. Diferença na capacidade de distinguir os resultados corretamente, Acurácia da angiotomocoronariografia comparativamente a coronariografia convencional e invasiva.

O relacionamento entre estes parâmetros de desempenho da angiotomografia coronariana demonstram que o equipamento com 64 *slices* tende a melhorar, de maneira ainda não significativa, a observação e a sensibilidade sobre a geração com 16 *slices*, ver curvas cor de laranja na figura 21 a seguir.

Figura 21. Relação entre sensibilidade e especificidade – tendência de operação – e aumento na sensibilidade com o aumento das colunas de detectores

Além disto, é necessário considerar que estes parâmetros variam segundo a prevalência da coronariopatia na população de segmentos em estudo. De acordo com as observações inclusas no conjunto destes estudos, a sensibilidade variou em até 6%,

enquanto que a especificidade se apresentou com variações de até 14% (ver as curvas empíricas e teóricas derivadas que seguem).

Figura 22. Relação entre sensibilidade e especificidade com a prevalência de estenose

Isto significa que os conhecimentos aqui sintetizados, os parâmetros de desempenho como a sensibilidade e a especificidade, só seriam reproduzíveis em populações com prevalência de estenose coronariana inferior a 40% dos segmentos. Em populações com prevalência acima deste limiar estes parâmetros seriam mais estáveis, em *plateau*, mas a utilização destes testes ainda carece de conhecimentos, sobretudo com respeito ao seu significado para o manejo diferenciado dos pacientes.

Considerando o limiar crítico de 50% de estenose e a prevalência de estenose por segmentos, como descrita acima, resumidamente, a tendência empírica de

operação dos tomógrafos com 16 e 64 multislices na detecção de estenoses das artérias coronárias com diâmetro acima de 1,5 mm se situa no intervalo entre 71% e 99%, com uma média de 85%, como nas curvas que seguem.

Figura 23. Tendência de operação na detecção de estenoses maiores que 50%

6.3.3. Segurança e desvantagens da tomografia computadorizada

A principal preocupação discutida na literatura tem sido a quantidade de irradiação recebida pelos pacientes durante estes exames. Brix et col. (2003)²⁹³ encontraram maiores doses de radiação ionizante recebida pelos pacientes durante exames tomográficos com aparelhos com quatro detectores, em todos os tipos de exames, comparativamente a dose com tomógrafos convencionais, com um detector. Neste estudo, observou-se que os novos aparelhos requerem uma compreensão diferenciada da relação entre *pitch* e dose por fatia e que o treinamento e educação continuada e aprofundada do pessoal envolvido em sua operação são essenciais para a otimização das linhas de conduta para cada tipo de exame.

Um dos centros participantes em um levantamento sobre doses de radiação durante a utilização de equipamentos multislices, realizado em 2003, na Inglaterra²⁹⁴, adotou um programa de otimização que permitiu economizar mais da metade das

doses de radiação observadas nos testes torácicos com alta resolução, comparativamente a média observada nos demais centros participantes. O programa requer uma abordagem multidisciplinar e a estreita colaboração entre os médicos, radiologistas e físicos. Como exemplo, apenas ajustando um parâmetro, o tamanho do paciente, permitiu economizar em até 45% da dose de radiação²⁹⁵.

A agência reguladora dos Estados Unidos, a *Food and Drug Administration*, *FDA*²⁹⁶, também já emitiu alertas a este respeito, colocando em evidência que doses para adultos vinham sendo utilizadas em crianças. Além disto, alerta-se que é necessário o cuidado de ajustar adequadamente a corrente elétrica e outros parâmetros como a dose de contraste, ao peso e idade dos pacientes, devendo ser reduzidos segundo a indicação. Como as crianças são mais sensíveis à radiação, o *U.S. National Cancer Institute* e a *Society for Pediatric Radiology*²⁹⁷ recomendam, sempre que possível, se faça o uso do ultra-som ou ressonância magnética a fim de diminuir a possibilidade futura de desenvolvimento de câncer. Nos casos em que a tomografia seja necessária e deva ser utilizada, preconiza-se que cada instituição adote linhas de conduta estritas com base em referências apropriadas e estabelecidas.

Estas doses de radiação aumentaram com o número de colunas de detectores nos tomógrafos. Em 2003, as doses citadas para a angiotomocoronariografia variaram entre 3 e 10 miliSiverts nos Estados Unidos²⁹⁸. Nas discussões dos estudos com 64 *slices* cita-se doses de 10 miliSiverts, mas os estudos não relataram a dose média utilizada. Uma retrospectiva de 1035 pacientes submetidos a TCMS pelo grupo da Alemanha²⁹⁹, *Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen*, *Institut für Radiologie und Nuklearmedizin*, *Deutsches Herzzentrum München*, *Klinik an der TU München*, e do *Institut für Strahlenschutz, GSF-Forschungszentrum für Umwelt*

und Gesundheit, Neuherberg, mostrou doses médias significativamente mais elevadas, de $6,4 \pm 1,9$ e $11,0 \pm 4,1$ mSv para 16- e 64-slices TC, respectivamente, ($P < 0.01$), mesmo na vigência de estratégias de otimização de doses com pulsação da corrente elétrica no tubo de Raios X, reduzindo em 80% a dose durante as sístoles. [Os autores afirmam não haver prejuízo para a qualidade das imagens (ver reprodução da figura 24, copiada deste estudo alemão, que segue).]

Figura 24. Impacto dos diferentes protocolos nas doses de radiação (A) e demais parâmetros

Impact of different scanning protocols for cardiac CT angiographies on effective dose estimates (A), signal-to-noise ratio (B), image noise (C), and relative frequency of coronary segments with good (solid bars) and limited (hatched bars) diagnostic image quality for detection of stenosis with 16- and 64-slice CT systems (D). HU indicates Hounsfield units.

Enfim, ainda há espaço para melhorias mediante o ajuste de vários parâmetros, como a espessura do corte, mAs per *scan*, aquisição de imagens só nos intervalos específicos (com sincronia com o eletrocardiograma, ECG *gating*, e reconstrução retrospectiva), salientando-se que a balança destes com a resolução e qualidade das imagens ainda carece de estudos mais aprofundados em cada uma das indicações para populações específicas em cardiologia.

Relativamente a outros eventos adversos possíveis, figuram as “alergias” aos meios de contraste, de maneira não diferencial, pois estão associados tanto a tomografia, como a qualquer um dos procedimentos diagnósticos que os utilizam,

incluindo os invasivos. Estas reações são raras, ocorrem em menos de 1% das injeções, entre 3 horas a 7 dias após sua administração. Podem envolver superfícies muco-cutâneas, trato digestivo e respiratório, e são de tipo anafiláticas. Em casos graves, estas reações podem ser sistêmicas, apresentar edema da laringe, broncoespasmo e obstrução respiratória, até choque hipotensivo e colapso cardiovascular. Há a hipótese de mecanismo de reação de hipersensibilidade de tipo I, mas sua patofisiologia permanece mal compreendida. Como sua excreção é glomerular, com até 90% na urina em 24 horas, sua administração aos pacientes com insuficiência renal, conhecida ou não, se torna complexa. Sobretudo em clínicas cardiológicas onde não existe rotina de estratificação de risco dos pacientes, existe elevado potencial de ocorrência destes eventos adversos devido à concentração de pacientes com múltiplas morbidades associadas. Ao diminuir o tempo de exposição a menos de 12 segundos durante a angiotomografia coronariana com 64 multislices, Leschka et al., 2005, relatam haver injetado apenas 80 mL de contraste e que isto representaria menor dose que aquela administrada durante a coronariografia invasiva, sem, porém, apresentar esta última informação. O outro estudo com 64 slices, por Raff et al., 2005, no entanto, utilizou dose de 110 mL de meio de contraste, o que é quase comparável à média de 150 mL utilizada nas coronariografias invasivas no InCor, durante o ano de 2005.

6.3.4. Discussão sobre evidências e fatos relativos à angiotomocoronariografia

Os conhecimentos revisados são de utilidade restrita para nossa realidade. Os estudos sintetizados foram realizados na Europa, Japão e Estados Unidos, apresentando-se, portanto, com validade externa restrita para sua utilização em outras

jurisdições com diferente epidemiologia e condições sócio-econômicas. O InCor está iniciando o desenvolvendo conhecimentos sobre esta tecnologia em nossa realidade, porém, este conhecimento ainda se encontra em fase preliminar. A evolução rápida e a troca de tecnologias, de 16 para 64, no espaço de um ano, não estão facilitando esta tarefa.

Além disto, entre os estudos sintetizados, houve a observação de importante variabilidade na seleção dos pacientes (ver Tabela I do Anexo II.). Se por um lado a angiotomografia apresentou ótimo desempenho nestes pacientes com alta probabilidade a priori de ocorrência de estenoses > 50% no lúmen das artérias coronarianas, e considerando que, acima de 70% de estenose estes pacientes vão ser referidos para procedimentos invasivos terapêuticos, antecipa-se escasso benefício no manejo dos pacientes. Por outro lado, existe evidência de tendências na literatura, com alerta para problemas de validade interna nos estudos (ver seção Discussão e Limitações no Anexo II.). O nível crítico de 50% de estenose também favorece o desempenho da tecnologia, porém, um threshold de 70% de estenose apresenta maior relevância clínica, e este só foi apresentado em 3 dos 32 estudos.

Em teoria, o maior benefício estaria antecipado com pacientes com uma probabilidade pré-teste baixa ou moderada de ocorrência de estenoses, tais como pacientes com angina atípica, aqueles com sinais de isquemia induzida pelo exercício ou com sinais no ECG e que não estão capazes de se exercitar. Como pode ser verificado na revisão da literatura (ver Tabela I do Anexo II.), a maioria dos estudos foram realizados em pacientes com alta probabilidade a priori. Portanto, existe grande relevância nos estudos em curso no InCor, a fim de estabelecer a efetividade da angiotomocoronariografia com 64 slices.

6.4. Decisão de Incorporação da AngioTomoCoronariografia no InCor

O procedimento diagnóstico de angiografia não invasiva realizada com a tomografia multi-detectores foi introduzida no InCor no ano de 2004.

6.4.1. Ações e percepções dos atores na decisão de incorporar esta tecnologia no InCor

Os fatores nos três níveis, individuais, organizacionais e do sistema de saúde, que influenciaram o processo de decisão para a incorporação da tomografia computadorizada com múltiplas colunas de detectores no InCor estão descritos nesta seção. Os responsáveis indicados pelo Conselho Diretor do InCor responderam e discutiram as questões sugeridas no instrumento semi-estruturado para entrevista (ver Anexo I). Sob a perspectiva das dimensões e categorias elencadas na seção de materiais e métodos, neste instrumento, buscamos evidenciar as características destes atores, conhecer suas opiniões sobre os processos organizacionais e os princípios orientadores do SUS, bem como a relação temporal entre a ocorrência da construção da decisão, o desenvolvimento da tecnologia, os conhecimentos e a experiência no InCor.

6.4.2. As características da experiência profissional relevante e o nível de poder formal, ou informal, detido ou percebido, pelos atores envolvidos na estrutura organizacional

Três profissionais foram designados pelo Conselho Diretor do InCor como centrais na decisão de incorporar o procedimento diagnóstico utilizando a tomografia computadorizada com múltiplas colunas de detectores para a detecção de estenoses nas artérias coronárias. Dois destes eram, na ocasião, diretores das áreas clínica e do

centro de diagnóstico por imagens com ressonância magnética e tomografia do InCor, com média de 13 anos de trabalho na instituição. Este último e o terceiro profissional são mais jovens e retornaram de pós-graduação especializada no exterior com ênfase em técnicas diagnósticas por imagem, incluindo a tecnologia adotada, e tecnologias intervencionistas para coronariopatias e outros, respectivamente. Os dois profissionais, desde seu retorno ao país, assumem, no InCor, papel importante na execução da assistência diagnóstica e intervencionista especializada, como denota a distribuição das tarefas no seio da equipe (ver resposta à pergunta 5 na Tabela de Respostas às entrevistas para a tecnologia de ablação cirúrgica). Um quinto da jornada de trabalho destes profissionais são dedicadas ao ensino, na graduação, residência médica e pós-graduação *stricto sensu*, principalmente em ambulatório, demonstrando o aspecto da formação como fator de influência decisivo na adoção e na disseminação de novas tecnologias, pela familiaridade e aquisição da competência técnica.

O hospital universitário, que é um centro de referência com clínica e cirurgia especializada em cardiologia, com grande volume de atendimentos, permitiu estruturar três estudos clínicos subvencionados, que estão em curso, para gerar conhecimento através da utilização específica da tecnologia em estudo. A missão de ensino e pesquisa do InCor proporciona a oportunidade de dedicar 10%, 40% e 20% do tempo de trabalho para as pesquisas referidas. Isto facilitou a incorporação da nova técnica diagnóstica através do aporte de recursos financeiros específicos. A idade, a experiência e, sobretudo, o poder formal do professor na hierarquia acadêmica universitária, permitiram encaminhar a contratação de profissionais especializados no exterior para aumentar a capacidade específica instalada. O

programa para a adoção da nova tecnologia foi, então, ativamente negociado pela liderança.

6.4.3. A percepção dos entrevistados a respeito do sistema de saúde

Na qualificação da percepção dos entrevistados sobre a saúde, evidenciou-se o discurso de todos os atores preocupados com a *prevenção, em especial a primária*, como fator mais efetivo para a proteção à saúde. Quanto à percepção de fatores menos efetivos para a proteção à saúde, as respostas incluíram *lacunas no embasamento científico da efetividade e do custo dos atos médicos, bem como diagnósticos em fase tardia*.

A busca de sua percepção sobre riscos associados a uma nova tecnologia visa elucidar os fatores fundamentais na construção do significado de proteção à saúde. Suas opiniões sobre os *riscos à integridade psicológica e física do paciente diante de uma probabilidade incerta de não obter benefício, ocasionando prejuízo ao tratamento e/ou acompanhamento do paciente*, denotaram sua preocupação com a proteção à saúde dos pacientes e seu compromisso com os princípios de beneficência, não maleficência. O cuidado de *desenvolver os protocolos de pesquisas para gerar conhecimentos científicos a fim de comprovar os benefícios dessa nova tecnologia e seu impacto nos custos da saúde*, além de sua elaboração sobre o risco *para o sistema pelo alto custo de cada tecnologia em particular e a disseminação de tecnologia de alto custo*, evidenciam comprometimento com a eficiência do sistema de saúde. Por outro lado, a elaboração sobre *risco à integridade jurídica do médico e da instituição de saúde*, associados a novas tecnologias em cardiologia, denota o compromisso com a credibilidade científica para o desenvolvimento da carreira

profissional e proteção do InCor. Ambos fatores se configurariam em um mecanismo ou fator de barreira para a incorporação desta tecnologia, que foi transformado em fator facilitador por meio da estruturação de pesquisas subvencionadas.

6.4.4. A percepção dos atores sobre as exigências do InCor para a incorporação de novas tecnologias

Os processos institucionais para ganhar acesso às novas tecnologias no InCor são percebidos como *parte de estratégia de pesquisa e desenvolvimento em parceria com a indústria*, onde há a *identificação precoce do potencial de nova tecnologia, a incorporação o mais rápido possível a fim de participar, inserir o InCor em seu desenvolvimento, compará-la com as técnicas estabelecidas, e fornecer benefícios precoces aos pacientes*. Os respondentes expressam que isto permite *manter a liderança tecnológica nas áreas de maior importância*. Este discurso destoa da opinião do médico com a maior tarefa assistencial, queixando que *na área específica, novas tecnologias são incorporadas somente se reembolsadas (pelo SUS primordialmente)*. Este último também tem a percepção de que *a interlocução entre o setor executante e o pagador é insuficiente*, denotando anseio de maior participação. Este respondente, porém, reconhece *a necessidade de registro na ANVISA ou vinculação a projeto de pesquisa aprovado pelo Comitê de Ética* como as regras mais apropriadas no InCor referentes à incorporação de uma nova tecnologia, mostrando que estas regras estão estabelecidas e integradas. Por outro lado, a crítica implícita em: *a centralização do controle de entrada de materiais e o teste de novos materiais especiais*, que são requeridos no InCor, são as regras percebidas como as menos adequadas e mais difícil de cumprir, respectivamente, evidencia interesses diversos. Isto foi igualmente expresso, a respeito destas duas

questões, na opinião de um dos diretores: a regra menos adequada é *a ausência de estudo de custo e benefícios/ econômico prévio* e a mais difícil de cumprir seria *manter a utilização da tecnologia mantendo a viabilidade econômica*, inclusive percebendo este requerimento *de manter a viabilidade econômica* como uma regra desnecessária.

Nas cinco questões abordando a mesma temática de exigências institucionais para a incorporação de tecnologias em âmbito mais geral, observa-se o discurso de compromisso com a função de melhorar a assistência à saúde da população. Quanto à tecnologia incorporada, existe a apreciação de benefício rápido e proporcional ao *potencial de desenvolvimento*, considerando exagerada a exigência institucional de *necessidade de aplicação clínica imediata*, almejando que *tecnologias apenas de potencial de pesquisa possam ser incorporadas mais frequentemente*. Os diretores opinam que *a incorporação precoce é necessária para manter a liderança e o perfil de centro de pesquisa universitário*, inclusive com desenvolvimento *in house* e que a *justificativa técnica, científica ou estratégica, deveriam bastar para a incorporação de tecnologias*, a fim de poder dispensar a assistência clínica com alta tecnologia. Coloca-se a ênfase *no resultado clínico, desenvolvimento de pesquisa clínica, levando ao pioneirismo e liderança e parte de um processo global cujas experiências locais seriam avaliadas para serem incorporadas ou não, em outros locais*, lamentando que *esta visão ainda não faça parte da estratégia global do sistema de saúde*.

Opinando a respeito da aplicação de metodologias de avaliação de tecnologias, estas são identificadas como necessária e que pode ter influência

positiva sobre a qualidade dos produtos disponibilizados no mercado, percebe-se que *o InCor tem poder para dialogar com o produtor*. A este respeito, foram salientadas limitações destas metodologias: *o custo-efetividade pode não apoiar a disponibilização de uma série de tecnologias em um determinado momento, importantíssimo é que a análise de custo-efetividade só é válida para um determinado momento do desenvolvimento tecnológico*. Hoje a simples mudança de um componente de um equipamento pode torná-lo custo-efetivo, com inúmeros exemplos, bem como as lacunas de desenvolvimento, qualidade, utilização e divulgação das metodologias de avaliação de tecnologias no Brasil.

O relacionamento evidenciado frente às metodologias e regras, institucionais e do sistema de saúde, para a incorporação de novas tecnologias, apresenta-se com ambigüidade denotando algumas lacunas em sua integração, bem como significariam algum efeito percebido de barreira à incorporação da nova tecnologia *desejada*.

6.4.5. A percepção dos atores sobre os princípios e preceitos definidos no instrumento de entrevista (Anexo I) que regem a prática no sistema de saúde e no InCor

Os respondentes afirmam desconhecer os princípios legais para a incorporação de tecnologias em âmbito das instituições públicas. Face aos princípios descritos (especificados no Quadro 7 de Materiais e Métodos) opinam que *todos* são importantes para a incorporação de novas tecnologias, salientado *moralidade, motivação, eficiência, segurança jurídica, legalidade, interesse público*, ressaltando que *Eficiência - é o cerne de uma instituição hospitalar*. Existe a percepção de que o sistema cumpre com *todos* os princípios, ou, *pelo menos, em boa parte*. E isto, embora se perceba que *impressoabilidade e indisponibilidade* não são cumpridos,

sugerindo-se que *com o crescimento da Instituição* isto possa ser sanado, pois - *Quanto maior a Instituição maior a impessoabilidade.*

Igualmente *todos* os atributos especificados no Quadro 8 de Materiais e Métodos, dito Quadro B do instrumento de entrevista, foram considerados importantes e imprescindíveis, ressaltando *flexibilidade, oportunidade e simplicidade (as mudanças são rápidas e, por vezes radicais de conceitos, tem de ser incorporados com presteza)*. Os respondentes opinam que *o InCor cumpre com estes princípios, além de utilidade e aceitabilidade e - em última análise*, que isto significa que *o InCor desempenha seu papel assistencial e formador profissional*. Também expressam que *simplicidade e flexibilidade* são implementados parcialmente pela instituição e que *talvez seja ainda necessário melhorar as relações administrativas e as assistenciais da instituição*.

Existe a percepção que o sistema de trabalho poderia ter *maior independência administrativo-financeira* para torná-lo mais adequado às ações de atenção à saúde da população. Também se observam *limitações sobre a adequação para este propósito, sobretudo da estrutura física do InCor*, requerendo *otimização da utilização do espaço e, se necessário, aumento deste*; bem como da estrutura administrativa, sugerindo *flexibilização hierárquica e mais autonomia de decisões e descentralizar o sistema de tomada de decisão*. As ferramentas operacionais do InCor referentes à incorporação de tecnologias são percebidas como *encartes operacionais ainda pouco desenvolvidos, para clientes de fora podem parecer mais ou menos adequada, mas o papel do Instituto na área centro do país pode ser melhorado*. As relações entre os setores do InCor envolvidos na incorporação de tecnologias são percebidas como *pouco integradas, com coerência apenas parcial*,

onde falta diálogo entre as áreas de aplicação clínica de tecnologia e da informação e outros, - ainda temos profissionais que não conhecem a realidade, notando que a coerência entre os setores envolvidos poderia ser bem melhorada.

Em âmbito mais amplo, há a percepção do grupo sobre as relações caóticas entre os diversos níveis do sistema de saúde envolvidos na incorporação de tecnologias, seja entre Privado e Públicos ou Municipal, Estadual e Federal; relacionando a coerência operacional como apenas parcialmente adequada também entre Clínica, Pesquisa e Tecnologia.

Os respondentes têm a opinião que descentralizar o atendimento básico e centralizar o atendimento especializado e de alta tecnologia, dando mais condições aos Centros de Referência seriam boas estratégias inovadoras, permitiriam melhor planejamento e a otimização do sistema de saúde brasileiro.

A descrição dos pontos fortes e frágeis nas relações entre as ações de fornecedores, outros serviços de saúde, Secretaria da Saúde do Estado, Secretaria da Saúde do Município, Ministério da Saúde, ANVISA, vigilâncias sanitárias estaduais e municipais e outros atores interessados em tecnologias sobre o sistema de assistência à saúde merecem citação integral. Identificaram-se como pontos fortes: - Boa intenção e na direção correta. E, como pontos fracos foram mencionados: - Muitos órgãos e falta de centralização (Torna-se um caos total! Há muita burocracia que causa lentidão nas aquisições. Há a ausência total de flexibilidade. [Secretarias de Saúde: Nota Zero (só atrapalham o andamento de ações para as quais elas são totalmente desnecessárias. {Ministério da Saúde: boas intenções, mas faltam profissionais capacitados para melhor orientar.} ANVISA: bem intencionada, se julga o FDA sem ter sequer perto da competência necessária, e NÃO se relaciona

com os outros órgãos.{VISAs fazem o trabalho da formiguinha na saúde.}]). Este ênfase no descompasso das relações, entre as autoridades constituintes do sistema de saúde e sua competência técnica, aparecem como fatores facilitadores para a emergência de diversificação de interesses e busca de outras alternativas.

6.4.6. A percepção dos atores a respeito do conhecimento disponível sobre a tecnologia e a relação temporal entre estes conhecimentos e sua decisão de adoção da angiotomocoronariografia

A nova tecnologia possui vários atrativos enunciados como motivadores da decisão de incorporação, como técnica não invasiva, menor custo e tempo de execução, com alto potencial diagnóstico, salientando *tratar-se de um avanço tecnológico significativo em relação à geração anterior.*

Neste caso prático, observou-se um fenômeno ativamente construído por inter-relações com a indústria durante um ano e, mais recentemente, com colegas estrangeiros que trabalham na área. A liderança propôs e está participando da construção de conhecimento dedicado, multi-centros e internacional. Os recursos iniciais para a aquisição do equipamento foram viabilizados via este projeto de pesquisa em parceria com a indústria e, em agosto de 2005, houve o *upgrade* deste de 16 colunas de detectores para o novo com 64 colunas. Enuncia-se a caracterização desta tecnologia como *em evolução*, já disponível com 128 e 256 colunas de detectores. *O processo de promoção de treinamento (local e fora) aumenta o conhecimento sobre a tecnologia permitindo desenvolver mais a tecnologia, em projetos de pesquisa. Ao desenvolver aplicações clínicas, se trazem benefícios inéditos aos pacientes. Monitorar permanentemente e analisar seus possíveis benefícios por meio dos resultados clínicos advindos da incorporação da nova*

tecnologia também permite desenvolver novas aplicações clínicas são as opiniões expressas sobre o potencial percebido de impacto relevante sobre a saúde dos pacientes, bem como sobre a economia do sistema.

6.4.7. Os fatores organizacionais que facilitaram, restringiram ou dificultaram a adoção da angiotomocoronariografia, como citados no Quadro 1. Fatores afetando a adoção de novas tecnologias da revisão da literatura, interações e sua discussão

Para as duas direções de área envolvidas nesta decisão, a presença de nível superior de hierarquia acadêmica e na estrutura de trabalho foi um fator facilitador para a aquisição da tecnologia e geração de conhecimento estruturado. As características dos médicos, descritas na sub-seção 1) acima, constituíram-se em fatores promotores, pela experiência e poder do líder. Assim, a estruturação de estudos controlados subordinou o processo de incorporação da tecnologia no InCor.

A equipe é estável e com forte liderança e os estudos estão gerando prestígio profissional e reconhecimento com convites em alguns eventos nacionais e internacionais. A participação nestes estudos iniciais promove uma continuidade provável em estudos durante o desenvolvimento das novas gerações de equipamentos. Esta evolução irá significar um aumento significativo da atratividade da tecnologia, modificando atributos críticos como o número de colunas de detectores e a capacidade de quantificar estenoses intraluminais.

A padronização de protocolos de aquisição, reconstrução e de interpretação de imagens durante estes estudos e a reprodutibilidade dos resultados em múltiplas jurisdições certamente vai facilitar a difusão da tecnologia. Por outro lado, este conhecimento também vai evidenciar com maior autoridade o aumento do risco de

irradiação ionizante para os pacientes, o que se constitui em uma barreira relativa à utilização indiscriminada da tecnologia e restringe sua difusão.

A relação dinâmica e recíproca entre interesses sociais, do complexo industrial da saúde e da rede de atores aqui citadas, mostra que a característica de “vitrine” do grande “hospital-público-universitário” se torna um fator facilitador para negociações para a subvenção de pesquisas a fim de gerar conhecimentos sobre novas tecnologias. Por sua vez, este mecanismo permite ao “hospital-público” superar as políticas de restrições financeiras e ao “hospital-universitário” manter e promover a missão de ensino e pesquisa nos padrões mais inovadores relevantes da cardiologia de alta complexidade.

No caso de adoção desta tecnologia proposta nos estudos em curso, há a probabilidade *a priori* de substituição parcial da necessidade do procedimento diagnóstico invasivo em 30% dos pacientes, (ver a seção **Contexto e reflexão sobre o possível impacto da incorporação da angiotomografia coronariana no SUS** que segue), podendo trazer economias para o InCor e para o SUS, caso sejam confirmadas em espectro de indicações prioritárias e tempo clinicamente mais relevante.

Estas tensões entre os vários interesses e interessados, *stakeholders*, são um exemplo empírico atual a ser considerado no planejamento balanceado e pró-ativo do possível e necessário equilíbrio financeiro do sistema de saúde, evitando o desestímulo ao avanço nos conhecimentos.

6.5. Desdobramentos atuais e potenciais para a organização e o sistema de saúde

6.5.1. Considerações econômicas sobre a tomografia computadorizada Multi-detectors

O programa anual de manutenção dos tomógrafos multi-detectors é mais dispendioso, particularmente o tubo de Raios-X. Por ano, para o programa de manutenção, o *Emergency Care Institute, ECRI*, dos Estados Unidos, estima o valor médio de \$150,000 dólares americanos, dependendo da quantidade utilizada³⁰⁰. Além disto, o número de imagens gerenciadas eletronicamente aumenta exponencialmente impondo novos requerimentos de sistemas para sua comunicação e armazenamento.

No entanto, a velocidade de aquisição e o melhor desempenho das imagens pode, potencialmente, reduzir em até 50% o tempo do tecnólogo e, em média, em 25% a quantidade de uso de meio de contraste. Como a instituição pode fazer mais exames por turno, existe o potencial de aumento da receita, dependendo da otimização do gerenciamento da capacidade física do espaço, do pessoal e da rotação / manejo dos pacientes.

Por outro lado, embora os custos de aquisição possam limitar esta difusão, a velocidade dos desenvolvimentos na tecnologia podem ocasionar pressões de competição por mercado ou de publicidade dos fabricantes, induzindo as instituições à necessidade de aquisições subseqüentes antes mesmo de haver saldado a dívida da versão anterior.

No Brasil, como nos Estados Unidos, no sistema público de saúde, o ressarcimento dos exames de tomografia multi-detectors é o mesmo que aquele com

tomógrafos convencionais, tornando difícil compensar estas cadeias de custos aumentados com pouco aumento de produtividade.

Nos Estados Unidos, em 2003 e em 2004, observou-se um aumento anual de 10% no número de tomografias. As tomografias mais comuns, de pelve e abdome, cabeça e pescoço, cérebro, coluna e tórax permaneceram no patamar de 85% do volume anual de 50 milhões de exames. Uma pesquisa, *IMV, 2003*, relatou 37% de aumento nas tomografias especializadas. Outra pesquisa de mercado, da companhia *Frost & Sullivan*³⁰¹, 2004, revelou que isto se deveu à substituição de procedimentos de radiologia e cardiologia intervencionista.

Internacionalmente, o debate continua sobre a qualificação requerida para quem deva realizar estas tomografias especializadas: radiologistas, cardiologistas, intensivistas ou outros especialistas.

6.5.2. Utilização e custos observados no programa do InCor utilizando a angiotomocoronariografia

Com a utilização do tomógrafo com 16 *slices*, retraçamos 647 angiotomocoronariografias em 628 pacientes, no intervalo entre janeiro de 2004 a começo de agosto de 2005. Um único exame por paciente foi realizado nestes casos, exceto em 17 pacientes. Nestes 17 casos, duas angiotomocoronariografias foram realizadas em 15 deles e dois foram submetidos a três exames durante este intervalo de tempo estudado. Esta população tende a diferir dos estudos revisados nos quais havia a média de 78% de homens e a média geral de idade de 60 ± 3 anos, embora de maneira não significativa. Entre as 44% das pacientes do gênero feminino observou-se a média de 57 ± 12 e 55 ± 16 anos de idade nos 66% pacientes do gênero masculino. Duzentos e vinte angiotomocoronariografias foram realizadas em mulheres e 427 em

homens. Em retrospectiva, foi possível observar que, dentre estes pacientes, 68 mulheres e 109 homens (11% e 19% dos 647) foram submetidos a 270 outros procedimentos durante o período estudado, refletindo a complexa comorbidade existente na população atendida no InCor. Dentre os 74 e 119 procedimentos hemodinâmicos, diagnósticos invasivos, respectivamente 23%, de 220, e 15%, dos 427 exames, foram realizados após as angiotomocoronariografias, $N_{\text{mulheres}}=50$ e $N_{\text{homens}}=66$. Dentre as 50 mulheres que foram submetidas à angiocoronariografias invasivas, 3 também foram submetidas a angioplastias terapêuticas e 5 à revascularização do miocárdio. Entre os 66 homens que foram submetidos à angiocoronariografias invasivas, 5 também necessitaram de angioplastias terapêuticas e 11 foram revascularizados. Estes casos representam nossa realidade, na qual 16% (8/50) e 24% (16/66) dos exames invasivos requerem procedimentos terapêuticos. Os casos de mais 2 mulheres e 7 homens, que foram encaminhados diretamente para a revascularização do miocárdio, elevaram a 20% e 35% os requerimentos terapêuticos imediatos. Poder-se-ia, portanto, postular que a angiotomocoronariografia poderia orientar o manejo de até dois terços dos nossos pacientes com angina atípica ou risco moderado, ressaltando-se que, nos casos de risco mais elevado, sua contribuição é insignificante.

Em nosso meio, foram observados os custos fixos do contrato de manutenção e da compra de R\$ 50.000,00 mensais e houve a substituição de um tubo de Raios X aos 427 exames, ou 4.000 *slices*. A este tubo com o custo de R\$ 200.000,00, somaram-se R\$ 9.913,48 requeridos em peças e acessórios aplicados em manutenções corretivas, devido ao desgaste usual e previsto. Isto representa a fração de custo fixo de R\$ 75,00 (R\$ 50,00 + R\$ 25,00) em cada exame. A fração de custos

variáveis estima-se em R\$ 344,81, adicionando-se os materiais de consumo utilizados durante as angiotomocoronariografias e seus laudos, por exame, observando-se que a média de 120 mL de meio de contraste, filmes ou suporte e a seringa descartável para a bomba injetora de contraste são os itens mais dispendiosos, representando 34%, 25% e 25%, respectivamente, desta estimativa. Assim, estima-se o custo total médio de R\$ 420,00 para a operação em cada angiotomocoronariografia. Assim, o programa anual com a média de 500 angiotomocoronariografias custou mais de R\$ 200.000,00 durante 2004. Considerando que os recursos provenientes das pesquisas que permitiram adquirir os equipamentos, não se encontram inclusos, nesta estimativa, os custos de aquisição, instalação, desconto dos valores atuais para benefícios futuros, sua depreciação ou a amortização da aquisição durante sua vida útil. Além disto, considerando que a grande maioria destes exames foram realizados para as pesquisas, com média de tempo superior à da rotina, este rendimento não reflete a capacidade real instalada com este equipamento, como discutido acima

As subvenções de pesquisa tem sido programadas com valores 20% mais elevados que esta estimativa a fim de manter alguma margem de recursos financeiros, para poder realizar exames de rotina em casos especiais de triagem de angina atípica ou pacientes graves, incapacitados para realização de exercícios. Estes casos clínicos estão inclusos nas reflexões sobre o manejo de pacientes, resumidos nesta seção.

Considerando que a média de 30% dos pacientes cirúrgicos são admitidos pelo setor de urgências e emergências do InCor e que isto vem crescendo de mais que 3% nos 3 últimos anos³⁰², e que, destes 5%, bem como 15% dos pacientes eletivos referenciados³⁰³, apresentaram angina atípica, quadro clínico ou sugestão

incerta de isquemia na avaliação dos parâmetros fisiológicos, estima-se o potencial de realização de 2000 angiotomocoronariografias anualmente.

Uma vez que estas fossem efetuadas, sob a prevalência de mais de 25% dos casos de importantes estenoses observadas nesta população, 500 exames seriam positivos. No pior cenário, sob as estimativas de sensibilidade de ao menos 80%, e assumindo-se a taxa de 20%, $n \geq 120$, falsos negativos, bem como a taxa de 8%, $n < 110$ casos falsos positivos, obter-se-ia acima de 90% de especificidade, uma probabilidade compatível com as observações da revisão da literatura (ver Tabela 15 de resumo abaixo e Figura 35. do Anexo II.). Isto permitiria que, em 1270 casos, quase dois terços destes pacientes efetivamente se descartasse a necessidade de intervenção (se considerarmos as frações estimadas). As angiocoronariografias invasivas para o diagnóstico definitivo dos 730 casos positivos e duvidosos já fazem parte da rotina do programa de atenção especializada.

Tabela 15. Resumo da literatura e de cálculos sobre parâmetros de desempenho da angiotomocoronariografia

Teste	Condição		Totais Parciais			Angio Coronario Tomografia	Estenose de Coronárias ACC		Totais Parciais		
	Presente	Ausente					Presente	Ausente			
+	PV	FP	PV+FP	$VPP: PV+FP$	0,7	+	500	110	610	$VPP:$	0,8
-	FN	NV	FN+NV	$VPN: NV+FN$	0,9	-	120	1270	1390	$VPN:$	0,9
Totais Parciais	PV+FN	FP+NV	Total			Totais Parciais	620	1380	2000		
Taxa FN = FN / (PV+FN)				Taxa FP = FP / (NV+FP)				Taxa FN = 0,20			
0,20				0,08				TaxaFP = 0,08			
Sensib [PV/(PV+FN)]				Especif [NV/(NV+FP)]				Sensib 0,80			
0,80				0,92				Especif 0,92			

As angiocoronariografias invasivas, em média, custam R\$ 1.300,00, sendo que 60% desta soma está representada pelo custo dos cateteres. Como a maioria destes cateteres é passível de reprocessamento, nesta estimativa, consideramos o custo de uma compra (de acordo com os valores médios das 3 últimas compras na

Bolsa de Pregão Eletrônico do Governo do Estado de São Paulo) e adicionamos o custo de 2 reprocessos para cada 3 utilizações.

Considerando-se que o tomógrafo *multislices* está adquirido e instalado no InCor, que todos os demais exames e abordagens da rotina estabelecida, habitual, exames complementares, consultas especializadas na estratégia da utilização apenas da angiografia coronariana invasiva, o estudo econômico da viabilidade da proposta de proceder, nestes casos, à angiotomocoronariografia em primeiro lugar se torna um simples estudo de minimização de custos. Para a operação da estratégia de realizar a angiotomocoronariografia em primeiro lugar e referir para a angiografia coronariana invasiva apenas os casos positivos e duvidosos, obteríamos as estimativas e a diferença seguintes.

Tabela 16. Simulação de estratégias para diagnóstico de estenose coronariana

	No. Angio-	Custo Unitário	Resultado econômico
1ª) Habitual, invasiva	2000	R\$ 1.330,00	R\$ 2.660.000,00
2ª A) Proposta de angiotomocoronariografia <i>a priori</i>	2000	R\$ 420,00	R\$ 840.000,00
2ª B) Casos positivos e duvidosos => invasiva	730	R\$ 1.330,00	R\$ 970.900,00
2ª Soma de A) e B)			R\$ 1.810.900,00
Diferença entre estratégias 1ª) e 2ª)			<u>R\$ 849.100,00</u>

Neste último cenário, se poderia antever o benefício econômico superior a R\$ 800.000,00 para o InCor, considerando-se a estratégia de realizar a angiotomocoronariografia como teste de triagem na fração da população de pacientes com dor torácica atípica, ou casos duvidosos, com média a baixa probabilidade de estenose, se poderia evitar cerca de 1.300 angiocoronariografias invasivas nestes pacientes. Isto representaria um aumento da resolutividade para a Divisão de Cardiologia Intervencionista do InCor, onde haveria espaço para mais procedimentos terapêuticos.

6.5.3. Contexto e reflexão sobre o possível impacto da incorporação da angiotomocoronariografia no SUS

O Sistema Único de Saúde já possui um gasto superior a R\$ 500 milhões anuais dedicados ao ressarcimento de todas as mais de 1 milhão tomografias por ano, em ambulatoriais. Na parte do Sistema de Informações de Ambulatoriais, SIA, acessível publicamente, existe a declaração de mais de 100.000 tomografias de tórax, com ressarcimento de cerca de R\$ 14 milhões. No SIA não há, entretanto, discriminação mais específica por códigos de procedimentos para a área cardíaca. No caso dos pacientes internados, a parte do Sistema de Informações de Internações Hospitalares, SIH, acessível publicamente, tampouco reflete o código específico de tomografias nem o inclui nos ressarcimentos de Serviços de Apoio Diagnósticos e Terapêuticos, SADT.

Assim, esta reflexão utiliza como premissa a realidade observada no InCor e as estimativas acima descritas.

- ⇒ Supondo-se que 20% dos casos de dor torácica aguda que tenham êxito em acessar os serviços de saúde se apresentem como anginas atípicas ou casos de baixa a moderada probabilidade de ocorrência de estenoses,
- ⇒ Supondo-se que o número de sucesso em aceder aos serviços de saúde permaneça idêntico à média anual das observações em 2004-2005, onde houve 93.000 atendimentos ambulatoriais em hemodinâmica e 56.210 internações hospitalares (foram registradas 35.880 angioplastias e 20.330 revascularizações do miocárdio) para a atenção e correção desta condição,
 - Seria provável a observação de quase 30.000 anginas atípicas ou casos de baixa a moderada probabilidade de ocorrência de estenoses.
- ⇒ Supondo-se ainda que as taxas de desempenho da angiotomocoronariografia observadas na literatura e no InCor são reprodutíveis e representam o melhor conhecimento disponível,

- A sua simulação aos 30.000 prováveis casos resultaria nas frações seguintes.

Tabela 17. Simulação de número de casos segundo parâmetros da literatura

Angio Coronario	Estenose de Coronárias ACC		Totais Parciais
Tomografia	Presente	Ausente	
+	0,25	0,055	0,305
-	0,06	0,635	0,695
Totais Parciais	0,31	0,69	TOTAL

Taxa FN = Taxa FP =
0,2 0,08
Sensib Especif
0,8 0,9

VPP: 0,8
VPN: 0,9

Angio Coronario	Estenose de Coronárias ACC		Totais Parciais
Tomografia	Presente	Ausente	
+	7.500	1.650	9.150
-	1.800	19.050	20.850
Totais Parciais	9.300	20.700	30.000

Taxa FN = Taxa FP =
0,2 0,08
Sensib Especif
0,8 0,9

VPP: 0,8
VPN: 0,9

NV/Total = 64%

⇒ Sob a premissa de custos unitários de operação apenas, e supondo que os custos observados no InCor são representativos dos centros universitários públicos de referência para a assistência especializada de alta complexidade, ensino e pesquisa para a saúde,

- Retomando a simulação de estimativa de minimização dos custos, como segue,

Tabela 18. Simulação de resultados segundo estratégia para diagnóstico de estenose coronariana

	No. Angio-	Custo Unitário	Resultado econômico
1ª) Habitual, invasiva	30.000	R\$ 1.330,00	R\$ 39.900.000,00
2ª A) Proposta de angiotomocoronariografia <i>a priori</i>	30.000	R\$ 420,00	R\$ 12.600.000,00
2ª B) Casos positivos e duvidosos => invasiva	10.950	R\$ 1.330,00	R\$ 14.563.500,00
2ª Soma de A) e B)			R\$ 27.163.500,00
Diferença entre estratégias 1ª) e 2ª)			R\$ 12.736.500,00

📊 Observa-se que, a estratégia proposta *per se* proporcionaria economia relativa também para o sistema de saúde, podendo, em teoria, evitar até 19.000 coronarioangiografias invasivas.

⇒ Porém, provavelmente, considerando-se que 20% das coronarioangiografias invasivas detectam casos de estenoses graves, dentre os 10.950 testes invasivos são esperados, pelo menos, outros 2.190 pacientes com requerimento de procedimentos terapêuticos,

⇒ Sob frequência relativa de procedimentos terapêuticos observados no ano de 2005, de 64% e 36%, respectivamente de angioplastias e revascularizações do miocárdio,

- Haveria a expectativa de acréscimo de cerca de 1.400 angioplastias e 800 cirurgias de revascularização do miocárdio.

- ⇒ Considerando o ressarcimento médio inscrito no SIH_SUS, em 2005, para estes procedimentos terapêuticos, de R\$ 5.600,00 e R\$ 7.000,00, respectivamente,
- Haveria o custo adicional de R\$ 13.372.909,09 (R\$ 7.828.363,64 + R\$ 5.544.545,45).
- ⇒ Totalizando estas estimativas, a estratégia proposta de abordar com a angiotomocoronariografia *a priori* 20% dos casos de dor torácica aguda que tenham êxito em acessar os serviços de saúde e se apresentem como anginas atípicas ou casos de baixa a moderada probabilidade de ocorrência de estenoses,
- Haveria um aumento dos custos para o Sistema Único de Saúde de mais de R\$ 600.000,00 [(R\$ 12.736.500,00 - R\$ 13.372.909,09) = (-R\$ 636.409,09)];
 - 📊 Haveria um aumento da resolutividade no sistema de saúde, evitando cerca de 2.000 mortes e filas de espera;
 - 📊 e, sob planejamento eficiente, talvez deixando espaço para aumentar seu acesso.

6.6. Discussão sobre a adoção da angiotomocoronariografia

O cenário observável no InCor não parece ser um fenômeno isolado. Outros centros internacionais já apresentaram resultados similares no *Annual Meeting* da *American Heart Association*, em março de 2006. Estes trabalhos apresentaram resultados similares de aumento dos procedimentos terapêuticos, porém com cálculos de economia no total. No entanto, estes estudos, tanto o de Israel, quanto o do *William Beaumont Hospital*, nos Estados Unidos, se basearam na experiência de um só centro em outras jurisdições. Então, acreditamos que a realidade local esteja mais similares a nossas estimativas para o InCor.

Outros estudos foram publicados ao final de março de 2006, quando terminávamos a edição desta revisão. Um colega do InCor³⁰⁴, presentemente em formação específica na *John Hopkins University School of Medicine*, encontrou taxas

similares às sintetizadas aqui diminuindo o tempo de reconstrução e análise de imagens com auxílio de um software inovador. Em uma outra publicação recente, o grupo da *Oakland University*³⁰⁵, Michigan, realizou uma revisão sistemática analisando os segmentos por regiões, demonstrando taxas similares às nossas estimativas, concluindo que nossas médias refletem sensibilidade e especificidade maiores para as lesões proximais e menores para aquelas situadas nos segmentos distais.

Dentro dos conhecimentos sintetizados, poderia haver espaço para melhores taxas de sensibilidade e especificidade aplicando-se as taxas elicitadas nos dois estudos com equipamentos de 64 *slices*, tal qual o tomógrafo ora instalado no InCor. No entanto, como este foi introduzido há poucos meses, o conhecimento específico ainda não se encontra suficientemente estruturado. Nossa escolha foi utilizar as taxas médias dos tomógrafos de 16 *slices* nestas estimativas. Isto objetivou refletir a prática realizada até agosto de 2005, quando o equipamento foi substituído.

Os estudos em curso no InCor estão subvencionados pelo Ministério da Saúde e têm o compromisso de prover estas respostas dentro de 12 e 24 meses, apesar de sua utilização estar concentrada em pesquisa. A prática, nestes estudos, permanece restrita aos casos de dor torácica aguda que tenham êxito em acessar os serviços de saúde e se apresentem como anginas atípicas ou casos de baixa a moderada probabilidade de ocorrência de estenoses.

Se o número de pacientes com sucesso em aceder aos serviços de saúde permanecer idêntico aos 2 anos anteriores, as estimativas aqui apresentadas refletem o melhor conhecimento disponível no momento. A razão fundamental de se exemplificar uma avaliação de uma tecnologia, inovadora e, sobretudo, em rápida

evolução, se cumpre nesta síntese permitindo uma visão global da situação relevante. Outros aspectos sobre a segurança, sociais e éticos, ainda devem ser estudados com maior profundidade. O InCor está participando desta construção e, neste contexto, cumpre com sua missão de centro de referência para a assistência especializada de alta complexidade, ensino e pesquisa para o sistema de saúde.

7. Avaliação de Procedimento Terapêutico: Tratamento cirúrgico de fibrilação atrial por ablação concomitante com cirurgia valvar mitral para pacientes com Fibrilação Atrial refratária ao tratamento medicamentoso

7.1 Introdução à avaliação do procedimento cirúrgico

Uma tecnologia de procedimento terapêutico, sobretudo cirúrgico, pode, ou não, requerer elementos e insumos adicionais para sua incorporação. No caso de não depender de instrumentação extra-ordinária constitui-se o contexto favorável à experimentação a partir somente do interesse, da vontade e da capacidade do cirurgião. O acesso ao conhecimento depende do esforço e empenho próprio, o pioneirismo reforça o conceito do “mais capaz”, traz a gratificação do aumento da resolutividade para seus pacientes, decorrendo aumento do prestígio e da identidade própria de “liderança”, sobretudo em face de uma inovação tecnicamente complexa no contexto de um problema com ocorrência freqüente, com alta prevalência, e com risco elevado. Neste caso, como a organização da prática de trabalho não difere do habitual, não existem barreiras gerenciais por falta de ressarcimentos financeiros, facilitando a decisão de incorporar a nova tecnologia. Os desdobramentos e evolução tecnológica podem acontecer em cadeia, facilitando a emergência de estágios mais desenvolvidos e a incorporação de outras novas tecnologias.

O capítulo 7. aborda e discute, nas sub-seções que seguem, os três níveis reconhecidos como fatores que influenciam e determinam a incorporação, ou não, de novas tecnologias deste gênero, incluindo: o fenômeno próprio da condição clínica prevalente e grave e a caracterização da nova tecnologia que lhe oferece soluções ou alternativas; a organização como sistema social com seus componentes e inter-

relações; e, os desdobramentos atuais e potenciais para a organização e o sistema de saúde.

7.2 Características do Problema: A condição e as Alternativas Terapêuticas

A fibrilação atrial é uma condição mais prevalente à medida que aumenta a idade e está associada a seqüelas das cirurgias cardíacas^{306,307,308,309,310,311,312} em 25% a 40% dos casos. Os relatos indicam que a ocorrência de fibrilação atrial está associada com aumento do número de hospitalizações, de permanência, de eventos trombo-embólicos e conseqüentemente com os custos da saúde. A ablação promete uma cura da fibrilação atrial podendo reduzir a morbidade.

7.2.1. O problema clínico: Fibrilação atrial

A fibrilação atrial, FA, é o descompasso do ritmo do coração, arritmia, mais freqüente³¹³. Pode ser sintomática ou não. Os sintomas mais comuns incluem palpitações, fadiga, dor torácica, dispnéia e tontura³¹⁴. Cerca de 70% dos indivíduos afetados têm entre 65 e 85 anos de idade e a FA afeta uma e meia mais vezes os homens que as mulheres³¹⁵. Cita-se prevalência³¹⁶ entre 0,3 a 0,4%, elevando-se com a idade até 10% ou mais nos indivíduos acima de 74 anos³¹⁷. É uma causa freqüente de internações hospitalares, pois pode gerar sintomas incapacitantes. Está implicada de maneira consistente em acidentes tromboembólicos sistêmicos e associada com aumento da mortalidade em uma e meia a duas vezes mais que aquela observada na população de mesma idade sem fibrilação atrial^{314,315}.

A fibrilação atrial resulta de sinais elétricos anormais que causam contrações levando a distúrbios da taxa de batimentos e ritmo cardíacos. Os dados publicados na

literatura mostram que a fibrilação atrial ocorre nas fibras do miocárdio que se estendem do átrio até as veias pulmonares e/ou veia cava superior.

A fibrilação atrial ocorre seis vezes mais nos pacientes com insuficiência cardíaca e com cardiopatia reumática crônica³¹⁸, agravando estas condições, clínica e hemodinamicamente. Na presença de cardiopatia reumática, a fibrilação atrial crônica está associada ao aumento de 17 vezes mais a ocorrência de acidente vascular cerebral, AVC, e de cinco vezes mais AVCs na cardiopatia não-reumática³¹⁹. Diferentemente dos países desenvolvidos, em nosso meio a cardiopatia reumática ainda apresenta prevalência elevada³²⁰ e suas seqüelas estruturais estão entre as principais etiologias de requerimento de cirurgia valvar.

A fibrilação atrial pode ocorrer em surtos eventuais, paroxística, ou de maneira contínua, sustentada ou permanente e, quando não responde ao tratamento medicamentoso com antiarrítmicos é denominada refratária.

Em pacientes com valvopatia mitral e fibrilação atrial, a correção cirúrgica da disfunção valvar não resulta, em geral, em uma solução para a arritmia, pois os índices de recorrência são elevados, atingindo até 70% em 6 meses^{321,322}. Por isto, torna-se um problema clínico relevante para a saúde pública considerando a frequência ainda existente de problemas reumáticos no Brasil.

7.2.2. Tratamento preconizado para a fibrilação atrial

As linhas de conduta aceitas internacionalmente preconizam tratamento com medicamentos para controlar o número de batimentos cardíacos como primeira escolha. O tema foi amplamente debatido até 2003, contrastando estes e os medicamentos anti-arritmogênicos, com um importante estudo randomizado³²³. Apesar da especificidade e custo mais elevado destes medicamentos anti-

arritmogênicos, não há diferenças significativas nas taxas de recidivas, mortalidade por causas cardíacas ou todas as causas, nem na qualidade de vida^e.

Quando os pacientes ficam refratários aos medicamentos e se apresentam com sintomas não toleráveis, criou-se demanda para desenvolvimento de novas tecnologias, hoje disponíveis: a tentativa de correção com ablação por cateter por via endovascular e implante de marcapassos, ou cardioversores, ou cirurgia como *maze*.

7.3. Qualidade de vida relatada por estes pacientes

Uma revisão extensa sobre a literatura relevante foi publicada recentemente³²⁴. O *Medical Outcomes Study Short-Form, SF-36*, foi o instrumento mais utilizado, por 25 dentre os 57 estudos com uma diversidade de instrumentos relatados. Em todos estes estudos, os pacientes sintomáticos relataram não observar diferenças para sua qualidade de vida, exceto em dois^{325,326} destes estudos de ablação por cateter com implante de marcapasso e em um³²⁷ relatando o acompanhamento do procedimento *maze*, com melhora da sub-escala - aspectos e função físicos.

7.4. A Tecnologia: Procedimento Maze

A operação *maze*, do corredor ou do labirinto, foi desenvolvida por Cox e cols^{328,329}, há mais de 15 anos. Durante o procedimento cirúrgico o cirurgião expõe o coração após esternotomia mediana, incisa longitudinalmente o pericárdio e

^e Apesar da diferença na taxa de pacientes em ritmo sinusal na visita do 5º. ano de seguimento: 63% dos pacientes tratados com anti-arrítmicos (*the rhythm-control*) versus 35% no grupo *rate-control* (mesmo se nestes últimos 80% apresentavam controle adequado de sua taxa de batimentos cardíacos)]. Neste estudo, 30% dos pacientes tratados com anti-arrítmicos (*rhythm*) e 12% daqueles sob tratamento com drogas para controle de taxa de batimentos (*rate*), cruzaram de um grupo para outro e 3% e 4%, respectivamente, retornaram ao tratamento inicial denotando falta de controle pelos fármacos. Então, se estima existir a proporção inferior a 7% dos pacientes em tratamento que são a risco de se tornar refratários aos fármacos, dos quais 0,9% apenas dentre o grupo de tratados com anti-arrítmicos [ou seja, 0,45% do total da população tratada] podendo requerer procedimento de ablação por cirurgia *maze* ou por cateter (neste estudo³²³, 3 casos violaram o protocolo por implante de cardioversor atrial (0,1%).

imobiliza o coração com circulação extra-corpórea após heparinização sistêmica. Pinça a aorta para interromper o fluxo sanguíneo e realiza a incisão para ganhar acesso intracardíaco. Em geral, a cirurgia envolve excisão das aurículas direita e esquerda e a realização de lesões lineares nos dois átrios circundando os óstios das quatro veias pulmonares. É considerada o método de referência no tratamento cirúrgico da fibrilação atrial^{330,331} mas já existem vários padrões de criar lesões, em uso^{313,330,331}. Dada sua complexidade técnica, o emprego rotineiro dessa cirurgia é limitado a alguns poucos centros. Além disso, discute-se seu impacto sobre a dinâmica de contração atrial, em função das múltiplas incisões que se tornam necessárias³³². Para reduzir a complexidade, o risco e também o tempo da intervenção, novas técnicas cirúrgicas têm sido propostas nos últimos anos. Estas propostas envolvem desde a substituição da clássica abordagem de corte-e-sutura pelo emprego de alternativas mais simples de ablação, como a radiofrequência³³³ ou fontes alternativas de energia (micro-ondas ou crioablação), até o direcionamento da intervenção para áreas específicas do miocárdio atrial, consideradas críticas para deflagração e/ou perpetuação da fibrilação atrial^{313,334,335}. O átrio esquerdo tem sido o alvo das novas intervenções, mais especificamente, sua parede posterior³¹³. Diversos estudos vêm demonstrando que, no controle da fibrilação atrial, a simples criação de linhas mediante corte-e-sutura, ou a ablação por energia, contornando ou unindo os óstios das veias pulmonares, implicam resultados clínicos similares àqueles obtidos pela operação do labirinto^{335,336,337,338,339,340,341}.

Após a cirurgia, o paciente, recebe medicamentos anticoagulantes (em geral, varfarina). Exceto nos pacientes que têm implante de válvulas mecânicas ou que

possuam alguma história ou evento de problemas embólicos, esta medicação é suspensa dentro de alguns meses.

A ablação com radiofrequência, micro-ondas ou crioablação requerem dispositivos adicionais, refletindo o fato que esta é uma tecnologia complexa e está em evolução.

7.4.1. Eficácia do procedimento maze

O objetivo desta cirurgia é readquirir a contratilidade do átrio na pré-sístole a fim de garantir o esvaziamento mais efetivo para prevenir a formação de trombos; nos estudos isto é, em teoria, relacionado a corrigir o ritmo retornando ao ritmo natural, sinusal. Os resultados-chave relatados nos estudos publicados, incluem, portanto, a taxa de pacientes que alcançam e mantêm o ritmo sinusal, a proporção dos pacientes com presença da onda A na ecocardiografia, sem necessitar marcapasso ou medicamentos, e sua sobrevida livre de acidentes vasculares cerebrais ou outros fenômenos trombo-embólicos, a médio e longo prazo.

A evidência científica que respalda esta linha de conduta apóia-se em 84 estudos comparando cirurgias para correção da valva mitral concomitante com *maze* e cirurgias apenas para correção da valva mitral ou séries de casos sem comparadores. Não existem estudos clínicos controlados comparando as técnicas de ablação ou com a técnica endovascular. A literatura indexada (segundo metodologia estratégia de busca e resultados por estratos descritos no Anexo III) inclui, após 1995, oito estudos randomizados e sete estudos de série de casos com controle concomitante, e, 78 estudos ou séries de casos sem grupo controle.

A análise do cenário de base incluiu todos os dados comparativos (Ver Anexo III). Em três dos oito estudos randomizados, 60 pacientes foram operados com a

técnica de corte e sutura e com parados a 34 controles. Mais uma série prospectiva e três séries de casos em retrospectiva utilizaram a técnica de corte e sutura, totalizando o estudo desta técnica em 351 pacientes e 354 controles. *Maze* com o uso de radiofrequência foi estudada em quatro outros estudos randomizados, incluindo 186 pacientes e 125 controles. Além disto, uma série prospectiva e três séries de casos em retrospectiva também utilizaram a técnica por radiofrequência, totalizando 464 pacientes e 323 controles. O estudo randomizado utilizou *maze* com o auxílio da técnica com micro-ondas incluindo 24 pacientes e 19 controles.

A análise do efeito sobre os *Completers* reflete a quantidade de mortalidade e indica a capacidade de observar com igual cuidado os pacientes e os controles inclusos no estudo; é, idealmente, uma diferença de probabilidades nula, que indica também a qualidade da informação publicada. No caso destes estudos, existe variação maior que $\pm 20\%$ desta qualidade como explícita nas Figuras 40. e 46. do Anexo III) entre 4 dos 8 estudos comparativos inclusos utilizando radiofrequência. Isto, no entanto, não afetou o total geral de observações ao final do seguimento de 514 (64%) dentre os 799 casos e 439 (64%) dentre os 690 controles.

A análise comparativa dos *completers* *versus* todos aqueles que iniciaram o tratamento, *intention to treat*, na Figura 41 e Tabela 2 do Anexo III), demonstram que há um aumento relevante do grau da incerteza, refletida no aumento do intervalo com 95% de confiança ao redor das estimativas de recuperação do ritmo sinusal. A análise dos *completers* converteu mais uma das estimativas por estudo em diferenças não significativas, refletindo a observação parcial por perda de mais de um terço dos pacientes tratados. Isto, porém, não chega a influenciar a estimativa agrupada de diferença de probabilidade de recuperar o ritmo sinusal: 0,50 *versus* 0,48, ambas com

intervalo com 95% de confiança entre 0,39 a 0,57, respectivamente. Intervalo este que também compreende quaisquer das estimativas dos subgrupos, seja só entre os estudos da técnica de corte e sutura, só da técnica com utilização de radiofrequência ou da análise restrita aos estudos com alocação aleatória de pacientes, favorecendo o uso da cirurgia *maze*, pela qual 39% a 57% dos paciente recuperariam o ritmo sinusal, conforme evidenciado na parte inferior da Figura 41 do Anexo III).

Um dos principais objetivos desta intervenção é prevenir a ocorrência de eventos trombo-embólicos. O agregado dos estudos com a técnica de corte e sutura reforça a evidência que *maze* efetivamente pode prevenir a ocorrência destes eventos em 4% a 14% dos pacientes tratados, o que não ficava evidenciado apenas no subgrupo dos estudos randomizados. O agregado dos estudos com radiofrequência, no entanto, não demonstra diferença na prevenção da ocorrência de eventos trombo-embólicos comparativamente aos controles. Agregando-se todos os estudos, igualmente não se observa diferença na prevenção da ocorrência de eventos trombo-embólicos comparativamente aos controles.

Na análise de sensibilidade, para a verificação da robustez da estimativa e o estudo da variabilidade dos dados publicados, calculou-se a diferença de probabilidade de restaurar o ritmo sinusal utilizando cada conjunto de dados como um braço isolado, mantendo-se a técnica de meta-análise sob o modelo hierárquico Bayesiano.

Entre os 632 controles, 374, 19 e 374, operados apenas com correção do problema da valva mitral subjacente e utilizados como comparadores nos estudos com técnica de corte e sutura, intervenções com micro-ondas e radiofrequência, respectivamente, estimou-se uma probabilidade de $0,24 \pm 0,03$ (intervalo de 0,17 a

0,31 com 95% de confiança; teste de homogeneidade *Chi-square* = 54,923, com 14 graus de liberdade e $p = 0.0000008924$). Isto representa que entre 17% até 31% dos pacientes recuperaram ritmo sinusal após sua cirurgia valvar, sem outras intervenções.

Avaliando os 459 pacientes estudados em um estudo randomizado, três séries prospectivas e quatro séries de casos em retrospectiva, nos quais houve intervenções com micro-ondas para a correção da fibrilação atrial além da correção do problema da valvar, congênito ou arterial coronariano concomitante, observou-se a probabilidade de $0,60 \pm 0,06$ (intervalo de 0,48 a 0,72 com 95% de confiança; teste de homogeneidade *Chi-square* = 66,333, com 7 graus de liberdade e $p = 0$). Ou seja, segundo estes dados, entre 48% até 72% dos pacientes tratados com intervenções adicionais utilizando micro-ondas recuperaram ritmo sinusal.

Agregando-se as 32 séries de casos sem controles, 17 prospectivas e 15 retrospectivas, aos 7 estudos comparativos, um total de 3.029 foram estudados com tratamento cirúrgico *maze* por corte e sutura para a correção da fibrilação atrial além da correção do problema da valvar, congênito ou arterial coronariano subjacente. A probabilidade resultante foi de $0,71 \pm 0,02$ (intervalo de 0,66 a 0,76 com 95% de confiança; teste de homogeneidade *Chi-square* = 406,71, com 37 graus de liberdade e $p = 0$). Isto representa que entre 66% até 76% dos pacientes recuperaram ritmo sinusal após as intervenções *maze* e cirurgia para correção do problema estrutural subjacente.

No caso do uso de técnica com auxílio de radiofrequência, um total de 3.039 pacientes foram estudados, descritos nos 8 estudos comparativos e 28 séries de casos, 12 prospectivas e 16 retrospectivas. A estimativa da probabilidade, com um braço, de recuperar o ritmo sinusal no agregado foi de $0,58 \pm 0,03$ (intervalo de 0,51 a 0,65

com 95% de confiança; teste de homogeneidade $Chi-square = 673,43$, com 35 graus de liberdade e $p = 0$). Isto estima que entre 51% até 65% dos pacientes recuperaram ritmo sinusal após as intervenções *maze* com auxílio de radiofrequência e cirurgia para correção do problema estrutural subjacente.

Apesar da variabilidade distinta entre as três técnicas de *maze*, observa-se que os intervalos de confiança quase se sobrepõem denotando diferença pouco significativa entre a probabilidade de restaurar o ritmo sinusal.

Figura 25. Diferenças de probabilidades de restaurar ritmo sinusal

Comparativamente aos controles, esta análise reforça a diferença de probabilidades de entre 39% e 57% mais pacientes recuperar o ritmo sinusal estimada com o cenário de base, onde apenas os estudos comparativos são considerados.

Por um outro lado, este efeito deve se refletir no benefício de cura para o paciente, ou seja, eliminando a dependência de utilização de medicamentos. Ao examinarmos os 7 estudos comparativos e as 36 séries de casos como um braço (ver Figura 47 e Tabela 8, do Anexo III) sob a técnica de meta-análise hierárquica Bayesiana, evidenciou-se a probabilidade de, no último seguimento, em média de

0,23±0,02 (intervalo de 0,18 a 0,27 com 95% de confiança; teste de homogeneidade *Chi-square* = 356.61, d.f. = 42, p = 0). Esta estimativa incluiu 592 pacientes que ainda requeriam antiarrítmicos dentre os 3387 pacientes tratados com *maze* por técnica de corte e sutura, micro-ondas ou radiofrequência. Isto se compara a 0,74±0,05 nos controles dos estudos comparativos (intervalo de 0,63 a 0,81 com 95% de confiança; teste de homogeneidade *Chi-square* = 13.259, d.f. = 6, p = 0.03910; o que considerou 198 pacientes requerendo antiarrítmicos dentre 311 controles. Embora com este número reduzido de controles, as estimativas parecem robustas, pois ao analisar os sub-grupos por tipo de estudo ou assumindo uma probabilidade a priori, como chance simples de 0,50±0,05, não houve modificação significativa nos resultados da média da análise, modificando-se apenas a variabilidade em torno das estimativas. Isto significa que entre 60 a 80% dos controles, apresentados nos estudos comparativos, necessitaram medicamentos antiarrítmicos. A efetividade das intervenções *maze* seria, então, estimada reduzir entre 30% até 60% a necessidade de utilização de medicamentos antiarrítmicos nos pacientes tratados, considerando a variabilidade entre os estudos e que apenas na metade dos 84 estudos houve publicação desta variável.

7.4.2. Segurança do procedimento maze

Devido às incisões no miocárdio, esta intervenção pode aumentar o risco de sangramento através das suturas. Quando fontes de energia são utilizadas, radiofrequência ou alternativas, existe o risco de perfuração ou queimaduras nas estruturas subjacentes. Assim, fístulas ou estenoses vasculares podem acontecer.

O agregado de estudos utilizando a técnica de corte e sutura aumentou significativamente, em média, de 4% mais sangramento *versus* uma estimativa de -

3% nos estudos randomizados, diferença não significativa com os controles. O *pool* dos estudos com radiofrequência mantém a mesma tendência de sangramento entre os grupos. Agregando-se todos os quinze estudos, a tendência de sangramentos é igualmente similar entre os grupos tratados e controles demonstrando que, nestas publicações *maze* não produziu aumento da morbidade.

Embora quatro dos estudos utilizando a técnica de corte e sutura apontem para a tendência de utilizar mais marcapassos nos pacientes tratados, apenas a série retrospectiva japonesa aumentou esta tendência significativamente, em média, de 5% mais implantes de marcapasso. Isto contrasta com a estimativa de -2% no *pool* dos estudos randomizados, diferença não significativa com os controles, evidenciando o quanto estes pacientes diferem dos demais estudados [Bando et al., 2003 e 2005 também relatam implante de válvulas mecânicas em todos os pacientes]. Por isto, o reagrupamento dos estudos com esta técnica resultou em uma estimativa igualmente significativa de 3% mais marcapassos implantados nos casos tratados. Retirando-se este estudo, a análise resulta no mesmo valor que a estimativa obtida apenas com os estudos randomizados. O *pool* dos estudos com radiofrequência mantém a mesma tendência de utilização de marcapassos entre os grupos. Agregando-se todos os quinze estudos, a tendência de haver requerimento de marcapassos permanece similar entre os grupos tratados e controles, denotando, que, nestas publicações *maze* não produziu aumento da morbidade por transtornos da condução.

O agregado de estudos utilizando a técnica de corte e sutura reduziu significativamente em 5% a mortalidade *versus* nos estudos randomizados, onde não se observava diferença com os controles. O *pool* dos estudos com radiofrequência mantém a tendência de mortalidade similar entre os grupos. Agregando-se todos os

quinze estudos, a tendência de mortalidade é igualmente similar entre os grupos tratados e controles, demonstrando que, nestes pacientes estudados nas publicações descritas, *maze* não produziu aumento da mortalidade e no agregado com a técnica de corte e sutura preveniu 5% dos óbitos.

Outras complicações estão publicadas em relatos de caso:

- Há quatro estudos, citando desde 30% recorrências de fibrilação atrial por focos na margem do óstio proximal à linha de ablação até apenas 9% quando o mapeamento do perímetro foi cuidadoso^{342,343,344,345}, durante o seguimento.
- Duas revisões citam de 0 a 8% com estenose sintomática das veias pulmonares; e,
- até 40% com estenose assintomática das veias pulmonares^{346, 347}.

Observa-se que, apesar do desenvolvimento tecnológico, ainda persistem importantes limitações:

1. a contra-verificação após o procedimento, por meio da indução de fibrilação atrial tem sido inconsistente nos estudos publicados havendo poucos episódios espontâneos ou induzidos de fibrilação atrial durante o procedimento ou ativação foi pouco consistente;
2. ainda permanece a dificuldade de mapear adequadamente se o paciente está com fibrilação atrial persistente ou recorrente freqüente;
3. pode ocorrer interpretação inadequada dos eletrogramas desencadeados ectopicamente;
4. reconhece-se que podem haver múltiplos focos desencadeadores desde múltiplas veias;
5. reconhece-se igualmente a emergência de novos focos, incluindo ativação de focos latentes na mesma veia pulmonar durante seguimento a mais longo-prazo, e
6. há grande complexidade na arquitetura venosa pulmonar^{348,349,350}.

7.4.3. Discussão sobre evidências e fatos relativos à cirurgia maze

A tecnologia para *maze* está em evolução, incluindo sistemas de imagens e navegação. A técnica pelo corte e sutura tem riscos, requer maior *know-how*, porém,

os dispositivos com energia alternativa e os cateteres disponíveis ainda não são os ideais, há necessidade expressa de produtos mais delicados para mapeamento e ablação efetiva; além de que outro tipo de energia poderia ser mais exequível e seguro para a ablação de veias pulmonares.

Existe a necessidade de mapear adequadamente o foco iniciador antes da ablação, mesmo tentar provocar fibrilação atrial após isolar as veias pulmonares do átrio esquerdo para evitar recorrências.

Considerando as limitações existentes, e no caso de cirurgias abertas por outras razões, embora ainda não sendo considerados os insumos ideais, as canetas de radiofrequência, acompanhadas de sistemas de mapeamento refinados, ou outra fonte de energia, constituíram um avanço sobre os cateteres.

7.5. Decisão de Incorporação da Ablação Cirúrgica no InCor

A ablação cirúrgica foi introduzida no InCor³⁵¹ no ano de 1991, exatamente no ano³²⁸ da publicação inicial da modificação III, considerada a pedra fundamental desta intervenção. Houve a percepção que *a técnica seria de grande utilidade devido a ocorrência freqüente de doença valvar reumática, presente em nove dos dez primeiros pacientes operados, e os bons resultados obtidos por Jatene et al.*³⁵¹. Seguiu-se uma série de 32 casos consecutivos, permitindo avaliar a eficácia desta cirurgia da operação de Cox na manutenção do controle da FA³⁵², com resultados semelhantes aos obtidos em outro centro brasileiro³⁵³ e três outros centros^{354,355,356} internacionais. O terceiro estudo³⁵⁷ foi, então, estruturado como uma série de 20 casos consecutivos que foram comparados a 35 pacientes submetidos apenas a cirurgias valvares, ambos grupos de pacientes com características pré-operatórias

semelhantes e portadores de valvopatias mitral com FA concomitante. Seguiu-se um quarto estudo programado³¹³, apresentado em 2000, desenhado como um estudo randomizado utilizando uma técnica modificada de *maze* operando apenas o ventrículo esquerdo. O quinto estudo³⁵⁸, motivado pela dificuldade técnica da operação com corte e sutura, introduziu uma outra modificação substituindo alguns cortes por lesões com fontes alternativas de energia.

Considerando-se a literatura revisada, observa-se o mecanismo ativo de adoção da nova tecnologia com propósito de adaptar e evoluir para melhores soluções, tendo em vista a alta frequência da condição mórbida em nosso meio e a controvérsia sobre a dificuldade técnica que impedia e ainda impede a maior difusão da tecnologia, percebida como benéfica³⁵¹.

A eficácia que foi mensurada no InCor por Vasconcelos et al., com a modificação proposta no terceiro estudo (Jatene³⁵⁷ et al., 1995), corresponde à probabilidade significativa de prevenção de 0,43 menos fibrilação atrial na fase tardia, está consistente com a probabilidade sintetizada na revisão sistemática da literatura publicada, nos estudos controlados onde houve 0,48 menos fibrilação atrial 12 meses após a intervenção, caso seja aceita a ocorrência do ritmo sinusal como indicador deste resultado. O indicador objetivo consiste na presença da onda **A** no *doppler* da válvula mitral. Esta avalia a sístole, função de transporte do estímulo de contração no átrio esquerdo. Apenas três estudos relatam e mensuram esta variável e em momentos diferentes do seguimento. Apesar desta observação estar consistente com a literatura, 90% de presença da onda **A** no *doppler* do 3º. mês pós-operatório, o número limitado de pacientes observados (n=10) e a ausência do teste aos 12 meses impede comparações. Já no quinto estudo realizado por Abreu et al., no InCor, com a

utilização de radiofrequência, a onda **A** no eco *doppler* transtorácico esteve presente em 90,3% dos pacientes, em média 13 meses após a cirurgia, sendo que todos os 39 sobreviventes dos 41 pacientes tratados com *maze* foram avaliados. Este restabelecimento da função de transporte atrial tem grande significância clínica, pois está associado à redução do risco de desenvolvimento de fenômenos tromboembólicos.

Em teoria, como não houve excesso de mortalidade, comparativamente aos controles, os custos de internação adicionais de 43% (dos 15) e 32,8% (dentre os 59 casos observados comparativamente aos 49 controles pareados) potenciais pacientes, nos quais a fibrilação atrial foi prevenida, durante o curso de um ano, *censored*, poderiam representar economias da ordem *n* vezes pelo menos R\$ 10.000,00. Na prática, o programa permaneceu com o mesmo custo total, pois assistiu mais dez pacientes sobreviventes.

As taxas de complicações observadas no itinerário diagnóstico e terapêutico, durante o seguimento destes pacientes também não apresentou diferenças significativas entre os grupos.

Tabela 19. Comparação da ocorrência de complicações durante o seguimento

n	Cir Valva + Cox		Valv Controle		Cox-Contr	
	59	%	49	%	diferença	sig
Implante MPA/CDI	2	3,4%	1	2,0%	1,3%	ns
Sangramentos	2	3,4%	2	4,1%	-0,7%	ns
Eventos de infecção	6	10,2%	12	24,5%	-14,3%	nt
Readms SUS aih	7	11,9%	5	10,2%	1,7%	ns
Óbitos	3	5,1%	4	8,2%	-3,1%	ns
n emTodasCompl	5	8,5%	7	14,3%	-5,8%	ns
Valor médio (soma)	R\$ 18.683,18	(R\$ 560.495,30)	R\$ 18.812,59	(R\$ 771.316,12)	- 210.821	ns
Id SUS	30	50,8%	41	83,7%	-32,8%	nt
Medicamentos anti-arrit. pós-op	8/42	19,1%	17/28	60,7%	-41,7%	
Valor total do Programa	R\$ 1.102.307,43		R\$ 921.816,83			

7.5.1. Ações e percepções dos atores na decisão de incorporar esta tecnologia no InCor

Os fatores nos três níveis, individuais, organizacionais e do sistema de saúde, que influenciaram o processo de decisão para a incorporação da ablação cirúrgica no InCor estão descritos nesta seção. Os responsáveis indicados pelo Conselho Diretor do InCor responderam e discutiram as questões sugeridas no instrumento semi-estruturado para entrevista (ver Anexo I). Sob a perspectiva das dimensões e categorias elencadas na seção de materiais e métodos, neste instrumento, buscamos evidenciar as características destes atores, conhecer suas opiniões sobre os processos organizacionais e os princípios orientadores do SUS, bem como a relação temporal entre a ocorrência da construção da decisão, o desenvolvimento da tecnologia, os conhecimentos e a experiência no InCor.

7.5.2. As características da experiência profissional relevante e o nível de poder formal, ou informal, detido ou percebido, pelos atores envolvidos na estrutura organizacional

Três profissionais foram designados pelo Conselho Diretor do InCor como centrais na decisão de incorporar o procedimento terapêutico de ablação de focos arritmogênicos refratários à terapia convencional com medicamentos durante a cirurgia do coração a céu aberto indicada para correção de defeitos valvares ou congênitos. Dois destes eram, na ocasião, diretores das áreas cirúrgica e de toda a equipe de enfermagem do InCor (a seguir denominado grupo multiprofissional), com média de 30 anos de trabalho na instituição; em contraste com o terceiro mais jovem e retornando de pós-graduação especializada no exterior com ênfase em técnicas cirúrgicas de revascularização do miocárdio para coronariopatias e outras, incluindo

a tecnologia adotada. Este último profissional, desde então, assume papel preponderante e exaustivo na execução da assistência cirúrgica especializada, como denota a distribuição das tarefas no seio da equipe (ver resposta à pergunta 5 na Tabela de Respostas às entrevistas para a tecnologia de ablação cirúrgica). Um quarto e um décimo da jornada de trabalho destes profissionais são dedicadas ao ensino, na maioria do tempo para pós-graduação e residência médica principalmente em cirurgia, demonstrando o aspecto da formação como fator de influência decisivo na adoção e na disseminação de novas tecnologias, pela familiaridade e aquisição da competência técnica. A geração de conhecimento através da utilização de um sexto a um décimo do tempo de trabalho para a pesquisa, no caso específico da tecnologia em estudo, permitiu gerar cinco estudos clínicos que permitiram a obtenção de grau de doutorado a três [Jatene et al., 1995; Vasconcelos et al., 2000; Abreu et al., 2005] orientandos dos Professores.

O hospital universitário, que é um centro de referência com clínica e cirurgia especializada em cardiologia, com grande volume de atendimentos, e missão de ensino e pesquisa proporcionou o locus apropriado, facilitando a incorporação da nova técnica cirúrgica. A idade, a experiência e, sobretudo, o poder formal do profissional médico na hierarquia acadêmica universitária, permitiu ensinar e dirigir o encaminhamento de formandos à especialização no exterior para aumentar a capacidade específica instalada a fim de desenvolver o programa, denotando o mecanismo ativo de persuasão da liderança para a adoção da nova tecnologia.

7.5.3. A percepção dos entrevistados a respeito do sistema de saúde

Para conhecermos melhor quem são estes tomadores de decisão, buscamos qualificar a percepção dos entrevistados sobre a saúde. Assim, denota-se o perfil de todos os atores preocupados com a prevenção primária, *check-up preventivo com identificação dos fatores de risco (tais como hipertensão, diabete, etc...)* e a *prevenção dos agravos*, como fator mais efetivo para a proteção à saúde. Suas opiniões foram menos homogêneas, no entanto, quanto à percepção de fatores menos efetivos para a proteção à saúde, variando entre uma resposta geral que *todos os esforços são muito importantes para a proteção da saúde* e respostas mais específicas *citando falhas no esforço e no uso de recursos ao se perder oportunidades, tais como check-up ou triagem inadequados, com baixa qualificação, ou intervenções tardias*.

A busca de sua percepção sobre riscos associados a uma nova tecnologia visa elucidar os fatores fundamentais na construção do significado de proteção à saúde. Também nesta questão suas opiniões foram menos homogêneas, variando entre uma resposta geral que *a falta de conhecimento sobre a referida tecnologia é o risco mais importante* para a proteção da saúde e respostas mais específicas citando *requerimentos de validação prévia de segurança e eficiência, com cuidados de desenvolvimento de protocolos de pesquisas com metas claras, definidas e relevantes para gerar conhecimentos científicos que beneficiem a saúde do paciente-sujeito da pesquisa, e uma vez comprovados os benefícios dessa nova tecnologia, seu impacto no aumento do custo da saúde*. Em teoria, isto denota compromisso com os princípios de beneficência, não maleficência e eficiência do sistema. As definições percebidas sobre risco também abordaram estes princípios como fator central para a

decisão, incluindo *detalhamento técnico sobre a proficiência, competências profissionais e de recursos suficientes para a constituição do programa que integra a nova tecnologia comparativamente à beneficência e não maleficência das alternativas de prevenção ou intervenção dentro do contexto clínico relevante*; bem como à *eficiência do sistema de saúde gerando maior acesso para aquela nova tecnologia demonstre maiores benefícios*. Devido à percepção de benefício enunciado da ablação, neste caso, este mecanismo se configuraria em um fator facilitador para a incorporação desta tecnologia.

7.5.4. A percepção dos atores sobre as exigências do InCor para a incorporação de novas tecnologias

Os processos institucionais para ganhar acesso às novas tecnologias no InCor estão *em evolução*, fato enfatizado no discurso do grupo multiprofissional : - *Hoje, o fluxo de entrada e identificação de novas tecnologias inclui parecer técnico por parte do usuário, da engenharia clínica e/ou confirmação da integração em protocolos clínicos*, um pouco diferenciado das etapas enunciadas pelo cirurgião - *entrar em contacto com a empresa produtora; verificar se há liberação do Ministério da Saúde; e, desenvolver projetos de pesquisa com a nova tecnologia*. Embora estas etapas incluam os aspectos legais e éticos de pesquisa com produtos para a saúde, só após seu acesso são enunciadas as considerações com aspectos econômicos ou de planejamento do sistema.

A percepção expressa pelos entrevistados sobre as regras institucionais para a incorporação de uma nova tecnologia denota discurso comprometido com a evolução do processo e a responsabilidade fiscal. A *dependência do financiamento, ressarcimento, e a justificativa de aplicação* são as regras institucionais consideradas

as mais adequadas por todos os entrevistados. Entretanto, a sua opinião a respeito das regras institucionais menos adequadas variou de nenhuma, *àquelas que geram gastos* e críticas às regras de ressarcimento do SUS, por penalizar com glosas: - *a realização intervenções concomitantes incentivando estagiamentos terapêuticos, de onde decorrem múltiplas admissões, e - procedimentos com lista de materiais compatíveis de menor eficiência técnica gerando recidivas das condições clínicas subjacentes e maiores gastos*. Os entrevistados reclamam da *lentidão relativa entre a incorporação de inovações e o desenvolvimento tecnológico no sistema público, da dificuldade de incorporar tecnologias com alto custo, bem como da falta de envolvimento do usuário da tecnologia no processo da incorporação da inovação a nível do sistema*. Apesar de haver postura do grupo multiprofissional infirmando *a importância e a necessidade do cumprimento das regras institucionais para a incorporação de uma nova tecnologia*, há indício de lacuna na participação de sua construção ou na conscientização da razão subjacente a sua determinação, quando um cirurgião identifica estas regras como impelidas pela *necessidade de financiamento*, identificando fontes na *empresa fabricante em agências de fomento à pesquisa*.

Nas cinco questões abordando a mesma temática de exigências institucionais para a incorporação de tecnologias em âmbito mais geral, observa-se o discurso com *compromisso com a função de melhorar a assistência à saúde da população*, positivo na maioria das situações, embora em algumas instâncias, apenas um cirurgião as considere exageradas. A percepção de um cirurgião de que *todas as exigências institucionais são feitas para a incorporação de tecnologias* contrasta com a demanda multiprofissional de *maior exigência relativamente ao histórico de aplicabilidade da tecnologia em outros centros de referência e comparação das suas*

condições de uso. Enfim, as exigências institucionais para a incorporação de tecnologias são, em geral, tidas como pontos de referência de *legalidade e segurança* para o profissional da saúde e para a instituição; e, *dependentes da relação de custo-benefício visando alcançar a balança adequada frente a novas tecnologias alternativas*, entre a *vontade de ser pioneiros* e o *tamanho dos benefícios que devem superar os riscos eventuais*, tendo como ideal a exigência máxima de seleção apropriada para a população estudada.

Quanto à aplicação de metodologias de avaliação de tecnologias, no entanto, é considerada como *necessária pelo grupo multiprofissional* e nos casos em que a tecnologia é percebida como *ainda não comprovada* (um exemplo foi citado, no qual *um fabricante estrangeiro traz um produto para comparação*), pelos cirurgiões, *podendo gerar conhecimentos*. Aspectos diferenciados foram expressos relativamente a influência que esta estratégia de aplicação de metodologias de avaliação de tecnologias pode ter sobre a qualidade dos produtos disponibilizados no mercado: - *conscientização do produtor*, - *pressão ao produtor para melhorar a qualidade do produto*, e, - *a percepção de impacto ambíguo considerando a exigência da estrutura pública do estado de São Paulo de realizar licitações por preço* (percepção negativa sobre o critério de menor preço). Esta última percepção parece denotar uma interpretação comum da Lei 8666, onde *os editais não especificam critérios técnicos de análise condicional das propostas baseadas na efetividade dos produtos oferecidos, vigorando o default do menor preço*, bem como a lacuna na aplicação das metodologias de avaliação de tecnologias, *confessamente inconsistentes no Brasil*.

O relacionamento evidenciado frente às regras institucionais e do sistema de saúde para a incorporação de novas tecnologias apresenta-se com ambigüidade denotando algumas lacunas em sua integração, bem como significariam algum efeito percebido de *barreira à incorporação* da tecnologia *desejada*.

7.5.5. A percepção dos atores sobre os princípios e preceitos definidos no instrumento de entrevista (Anexo I) que regem a prática no sistema de saúde e no InCor

Os respondentes afirmam conhecer os princípios legais para a incorporação de tecnologias em âmbito das instituições públicas e o exemplo mais citado é relativo à exigência sanitária de *registro de produto* para a saúde. Eles afirmam que *todos* os princípios descritos no Quadro 7 de Materiais e Métodos, anexo ao instrumento de entrevista configuram-se *importantes* para a incorporação de novas tecnologias, salientado o princípio da *legalidade*, exemplificado com *um caso de falsificação detectado pelo distribuidor que visitava o centro cirúrgico*, onde houve comentário sobre a *complexidade* das atribuições de responsabilidade no caso de *denúncia*. Esta percepção de complexidade é consistente com a opinião de que *o sistema cumpre com todos os princípios* (especificados no Quadro 7 de Materiais e Métodos) e por isto perde em eficiência, tornando, muitas vezes, o processo de decisão *muito lento*; embora o grupo multi-profissional perceba que *o fluxo dos processos de incorporação de novas tecnologias cumpre os fluxos legais*, mas ainda mereça *maior sistematização nos demais atributos*. Constituir um *fluxo próprio e obrigatório*, considerando estes atributos, foi a melhoria sugerida, ainda que haja a percepção da complexidade e se mencione *descrença sobre a capacidade de efetivamente cultivar a honestidade no Brasil* (citando o exemplo da existência de quatro milhões de telefones celulares clonados ou roubados).

Igualmente *todos* os atributos especificados no Quadro 8 de Materiais e Métodos, Quadro B do instrumento de entrevista, foram considerados *importantes e imprescindíveis, e que são cumpridos ou implementados parcialmente pela instituição*. Visto que *nem sempre estão adequados no fluxo rotineiro da organização*, poderia ser *inconveniente analisar quanto ao cumprimento da referência teórica*. Além disto, foi salientado *lacunas de análise e feedback na cultura da organização, nível de burocracia e agilidade restrita (-problemas de toda a instituição pública)* sugerindo que seria *possível implementar melhorias com maior nível de conscientização dos profissionais*.

Há o reconhecimento de que *as ações de dispensação de assistência à saúde tem sido profissionalmente e eticamente o melhor oferecido à população*. Porém, também *se observam limitações sobre a adequação, sobretudo da estrutura física do InCor para tornar o sistema de trabalho mais adequado nestas ações de assistência*. Existe a percepção que *mais leitos de internação estariam disponíveis se houvessem menos salas de escritórios e de administração*. Expressando duas verdades e posturas em certo nível pouco complementares, a análise dos respondentes sobre as ferramentas operacionais do InCor referentes à incorporação de tecnologias e sua adequação ao objetivo de melhorar a saúde da população merece citação integral: - *Direta e indiretamente, o grande objetivo é analisar o custo-benefício para a organização em sintonia com os benefícios desfrutados pelo cidadão que busca atendimento no InCor. e, - As ferramentas operacionais são baseadas em teorias do 1o. Mundo em uma instituição sem dinheiro do 3o. Mundo. O grande objetivo é melhorar a saúde da população, sempre!* nas quais transparece *os esforços e os ideais de, e para a, otimização do sistema e a grande frustração gerada pelo*

descompasso entre a evolução das tecnologias inovadoras e a possibilidade de, ou o tempo até, possuí-la face às prioridades impostas pelas restrições orçamentárias vigentes. Assim, para os atores com esta frustração, as relações entre os setores do InCor envolvidos na incorporação de tecnologias parece apenas uma grande burocracia. Isto contrasta com o grupo multi-profissional empenhado no desenvolvimento, na conscientização dos profissionais e na valorização da análise da tecnologia antes da incorporação, buscando a coerência operacional na instituição. Em âmbito mais amplo, a opinião do grupo parece pouco esclarecida sobre as relações entre os diversos níveis do sistema de saúde envolvidos na incorporação de tecnologias, relacionando a coerência operacional com a consideração das adversidades regionais e a complexidade das especialidades, denotando assim o escasso nível de participação ou envolvimento requerido aos atores da assistência à saúde nas esferas de decisão e planejamento do sistema além da instituição.

Transparecendo a dualidade de posturas ao sugerir identificar boas estratégias inovadoras que possam ser aplicadas ao sistema de saúde brasileiro, os primeiros acreditam *que deveria ser incentivado mais práticas de prevenção à saúde, que apesar de não ser uma idéia inovadora garantiria maior êxito dos esforços para a otimização do sistema. A segunda, resultante da grande frustração acima descrita, acredita que a diminuição da burocracia e a maior liberdade aos profissionais de saúde seria uma boa estratégia inovadora para o sistema de saúde brasileiro.*

Enfim, salienta-se a *necessidade da integridade moral de cada ator e a tentativa de organizar o setor saúde como pontos fortes nas relações e ações de fornecedores, outros serviços de saúde, Secretaria da Saúde do Estado, Secretaria da*

Saúde do Município, Ministério da Saúde, ANVISA, vigilâncias sanitárias estaduais e municipais e outros atores interessados em tecnologias no contexto do sistema de assistência à saúde. Por outro lado, enfatiza-se *a burocracia e falta de liberdade dos profissionais de saúde* como ponto fraco nestas relações, bem como *a desonestidade e o lobbying no nível corporativo*.

Estas posturas algo diferentes denotam construções diversas de significado do processo social e/ ou lacunas na participação e negociação para a definição dos objetivos, das prioridades e dos mecanismos de gestão, deixando espaço para a emergência de outros interesses, para a baixa aderência às metas institucionais e para a revolta com o sistema.

7.5.6. A percepção dos atores a respeito do conhecimento disponível sobre maze e a relação temporal entre estes conhecimentos e sua decisão de adoção da tecnologia

Na prática, observou-se a relevância de um fenômeno definido por mecanismos emergentes e sociais, em que as relações com a nova tecnologia adotada foram sendo construídas por inter-relações mais complexas durante mais de uma década. Observou-se haver a ocorrência de construção de conhecimento, com liderança de opinião, com aprendizado de publicações científicas no momento do primeiro estudo.

Para o início do último estudo, observou-se a formação do especialista na técnica especializada após estímulo por *lobby* em congresso, até a negociação e a aquisição do equipamento gerador de energia e doação do fabricante dos primeiros insumos para os protocolos de pesquisa. *A equipe multi-profissional só participou deste processo no estágio inicial de utilização.* A nova tecnologia possui vários

atrativos enunciados como motivadores da decisão de incorporação, como *técnica mais fácil, menos agressão e menor risco cirúrgico para os pacientes, com alta taxa de êxito e a possibilidade de cura, retornando inclusive à fisiologia natural ou contratilidade do átrio e prevenindo acidentes vasculares cerebrais*. Ao resolver o problema prevalente em cerca de 50% dos valvopatas, tem o potencial percebido de impacto relevante sobre a saúde dos pacientes bem como sobre a *economia do sistema*. Enuncia-se também a caracterização desta tecnologia como *em evolução*, já disponível com *fontes alternativas de energia e insumos aperfeiçoados, mais seguros, mais eficazes e mais fáceis de usar, porém ainda mais dispendiosos*.

7.5.7. Os fatores organizacionais que facilitaram, restringiram ou dificultaram a adoção da ablação tipo maze, como citados no Quadro 1. Fatores afetando a adoção de novas tecnologias da revisão da literatura, interações e sua discussão

Para as duas direções de área envolvidas nesta decisão, a presença de nível superior de organização da estrutura de trabalho, denotados pelas rotinas operacionais escritas e relatórios anuais, pode ser um fator facilitador para a geração de conhecimento estruturado. Assim, a estruturação de estudos controlados iniciou o processo de incorporação da tecnologia, incluindo o *consentimento*^{313,358} *após informação aos pacientes*. Neste contexto preparado tecnicamente e controlado, a *comunicação do médico ao paciente candidato se fez de maneira otimizada* para obter a aquiescência, o mais rapidamente possível do maior número de candidatos. Nas publicações destes estudos não há relatos das percepções dos pacientes-casos e controles a respeito da satisfação com o tratamento, não havendo meios de estudar a influência da assimetria de informações e podendo-se, apenas, constatar sua atitude

de aceitação ativa, considerando que assinaram seu consentimento e todos sobreviventes retornaram durante mais que um ano para as visitas de seguimento.

As características dos médicos, descritas na sub-seção 1) acima, constituíram-se em fatores promotores, pela experiência e poder do líder, bem como a habilidade dos cirurgiões em obter sucesso na formação especializada e nos procedimentos empreendidos. A equipe é estável e com forte liderança. As *três teses* de doutoramento, geradas^{313,331,358} no InCor, foram publicadas em periódicos indexados e apresentadas em eventos nacionais e internacionais. As primeiras publicações do InCor^{313,331} sobre a ablação e a do HC de Porto Alegre³³⁰ utilizaram a técnica de corte e sutura, caracterizada pelo requerimento de alto nível de habilidade técnica do cirurgião. Nestas, com a obtenção de altas taxas de sucesso, geraram prestígio profissional e reconhecimento com *convites em alguns destes eventos*. Estas publicações representam um terço dos estudos controlados publicados mundialmente até outubro de 2004, evidenciando a liderança dos centros brasileiros na organização da especialidade.

A extrema dificuldade técnica do corte e sutura na cirurgia do labirinto, induziu a busca de novas soluções e resultou no desenvolvimento de *dispositivos para a queimadura transmural*, reduzindo o número de cortes no miocárdio. Esta evolução significou o aumento da atratividade da tecnologia, modificando dois atributos críticos: *reduziu a dificuldade da técnica operatória e os riscos para os pacientes, de sangramento, através da sutura*.

A relação dinâmica e recíproca entre interesses sociais, do complexo industrial da saúde e da rede de atores fica explícita face às características organizacionais e da prática no InCor:

- O aspecto “hospital-público”, que vive sob restrições financeiras e políticas explícitas de estímulo à otimização do uso dos recursos, constitui-se em um fator promotor para a adoção da inovação de técnicas cirúrgicas, como a de corte e sutura, que não dependem senão da habilidade dos profissionais já contratados. [Nas respostas às questões 9 a 11 do questionário evidenciou-se que, por um lado, a direção médica cirúrgica não percebe *nenhum entrave* em sua estrutura de trabalho. Por outro lado, porém, tanto o assistente como a direção multiprofissional ressaltam a *escassez de recursos materiais e humanos compatíveis com estas exigências técnicas e administrativa para a assistência a estes pacientes complexos*. Isto é consistente com a opinião expressa face aos relacionamentos interpessoais e intersetoriais, onde as asserções “*boas relações*” e “*estritamente profissional*” denotam a escassez, *difículdade* destes recursos, e salientam *lacunas na participação em decisões relevantes para o acesso, a resolutividade e a eficiência do sistema (não por falta de capacidade ou experiência, pois estes profissionais participam das respectivas sociedades em nível nacional e um deles em nível internacional)*.] Entretanto, recursos adicionais passaram a ser requeridos no programa durante a curva de aprendizado, desde a extensão do tempo de circulação extra-corpórea e tempo de sala operatória até o tempo de permanência e aumento do número de tarefas da equipe multi-profissional. Além disto, o mesmo aspecto torna-se fator de dificuldade relativa quando a técnica passa a incorporar o novo dispositivo dispendioso. No entanto, como a técnica cirúrgica utilizando o novo dispositivo reduziu o uso dos outros recursos do centro cirúrgico, comparativamente à técnica inicial do labirinto, isto constituiu-se em um fator facilitador das negociações internas para

a aceitação da experimentação da tecnologia. Também, neste caso, o fabricante detém o monopólio exclusivo destes equipamentos e insumos, a falta de fontes alternativas se desenha como um fator dificultando a difusão da tecnologia, pois o hospital público adquire os insumos participando do pregão estado de São Paulo. A alternativa para incorporação que é o mecanismo de compras especiais pela FZ está com margens exíguas ou inexistentes e cada vez mais restritivas, devido ao escasso reembolso à operação na assistência pública.

- Por outro lado, o espaço “hospital-escola universitário” proporcionou aos profissionais a oportunidade e espaço para a formação especializada, a busca de fomento à pesquisa e outra solução de financiamento alternativo. O centro formador é percebido como uma vitrine para promover a inovação que incorpora novos materiais, como no caso do último estudo³⁵⁸, utilizando a caneta de radiofrequência. Isto possibilitou a atração de fonte de recursos adicionais para o estudo: O fabricante emprestou o equipamento e doou os insumos iniciais para o estudo, possibilitando a familiarização e treinamento de outros membros da equipe, com a expectativa do efeito para a cadeia de difusão da tecnologia.

A introdução de novas tecnologias por meio da pesquisa demonstra o papel ativo da Comissão Científica e de Ética em Pesquisa do InCor e da Comissão de Ética na Pesquisa do Complexo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, CAPPesq. Embora exista a discussão de que este é apenas um discurso politicamente correto e que a estrutura dos CEPs brasileiros se concentre em proteger os interesses dos pacientes-sujeitos da pesquisa, no InCor, o CEP concretamente é a chave que coloca, ou retira da agenda, os temas a serem estudados. Sem esta aprovação, em teoria, a pesquisa não pode acessar o mecanismo de revisão pela

CAPPesq do HC, nem solicitar acesso a fontes de fomento para a pesquisa. Este mecanismo também proporciona a estruturação do conhecimento gerado e estimula as publicações dos resultados. Como a estrutura acadêmica é avaliada pelo nível original e quantidade de publicações científicas em graus que estimulam a proatividade e criatividade dos pesquisadores, existe o desafio a se manterem em dia com o estado da arte e a desenvolverem novas soluções para os problemas existentes. Ambos mecanismos, funcionam como a legitimação social dos atores e vigoram com força no InCor, como se constata nas premiações [prêmio FZ], subvenções FZ para formação e atualização [Política do Fator Humano do InCor] e na titulação obtida pelos médicos que constituem o corpo clínico e cirúrgico estável do InCor (6% Professores Titulares, 27% Livre Docentes, 61% PhD e 6% MSc). Estes mecanismos ficam evidenciados no caso da adoção desta tecnologia pela obtenção de três títulos de doutor e em parte do quarto doutoramento. Soma-se a isto o reconhecimento dos pares, nacionais e internacionais, e a competição na carreira acadêmica e profissional, onde estes indicadores também são considerados para convites a eventos e contratos para pesquisas multi-cêntricas internacionais ³⁵⁹, *feeding back* inclusive reconhecimento financeiro. Além disto, os professores da universidade ensinam aos cardiologistas em formação, determinando a disseminação ativa das novas tecnologias pelo exemplo aos seus discípulos. Exercendo sua especialidade em outros centros, estes novos profissionais serão agentes ativos da multiplicação da utilização da nova tecnologia, ensinarão a outros formandos, disseminando-a em círculos sucessivos.

Note-se que a falta de planejamento da força de trabalho no nível do Sistema Único de Saúde resulta, por vezes, em desmedida entre a disponibilidade e instalação

do *know-how*, condições de trabalho e possibilidade de negociação para a adoção formal de novas tecnologias, resultando em conflitos administrativos ou revolta com o sistema. A grande disputa pelos escassos recursos é exacerbada quando a nova tecnologia não substitui uma outra que será considerada obsoleta e retirada, abrindo assim um espaço de disponibilidade de recursos para a adoção da nova tecnologia. No caso de adoção desta técnica utilizando fontes de energia por meio do dispositivo proposta no último estudo³⁵⁸, há a probabilidade de substituição parcial da necessidade de tratamento medicamentoso e possível implante de marca-passo, ou cardio-desfibrilador atrial, para 40% e 1,3% dos pacientes, respectivamente, podendo trazer economias para o InCor e para o SUS, caso sejam confirmadas em espectro de indicações prioritárias e tempo clinicamente mais relevante (ver Anexo).

O exemplo de outros países que planejam e preparam pró-ativamente seus recursos humanos e materiais, nos demonstra que estas tensões sempre existirão, mas que uma balança um pouco mais saudável pode ser alcançada, evitando o desestímulo ao avanço nos conhecimentos e respeitando as fronteiras do possível e necessário equilíbrio financeiro do sistema de saúde.

7.6. Desdobramentos atuais e potenciais para a organização e o sistema de saúde

7.6.1. Custos observados no programa do InCor utilizando maze

Durante o quarto estudo³¹³, que randomizou 29 pacientes com doença valvar mitral reumática, observou-se um aumento significativo do tempo de circulação extra-corpórea nos 15 casos para *maze* com corte e sutura (que variou entre 60 a 124 minutos [média 106±17,3] *versus* [média 78,2±24,4] de 35 a 120 minutos, observados nos 14 controles submetidos apenas a cirurgias valvares). Isto representa

um aumento na utilização da sala de cirurgia com custo de R\$ 400,00 por hora, sem porém adicionar qualquer outro item de material ou instrumental. Neste estudo observou-se utilização similar de leitos de cuidados intensivos, exames e dias de permanência no hospital. No total, a soma destas categorias de custos não diferiu entre casos e controles.

Desde janeiro de 2002, no quinto estudo³⁵⁸ que foi realizado, introduziu-se uma outra modificação na técnica de *maze*, substituindo o corte e sutura do “labirinto” entre e ao redor das veias pulmonares por linhas de queimaduras no endocárdio e no epicárdio com o uso de radiofrequência. Um novo dispositivo em forma de caneta, descartável, foi incorporado no *kit* de instrumentais cirúrgicos e um equipamento gerador desta energia foi emprestado ao InCor (pelo fabricante para a realização do estudo). A caneta custa R\$ 2.500,00. A média $\pm$ intervalo com 95% de confiança dos custos de materiais e medicamentos utilizados durante a internação se elevou de maneira não significativa (R\$ 6.872,29 $\pm$ R\$ 2.665,93 em comparação com as cirurgias de valvas controles, habituais de R\$ 5.774,74 $\pm$ R\$ 605,43; teste $t = 1,29$, $p > 0,05$). Observou-se, igualmente, o aumento significativo de 0,4 horas de circulação extra-corpórea (R\$ 2.690,37 $\pm$ R\$ 429,82 em comparação com as cirurgias de valvas controles, habituais R\$ 2.496,32 $\pm$ R\$ 53,01; teste $t = 8,01$, $p < 0,001$) e igual aumento de ocupação do centro cirúrgico. No entanto, houve tendência de redução não significativa no total de dias de permanência, utilização de outros materiais especiais, requerimentos de exames laboratoriais, imagens e métodos gráficos, resultando em custos médios totais similares (ver Tabela 20 e *background* na Figura 26.).

Tabela 20. Custos médios, $\pm$ intervalo com 95% de confiança, das categorias de recursos utilizados e total por admissão

	Outros MatEspIndex	Diárias	LabClín+Emerg	Imagem+Outros	Média de Soma Total por Admissão
CV+ maze	R\$ 1.959,84 $\pm$ R\$ 1.314,51	R\$ 7.192,60 $\pm$ R\$ 2.576,50	R\$ 690,06 $\pm$ R\$ 160,66	R\$ 2.421,73 $\pm$ R\$ 1.109,63	R\$ 18.200,38 $\pm$ R\$ 3.754,99
Só Cir Valvar	R\$ 3.021,38 $\pm$ R\$ 567,97	R\$ 8.799,04 $\pm$ R\$ 687,25	R\$ 1.008,34 $\pm$ R\$ 111,55	R\$ 2.910,37 $\pm$ R\$ 442,09	R\$ 20.783,34 $\pm$ R\$ 1.627,91

Figura 26. Distribuição absoluta dos custos das admissões hospitalares para cirurgias valvares, utilizando próteses biológicas ou mecânicas, no InCor, durante o ano de 2004.

7.6.2. Contexto e reflexão sobre o possível impacto da incorporação da ablação cirúrgica no SUS

O acesso às terapias cirúrgicas no SUS é restrito pelo contingente ou teto (recursos fixados para o período) determinado pelo gestor local do sistema de saúde. Embora o teto para o InCor tenha crescido anteriormente, desde 2004 não houve ajuste relativo aos custos e a produção foi reduzida (ver Figura 28).

Figura 27: Valor da produção do InCor relativa ao total do Brasil: 2000 a 2004.

No InCor, como em todo o Brasil, pelo SUS, o número de cirurgias valvares não aumentou desde o ano 2000 (ver Figura 29), denotando os problemas de acesso.

Figura 28: Freqüência e tendência das cirurgias valvares no Brasil: 2000 a 2004

Fonte: Sistema de informações do Ministério da Saúde, DATASUS

7.6.3. A participação das cirurgias cardíacas no InCor

Em 2004, o InCor realizou 38% das cirurgias valvares que foram realizadas na cidade de São Paulo (ver Figura 30).

Estas representam 6% de todas as cirurgias realizadas no InCor [Trindade E. et al., 2005].

Figura 29: Total da produção InCor relativamente ao número total de AIHs realizadas na cidade de São Paulo

Fonte: Trindade E. et al. Itinerários diagnósticos e terapêuticos, tendências temporais em cardiologia da alta complexidade. Relatório 2003-2004. Publicações da Diretoria Executiva. InCor-HC/FMUSP. 2005. SP.

As condições reumáticas representam um terço das necessidades de intervenções cirúrgicas valvares, irrespectivamente ao gênero dos pacientes. No InCor, a distribuição relativa das cirurgias valvares por idade mostra que a maioria dos problemas ocorre entre os 30 e 60 anos de idade. (ver Figura 30).

Figura 30: Frequência anual, etiologia e média de permanência das cirurgias valvares no InCor

No InCor, a adoção relativa das cirurgias *maze* concomitante com as cirurgias valvares ocorreu nas três séries de casos e nos dois estudos comparativos, destes, um realizou 15 casos com a primeira técnica de corte e sutura, e o outro 70 casos com a modificação utilizando radiofrequência.

Três outros centros publicaram resultados de pesquisas similares: o segundo estudo no Brasil, publicado em 1995, foi realizado em 20 casos com técnica de corte e sutura em Londrina. O terceiro centro está localizado em Porto Alegre e operou, com esta mesma técnica, 15 casos iniciais entre 1999 e 2001 e mais 10 outros com esta técnica e eletrocoagulação, publicados em 2004. O quarto centro localiza-se em Brasília, com 27 casos operados entre 1999 e 2000, utilizando um dispositivo com micro-ondas.

7.6.4. Considerações finais sobre os resultados relativos à ablação cirúrgica, *maze*

Considerando o contexto descrito, e que

1º.) existem 57.066.024 brasileiros entre 30 e 60 anos; 40.000 casos documentados de internação por transtornos da condução e arritmias cardíacas [e existem 120.000 casos documentados de internação por acidente cerebrovascular durante 2004, 20.000 dos quais foram letais denotando o acesso tardio ou a

falta de serviços de saúde atuantes na prevenção, frente à probabilidade de apenas 0,5% dos pacientes tratados para fibrilação atrial virem a ser refratários aos medicamentos];

- 2°.) supondo^f que a metade das 12.000 cirurgias valvares sejam realizadas para correção da valva mitral, onde 30% são de etiologia reumática, e, nestas até 60% desenvolveriam fibrilação atrial, resultando em 9%, nestas, ou 1.080, que seriam candidatos potencialmente beneficiados com procedimento *maze*;
 - 3°.) conhecendo, porém, que quatro centros no Brasil já detêm profissionais com *know-how* e capacidade instalada para realizar tais procedimentos;
 - 4°.) supondo que nos outros três centros brasileiros, a exemplo do que foi observado no InCor, não houve impacto financeiro pela adoção da tecnologia;
 - 5°.) considerando que há lacunas do conhecimento a médio e longo prazo sobre a efetividade e alguns aspectos da segurança como a estenose das veias pulmonares que seriam observáveis só após alguns anos;
- Não seria esperado haver impacto financeiro para o SUS;
 - Poderia haver potencial de benefício para cerca de 1.000 beneficiários do SUS se um estudo nestes quatro centros, com seu registro longitudinal, de pelo menos 5 anos, fosse estabelecido visando documentar e determinar a ocorrência de eventos e a frequência de uso de recursos do SUS para estes pacientes, gerando e verificando o conhecimento efetivo para que a nova tecnologia, a ablação cirúrgica, possa ser, responsável e formalmente, incorporada no SUS.

^f A discriminação da valva doente requerendo a cirurgia foi introduzida parcialmente com a diferenciação dos códigos da cardiologia intervencionista pela Portaria da Secretaria de Atenção à Saúde, No. 210, publicada em julho de 2004. Nas declarações anteriores ao gestor, havia apenas um código genérico de plástica ou troca valvar que persiste na cirurgia cardíaca. Esta suposição se baseia na realidade empírica do InCor, onde 52% destas cirurgias implicam só a valva mitral ou a incluem em intervenção combinada em múltiplas valvas.

8. Conclusões e discussão

Relativamente à incorporação de novas tecnologias, o InCor funcionaria como um sistema social criativo, no qual os atores geram possibilidades e, em parte, seguem as regras estabelecidas. Os problemas abordados são quase-estruturados, na medida que as evidências utilizadas para as decisões ainda comportam níveis variados de incerteza quanto à sua segurança e seu futuro planejamento econômico. As equipes que tomaram estas decisões estão estáveis e organizadas e possuem poder de influenciar as decisões. Nestes casos, as pesquisas, aprovadas pela Comissão de Ética e Pesquisa do InCor e do HC, se sucederam e sucedem em incrementos, verificando e ajustando as informações segundo os resultados obtidos para desenhar novas pesquisas, ou seja, utilizam uma estratégia prática pluralista. Os atores construíram conhecimentos e negociaram protocolos de pesquisa, promoveram a capacitação de super-especialistas técnicos, transferindo conhecimentos internacionais e gerando conhecimentos adaptados à realidade do Brasil.

Relativamente às três decisões priorizadas e estudadas, o tempo foi considerado poder, o momento foi considerado uma janela limitada de oportunidade para a produção de novos conhecimentos, determinando decisões de adoção precocemente no desenvolvimento das tecnologias: apenas 215 pacientes com resgate por tacrolimus documentados na literatura (embora haja <1.200 nos ensaios com uso de tacrolimus como imunossupressão primária); 569 pacientes estudados até o ano da aquisição do tomógrafo multi-*slices*; e, o primeiro estudo sobre a ablação no mesmo ano da publicação da modificação fundamental da técnica maze, com menos de 300 pacientes documentados. Na época destas decisões, se poderia considerar que

não havia limitações estruturais requerendo maior antecipação e organização para a economia dos programas.

No nível dos pacientes observados, todas as três tecnologias ofereceram benefícios à saúde dos pacientes com potencial de economias a nível de programa no InCor, no caso de haver ressarcimento a médio prazo, e para o sistema de saúde (ver tabela que segue resumindo as análises conforme Quadro 1. Fatores afetando a adoção de novas tecnologias).

Tabela 21. Resultados segundo fatores afetando a adoção de novas tecnologias

	<i>Tacrolimus</i>	AngioTomo-Coronariografia	Ablação Cirúrgica
Fatores relacionados à aceitação e satisfação do paciente			
Custo para o paciente	0	0	0
Tempo - para a visita ou internação	= ciclosporina	=	>CEC, <PERM
Privacidade do paciente	=	=	=
Desconforto para o paciente	menor	Menor	menor
Confiança ou conforto com a tecnologia	=	=	=
Atitude, percepção positiva para o uso da tecnologia	=	>	>
Qualidade da comunicação do médico ao paciente	>	>	>
Potencial de litígio & confidencialidade para o paciente	=	=	=
Características dos médicos			
Lugar e tamanho da clínica	HU>10-2000	HU>30-2000	HU>3-2000
Idade média dos médicos	47	43	51
Nível de treinamento	>	>	>
Conhecimento e atitude	PhDs, elevado conhecimento com atitude agressiva em busca de inovações	PhDs, elevado conhecimento com atitude agressiva em busca de inovações	PhDs, elevado conhecimento com atitude agressiva em busca de inovações
Afiliação acadêmica	todos	todos	todos
Especialidade	transplante cardíaco	diagnóstico por imagens	cirurgia cardíaca
Nível do sistema de saúde			
Características da tecnologia			
Confiabilidade	'> restrita ao grupo com rejeição	restrita ao sub-grupo com dor torácica aguda e atípica	restrita ao grupo de refratários aos medicamentos com indicação de cirurgia aberta

Características da tecnologia	Tacrolimus	AngioTomo-Coronariografia	Ablação Cirúrgica
Eficiência e tempo	> : menos rejeição e menos mortalidade	> : menos tempo e menos invasiva	< : aumenta tempo de CEC e menos admiss.
Facilidade no uso	= ciclosporina	> : 30 segundos vs. 3 hrs	Caneta mais fácil que cortes
Percepção do uso	> : menos rejeição	> : não invasiva	> : menos episódios de FA
Conhecimento e acesso à tecnologia no InCor	tecnologia e especialistas instalados	tecnologia e especialistas instalados	tecnologia e especialistas instalados
Custos e custo-efetividade	alto custo sem ressarcimento, total meds= ciclosporina/internação	elevados >2x tomo habitual, evita exame invasivo (>4x R\$s q. AngioTomo) em 2/3 dos atípicos	alto custo sem ressarcimento, total = cirurgias estruturais
Características do programa que utiliza a tecnologia			
Custos de financiamento e reembolso	Atual: alto custo sem ressarcimento	Atual: alto custo sem ressarcimento	Atual: alto custo sem ressarcimento
Custo-efetividade potencial	~ ciclosporina : nestes casos resolve 3/4 rejeição; 37% menos mortalidade + CE=2:1 (50% de poder de discriminar)	3:1, custo minimização possível; mais procedimentos terapêuticos decorrerão	>R\$1.000,00 na internação com o evento cirúrgico e + 50% restaura ritmo sinusal
Eficiência dos serviços	maior sobrevida, menos internações e mortalidade	aumenta resolutividade	custo total similar, potencial de curar >10% dos casos de FA

O caso do InCor permitiu exemplificar alguns mecanismos da incorporação de novas tecnologias em cardiologia. Este exemplo reflete parte da realidade que ocorre em alguns hospitais universitários, onde a pesquisa pode ser um dos mecanismos para a adoção de inovações. A pressão decorrente da missão de ensino, onde as avaliações superiores periódicas graduam os resultados segundo os níveis de publicações, associadas à competição pelos formandos e pelos raros pesquisadores futuros e estabelecidos no Brasil, requer graus elevados de pró-atividade e inovação. Os exemplos aqui revisados permitem observar o nível de estruturação dos conhecimentos derivados do processo de adoção inicial destas inovações, gerando níveis de super-especialização e titulação superiores para o hospital universitário. Ou seja, o processo de incorporação das inovações nos serviços de saúde beneficiou o

desenvolvimento profissional e o prestígio institucional. A respeito da instituição local, no entanto, esta construção mais imediata se confronta, em médio prazo, uma vez finda a pesquisa, com problemas éticos e financeiros: – Como negar o acesso a uma tecnologia que provou ser eficaz em casos de risco de vida? – Como financiar procedimentos que não estão incluídos nas listas de ressarcimentos? A profusão de inovações e o rápido desenvolvimento tecnológico, na atualidade, colocam as instituições de saúde, sobretudo aquelas de ensino, em situação particular de desafio. No ambiente de alta complexidade, este desafio se conjuga com situações clínicas graves, com alta probabilidade de morte iminente, e isto ocorre diante da população cada vez mais consciente do grau de desenvolvimento tecnológico, das alternativas diagnósticas e terapêuticas, e de seus direitos prescritos pela Constituição do Brasil.

O grande paradoxo, então, se encontra no isolamento e descompasso deste desenvolvimento local.

Apesar do fato de que os especialistas e inovadores, aqui exemplificados, são membros ativos de suas sociedades profissionais especializadas nacionais e internacionais, há constatação da escassa participação no desenho dos destinos do sistema de saúde. Os depoimentos descritos em caracteres *itálicos*, nas seções *ações e percepções* dos atores entrevistados nestes exemplos, permitem identificar declarações de comprometimento com prevenção e promoção à saúde, bem como capacidade profissional elevada com vontade e potencial para participar e colaborar na construção do SUS.

Este isolamento local observado, por um lado, permite construções sob visões parciais e imediatistas, e por outro lado pressiona de maneira desordenada a organização e o sistema de saúde. Este isolamento também propicia espaço para o

desenvolvimento de outros interesses e construção de laços, que podem não ser relevantes para o melhor desenvolvimento do sistema de saúde ou para a melhoria da saúde dos pacientes. Os mecanismos previstos para a descentralização do SUS, atualmente, os contratos de gestão com as Secretarias de Saúde locais construídos segundo séries históricas de assistência, sobretudo na alta complexidade, não contemplam pró-ativamente outros desenvolvimentos. Por outro lado, relativamente à inclusão de novas tecnologias nas tabelas de procedimentos ambulatoriais ou para pacientes internados pelo SUS, recentemente regulada pela Portaria Ministerial de Nº. 816, de 31 de maio de 2005, onde houve criação de um âmbito conjunto da Secretaria de Atenção à Saúde com a Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos e representantes de outros órgãos do governo, apresenta-se com o potencial de desenhar uma possibilidade de participação mais pró-ativa. Este vínculo participativo gera igualmente uma responsabilização dos docentes e formadores, com potencial multiplicador para a transformação das práticas, a humanização e maior compromisso com a relação custo-benefício, resultando, inequivocamente, em maior redistribuição e acesso aos serviços de saúde. Um projeto, relativo apenas a ações reativas de vigilância sanitária e conscientização em segurança, em curso há quatro anos nos 169 hospitais formadores, Sentinelas da ANVISA, já demonstra o potencial de realizações, mesmo com poucos investimentos.

O concerto entre políticas dos Ministérios de Educação, Ciência e Tecnologia e Saúde pode permitir a construção, inclusive, de uma certa independência de tecnologias importadas, pois considerando a abundante disponibilidade de matéria-prima, seria possível agregar valor, realizar estudos clínicos, aprimorar a qualidade da indústria nacional e diminuir custos para o sistema de saúde.

Hoje, o *know-how* está instalado, isolado e não é valorizado, fazendo que grande parte dos nossos cientistas migrem para o exterior em busca de melhores condições de trabalho.

A integração da capacidade profissional, instalada nos hospitais universitários, dentro do circuito de planejamento de médio e longo prazo para o SUS, avaliando as tecnologias inovadoras comparativamente às estabelecidas para a saúde, com base na epidemiologia local observada, pode permitir uma atualização planejada e contínua dos serviços de saúde, construída sobre bases sólidas de conhecimento científico adaptado à nossa realidade e o responsável equilíbrio orçamentário.

Anexo I: Roteiro para entrevista gravada

Identificação do Projeto

Projeto: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS, ESTUDO DE CASO

Autora/Pesquisador/Entrevistador: Evelinda Trindade

Objetivo: descrever os processos e analisar os fatores facilitadores ou barreiras para a incorporação de novas tecnologias.

Identificação do Entrevistado

Nome (a): _____ Pseudônimo: _____

Dados da Entrevista

Local da entrevista: _____ Data: _____

Hora Início: _____ Término: _____

Entrevistador: _____

Solicitar a assinatura do entrevistado _____.

I. Participação do entrevistado no sistema

1. Graduação _____
2. Especialização _____
3. Categoria profissional _____
4. Idade _____
5. Gênero _____
6. Setor/Serviço/Unidade/Gerência: _____
7. Tempo de serviço _____
8. Cargo ou função _____
9. Tamanho da equipe de trabalho _____ (nº. pessoas)
10. Carga de trabalho habitual da equipe _____ (horas /semana)
11. Posição do entrevistado na equipe (descrever relações):

5. Distribuição de Tempos para as Tarefas da equipe na instituição (% do total):

- a) Assistência _____%, assistência especializada em ambulatório _____%, em cirurgia _____%, em _____%, em _____%,
- b) Ensino _____%, ensino graduação _____%, ensino residência _____%, ensino pós-graduação _____%, em ambulatório _____%, em cirurgia _____%, em _____%, em _____%,
- c) Pesquisa _____%, nível iniciação científica _____%, residência _____%, pós-graduação _____%, pesquisa em ambulatório _____%, pesquisa em cirurgia _____%, em _____%, em _____%,
- d) Outras _____%, em _____%, em _____%.

6. Têm rotinas operacionais escritas? (Sim ou Não) _____

7. Têm relatório anual? (Sim ou Não) _____

8. Posição da equipe na instituição (descrever relações):

9. Quais os principais entraves à execução de seu serviço (descrever fatos):

10. Com que outros setores você interage? Como se dá o relacionamento estes setores? (descrever relações):

-
-
11. Com que outros atores da sociedade ligados à cardiologia você interage? Como se dá o relacionamento? (descrever relações):
-
-

II. Percepção do entrevistado sobre a saúde

12. Em cardiologia, o que você considera mais efetivo para a proteção da saúde?
-
-

13. Em cardiologia, o que você considera menos efetivo para a proteção da saúde?
-
-

14. Que riscos você identificaria associados a uma nova tecnologia para a cardiologia?
-
-

15. O que você considera como risco?
-
-

III. Relação entre o entrevistado e a nova tecnologia em estudo

16. Qual foi a primeira vez que soube da nova tecnologia (descrever situação + relações de tempo)?
-
-

17. Por quê houve interesse na nova tecnologia (descrever situação + relações de tempo)?
-
-

18. Como procede para ter acesso a uma nova tecnologia (descrever etapas | interação + relações de tempo)?
-
-
-
-

19. Como procede após ter acesso a uma nova tecnologia (descrever etapas | interação + relações de tempo)?
-
-
-
-

IV. Regras de incorporação de uma nova tecnologia

20. Como você descreveria as regras no InCor referentes à incorporação de uma nova tecnologia?
-
-

21. Quais as mais adequadas?
-
-

22. Quais as menos adequadas?

23. Quais as mais difíceis de cumprir?

24. Quais as desnecessárias?

25. Como você definiria as regras referentes à incorporação de tecnologias na instituição?

V. Exigências do InCor relativas às tecnologias em geral

26. As exigências feitas pelo InCor cumprem a função de melhor assistir à saúde da população?

27. Que exigências feitas pelo InCor sobre as tecnologias você considera apropriadas?

28. Que exigências feitas pelo InCor sobre as tecnologias você considera exageradas?

29. Que exigências você considera apropriadas, mas não são pedidas pelo InCor?

30. Como você definiria as exigências associadas às tecnologias?

VI. Avaliação de tecnologias

31. Você considera pertinente utilizar as técnicas de avaliação de tecnologias nas práticas referentes à incorporação de uma nova tecnologia?

32. Considera que esta estratégia pode interferir na qualidade dos produtos disponibilizados ao mercado? Como?

33. Como você caracterizaria as ações brasileiras para avaliar as tecnologias da saúde?

VII. Princípios Legais em relação à incorporação de uma nova tecnologia

34. Você conhece os princípios legais aplicáveis às instituições públicas?

35. Poderia citar e descrevê-los?

36. Por favor, observe a quadro A e identifique os itens que considera imprescindíveis para a sua instituição. Por que?

37. Por favor, observe a quadro A e identifique os itens que considera a sua instituição cumpre. Por que?

38. Por favor, observe a quadro A e identifique os itens que considera a sua instituição não cumpre. Por que?

39. Como isto poderia ser mudado?

VIII. Atributos da Instituição

40. Por favor, observe a quadro B e identifique os itens que considera imprescindíveis para a sua instituição. Por que?

41. Por favor, observe a quadro B e identifique os itens que considera a sua instituição cumpre. Por que?

42. Por favor, observe a quadro B e identifique os itens que considera a sua instituição não cumpre. Por que?

43. Como isto poderia ser mudado?

IX. Sistema de trabalho

44. O que você mudaria na estrutura (física, legal, organizacional etc) do InCor para torná-lo mais adequado nas ações de assistência à saúde da população?

45. Como você descreveria e analisaria as ferramentas operacionais do InCor referentes à incorporação de tecnologias? Você as considera adequadas ao objetivo de melhorar a saúde da população?

46. Como descreveria as relações entre os setores do InCor envolvidos na incorporação de tecnologias? Em sua opinião há coerência operacional?

47. Como descreveria as relações entre os diversos níveis do sistema de saúde envolvidos na incorporação de tecnologias? Em sua opinião há coerência operacional?

48. Conseguiria identificar boas estratégias inovadoras que possam ser aplicadas ao sistema de saúde brasileiro? Quais?

49. Como você descreveria as ações de fornecedores, outros serviços de saúde, Secretaria da Saúde do Estado, Secretaria da Saúde do Município, Ministério da Saúde, ANVISA, vigilâncias sanitárias estaduais e municipais e outros atores interessados em tecnologias sobre o sistema de assistência à saúde? Poderia identificar pontos fortes e frágeis nestas relações?

Anexo II: Avaliação de Caso de Tecnologia Diagnóstica: Tomografia Computadorizada Multi-Detectores para o Diagnóstico da Doença Coronariana, Sensibilidade e Especificidade em pacientes Adultos

A) Estratégia de Busca de Estudos

Consulta às bases bibliográficas PubMed (acesso on-line via www.nlm.nih.gov), LiLaCS (acesso on-line via www.bireme.br), EMBASE (acesso on-line via [site da internet da Biblioteca da Faculdade de Medicina da USP](http://www.embase.com)) e dos periódicos biomédicos disponíveis no Portal CAPES (disponibilizado nas universidades pelo Governo do Brasil), bem como naqueles com pleno texto em OVID (acesso on-line via www.portaldapesquisa.com.br/fmusp), via pesquisa simplificada indexando “*computed tomography*” AND “*multislice*” AND “*coronary angiography*” no título, palavras-chave ou no texto do abstrato e “*clinical trial* [All Fields]”; no período de 1995 a março de 2006, com ao menos 20 pacientes e elicitando sensibilidade e/ou especificidade. Apenas estudos comparativos entre ambas tecnologias foram considerados, sem outras restrições.

B) Qualificação de evidências

Tabela 22: Critérios de inclusão de pacientes nos estudos individuais:

<u>Primeiro Autor</u>	<u>Ano Publ</u>	<u>Slices</u>	Critérios comuns de inclusão: suspeita de coronariopatia, referência para angiocoronariografia convencional; excluindo contra-indicação a contrastes iodinados e outros detalhes, como segue:	Cat. Estim. de risco de DAC, a priori	Pacientes (n)
Achenbach	2001	4	só ritmo sinusal e sem próteses valvares ou marcapassos.	Alta	64
Knez	2001	4	sem stents, pontes, arritmias ou insuficiência renal.	Alta	44
Nieman	2002	4	sem stents, pontes, arritmias, insuficiência cardíaca grave, renal (creatinina sérica >100nmol/L) ou respiratória, gestantes ou clinicamente instáveis.	Alta	53
Becker	2002	4	só 28 dos 65 pacientes estudados com menos de 75 batimentos cardíacos/min, 17 com angina estável, 6 com stents, 2 com pontes e 3 com valvopatia mitral.	Alta	28
Vogl	2002	4	Angina instável	Alta	64
Nieman	2002	4	Um terço com suspeita de recorrência, só ritmo sinusal, insuficiência cardíaca grave, renal (creatinina sérica >100mmol/L) ou respiratória, ou gestantes.	Alta	78
Nieman	2003	4	Sintomas recorrentes após 24 pontes venosas, 4 arteriais e 13 ambas.	Alta	24
Morgan-Hughes	2003	4	Com mais de 50 anos e capazes de reter a respiração por 30 segundos após hiperventilação, só batimentos cardíacos regulares e <75 bpm em repouso, sem insuficiência renal grave ou condição clínica instável.	Alta	30
Leber	2003	4	angina típica ou atípica e resultados anormais em testes fisiológicos não-invasivos; sem fibrilação atrial, insuficiência renal (creatinina sérica >133umol/L) ou clinicamente instáveis.	Mod-Alta	91
Kuettner	2004	4	Angina, submetidos à coronariografia convencional com ao menos uma estenose >50%, só ritmo sinusal e sem stents, pontes ou fibrilação atrial.	Alta	66
Gerber	2004	4	angina atípica ou dois ou mais fatores de risco, sem DAC conhecida, fibrilação atrial ou insuficiência renal (creatinina sérica >132,6umol/L ou 1,5mg/dL).	Alta	27

Primeiro Autor	Ano Publ	Slices	Crerios comuns de incluso: suspeita de coronariopatia, referncia para angiocoronariografia convencional; excluindo contra-indicao a contrastes iodados e outros detalhes, como segue:	Cat. Estim. de risco de DAC, a priori	Pacientes (n)
		8-Slices			
Maruyama	2004	8	só ritmo sinusal, 4 ps-infarto, 10 ps-angioplastia	Alta	25
Matsuo	2004	8	só ritmo sinusal, 2 com stents, 72% hipertensos e 28% diabéticos	Alta	25
		16-Slices			
Nieman ^b	2002	16	sem pontes, arritmias ou insuficiêcia renal (creatinina sérica >120 mmol/L ⁻¹).	Alta	59
Ropers	2003	16	só angina estável, sem arritmias ou condição hemodinâmica instável.	Mod	77
Kuettner	2004	16	sem stents, pontes, arritmias ou insuficiêcia renal (creatinina sérica >1,5 mg/dL).	Alta	60
Schuijf	2005	16	hipertensos (140 mm Hg e/ou diastólica de 90 mm Hg) ou sob medicao anti-hipertensiva, 81% com pontes ou angioplastia prévias, sem fibrilao atrial, insuficiêcia renal (creatinina sérica >1,5 mg/dL), claustrofobia grave ou gestao.	Alta	31
Dewey	2004	16t	angina com deteriorao recente, avaliao pré-cirúrgica para ponte ou correao valvar.	Alta	34
Fine	2004	16t	cintilografia de perfusao sugerindo isquemia.	Alta	50
Hoffmann	2004	16t	Escala Canadian Cardiology Society de 1 a 3 com isquemia comprovada ou suspeita por induao em teste com exercicios; só ritmo sinusal, sem insuficiêcia renal, provável gestao ou clinicamente instáveis.	Alta	33
Martuscelli	2004	16t	só ritmo sinusal e clinicamente estáveis, sem síndrome coronariana aguda ou insuficiêcia renal ou cardíaca.	Mod	64
Mollet	2004	16t	angina estável, a condição de obedecer a comando de reter a respirao por 20 segundos e sem síndrome coronariana aguda ou pontes, insuficiêcia renal (creatinina sérica >120mmol/L) ou tireoide.	Alta	128
Achenbach	2005	16t	angina estável, só ritmo sinusal, sem doenca valvar ou síndrome coronariana aguda (dor pré-cordial em repouso, ECG sugestivo de isquemia aguda ou infarto, enzimas cardíacas elevadas), insuficiêcia renal (creatinina sérica >1,5 mg/dL) ou provável gestao.	Mod	50
Burgstahler ¹	2005	16	só angina estável, sem insuficiêcia cardíaca (NYHA III e IV), infarto agudo do miocárdio, insuficiêcia renal (creatinina sérica >1,5mg/dL) ou hepática (transaminases >3 vezes valores de referncia) ou tireoide (TSH <0.03 mU/L e hormônios circulantes elevados), sem epilepsia conhecida, nem exposio elevada >15mSv à radiao ionizante nos últimos 12 meses.	Mod-Alta	53
Burgstahler ²	2005	16		Alta	64-3
Cadernmartiri	2005	16t	só ritmo sinusal, sem pontes.	Alta	120
Hoffman	2005	16t	só ritmo sinusal, sem pontes ou síndrome coronariana aguda, sem insuficiêcia renal (creatinina sérica >1,36mg/dL ou 120umol/L) ou tireoide (Tirotrpina <0.04 mU/L) e com condição de obedecer a comando de reter a respirao por 25 segundos.	Mod	103
Kaiser	2005	16t	glicose sérica em jejum>13mmol/L, insuficiêcia renal (creatinina sérica >130mmol/L) ou mulheres em idade fértil; 21% angina atípica	Mod-Alta	149
Kuettner	2005	16t	sem arritmias ou insuficiêcia renal (creatinina sérica>1,5 mg/dL).	Mod	72
Mollet	2005	16t	só ritmo sinusal, sem síndrome coronariana aguda, sem stents, pontes, arritmias ou insuficiêcia renal ou tireoide.	Mod	51
Morgan-Hughes	2005	16t	condição de obedecer a comando de reter a respirao por 20 segundos e ritmo cardíaco regular e <65bpm em repouso.	Alta	58
Schuijf	2005	16t	só ritmo sinusal, prévios: 64% infarto, 49% pontes e 67% angioplastia.	Alta	45
		64-slices			
Leschka	2005	64	sem stents ou pontes, insuficiêcia renal (creatinina sérica >120mmol/L), condição hemodinâmica instável, fibrilao atrial	Mod-Alta	67

<u>Primeiro Autor</u>	<u>Ano Publ</u>	<u>Slices</u>	Crítérios comuns de inclusão: suspeita de coronariopatia, referência para angiocoronariografia convencional; excluindo contra-indicação a contrastes iodinados e outros detalhes, como segue:	Cat. Estim. de risco de DAC, a priori	Pacientes (n)
			ou condição de obedecer a comando de reter a respiração.		
Raff	2005	64	sem arritmias, insuficiência cardíaca congestiva ou renal (creatinina sérica > 1,5 mg/dL), ou contra-indicações ao uso de betabloqueadores.	Alta	70

Tabela 23: Desenho dos estudos individuais por grupos de pesquisa

Legenda: SCCP = Série de casos consecutivos, prospectivas (quando indicada no texto ou relatou consentimento informado ou obteve aprovação da Comissão de Ética), senão retrospectivas.

SCP = Série de casos, prospectivas (quando indicada no texto ou relatou consentimento informado ou obteve aprovação da Comissão de Ética), senão

SCR = Série de casos, retrospectivas.

ECA = estudo controlado com alocação aleatória de pacientes.

NR = Não Relatado

Autor	Ano	Centro ou Clínica	País	Slices	Tipo Estu-do	Pacien-tes (n)	Categoria de risco de DAC
Dewey	2004	Charité', Medical School of the Freie Universität and Humboldt-Universität zu Berlin	Germany	16t	scpr	34	Alta
Burgstahler ¹	2005	Eberhard-Karls-University, Tuebingen	Germany	16	sccp	53	Mod-Alta
Burgstahler ²	2005	Eberhard-Karls-University, Tuebingen	Germany	16	sccp	64-3	Alta
Vogl	2002	Goethe-University Frankfurt	Germany	4	scr	64	Alta
Becker	2002	Ludwig-Maximilian-University Munich, Klinikum Grosshadern, and Siemens Medical Systems, Forchheim	Germany	4	scr	28	Alta
Hoffman	2005	University Hospital, Ulm	Germany	16	sccp	103	Mod
Achenbach	2001	University of Erlangen-Nürnberg	Germany	4	sccp	64	Alta
Achenbach	2005	University of Erlangen-Nürnberg	Germany	16t	sccp	50	Mod
Leber	2003	University of Munich, Klinikum Grosshadern	Germany	4	sccp	91	Mod-Alta
Kuettner	2004	University of Tuebingen	Germany	4	sccp	66	Alta
Kuettner	2004	University of Tuebingen	Germany	16	sccp	60	Alta
Kuettner	2005	University of Tuebingen	Germany	16t	sccp	72	Mod
Knez	2001	Ludwig-Maximilians-University, Munich; Siemens Medical Systems, Forchheim and University of Minnesota, Minneapolis.	Germany & USA	4	scp	44	Alta
Hoffmann	2004	University of Erlangen and Massachusetts General Hospital, Boston	Germany & USA	16t	sccp	33	Alta
Ropers	2003	University of Erlangen-Nürnberg, Germany; Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany (B.O.); and Radiology/Massachusetts General Hospital, Boston, Mass, USA	Germany & USA	16	sccp	77	Mod
Martuscelli	2004	University of Rome "Tor Vergata"	Italy	16t	scp	64	Mod
Maruyama	2004	Osaka University, Suita, and the Minoh City Hospital	Japan	8	sccp	25	Alta
Matsuo	2004	Shiga University of Medical Science, Seta Otsu	Japan	8	scr	25	Alta
Schuijf	2005	Leiden University Medical Center and The Interuniversity Cardiology Institute of Netherlands, Utrecht	Netherlands	16	scp	31	Alta
Schuijf	2005	Leiden University Medical Center and The Interuniversity Cardiology Institute of Netherlands, Utrecht	Netherlands	16t	scp	45	Alta
Nieman	2002	Thoraxcenter, Erasmus Medical Center,	Netherlands	4	scp	53	Alta

Autor	Ano	Centro ou Clínica	País	Slices	Tipo Estu- do	Pacien- tes (n)	Categoria de risco de DAC
		Rotterdam					
Nieman	2002	Thoraxcenter, Erasmus Medical Center, Rotterdam	Netherlands	4	scp	78	Alta
Nieman ^b	2002	Thoraxcenter, Erasmus Medical Center, Rotterdam	Netherlands	16	scp	59	Alta
Nieman	2003	Thoraxcenter, Erasmus Medical Center, Rotterdam	Netherlands	4		24	Alta
Mollet	2004	Thoraxcenter, Erasmus Medical Center, Rotterdam	Netherlands	16t	scp	128	Alta
Mollet	2005	Thoraxcenter, Erasmus Medical Center, Rotterdam	Netherlands	16t	scp	51	Mod
Cadermartiri	2005	Erasmus Medical Center, Rotterdam, and University of Palermo	Netherlands & Italy	16t	scr	120	Alta
Leschka	2005	University Hospital Zurich	Switzerland	64	sccp	67	Mod-Alta
Kaiser	2005	University Hospital, CH-4031 Basel	Switzerland	16t	scp	149	Mod-Alta
Morgan-Hughes	2003	Cardiology, SWCC, Plymouth NHS Trust	UK	4	scp	30	Alta
Morgan-Hughes	2005	Cardiology, SWCC, Plymouth NHS Trust	UK	16t	sccp	58	Alta
Gerber	2004	Mayo Clinic, Jacksonville and Rochester,	USA	4	sccp	27	Alta
Fine	2004	South Carolina Heart Center, Columbia	USA	16	sccr	50	Alta
Raff	2005	William Beaumont Hospital, Royal Oak, Michigan	USA	64	sccp	70	Alta

Tabela 24: Desenho dos estudos por tipo de intervenções estudadas

Legenda: vide Tabela 23.

Tipo Des	Autor					Pac	Idade	Peso	BPM	Gên	Preva- lência	Nível Estenose e critério crítico	Diâmetro	Uso prévio Beta Bloque- adores
	4-Slices	Ano	Técn Slice	Coli- mação mm/rot	Gantry s/rot	(n)	(n anos)	(n Kg) ou [imc]	no exame	Masc (%)	(% DAC)		Limite Ref	
sccp	Achenbach	2001	4	1	0,5	64	63	79	NR	75	NR	>50%, >70%, Q*	>2,0mm	NR
scp	Knez	2001	4	1	0,5	44	59	[25]	65	86	70	>50%, V	NR	SIM
scp	Nieman	2002	4	1	0,5	53	56	NR	58	75	62	>50%, Q	>2,0mm	Não
scr	Becker	2002	4	1	0,5	28	64	NR	58	96	64	>50%, V	NR	Não
scr	Vogl	2002	4	1	0,5	64	56	NR	64	56	NR	>50%, V	>1,5mm	SIM
scp	Nieman	2002	4	1	0,5	78	57	NR	68	73	75	>50%, Q	>2,0mm	Não
scp	Nieman	2003	4	1	0,5	24	64			83	100	>50%, Q		NR
scp	Morgan-Hughes	2003	4	1	0,5	30	56	NR	64	80	NR	>70%, Q	NR	Não
sccp	Leber	2003	4	1	0,25	91	62	[26,4]	64	79	67	>50%, V	NR	SIM
sccp	Kuettner	2004	4	1	0,25	66	61	[27]	62	74	100	>70%, Q	NR	Não
sccp	Gerber	2004	4	0,4	0,5	27	65	NR	NR	89	81	>70%, Q	>1,5mm	SIM
	8-Slices													
sccp	Maruyama	2004	8	1,3	0,5	25	63	NR	66	68	64	>50%, Q	>2,0mm	SIM
scr	Matsuo	2004	8	1	0,5	25	65	68	60	76	76	>50%, Q	NR	SIM
	16-Slice													
scp	Nieman ^b	2002	16	0,8	0,42	59	58	NR	56	90	86	>50%, Q*	>2,0mm	SIM
sccp	Ropers	2003	16	0,8	0,42	77	58	[28]	62	65	53	>50%, Q*	NR	SIM
sccp	Kuettner	2004	16	1,5	0,38	60	58	NR	64	73	60	>50%, Q	NR	SIM
scp	Schuijf	2005	16	0,5	0,4	31	63	[25,3]	68	90	81	>50%, Q	NR	SIM
	True16-Slices													
scpr	Dewey	2004	16t	0,6	0,25	34	64	NR	73	79	NR	>50%, Q*	NR	Não
sccr	Fine	2004	16	0,8	0,42	50	58	NR	NR	52	100	>50%, Q*	>1,5mm	SIM
sccp	Hoffmann	2004	16t	0,8	0,42	33	57	NR	60	82	67	>50%, Q	NR	SIM
scp	Martuscelli	2004	16t	0,6	0,5	64	58	NR	59	92	67	>50%, Q	>1,5mm	SIM
scp	Mollet	2004	16t	0,8	0,42	128	59	NR	58	88	83	>50%, Q	NR	SIM
sccp	Achenbach	2005	16t	0,8	0,38	50	62	82	58	50	59	>50%, Q	>1,5mm	SIM
sccp	Burgstahler1	2005	16	1,5	0,38	53	72	[28,2]	65	59	NR	>50%, Q	NR	SIM
sccp	Burgstahler2	2005	16	1,5	0,38	61	57	[28,6]	63	70	NR	>50%, Q	NR	SIM
scr	Cadernmartiri	2005	16t	0,8	0,42	120	58	71	57	73	100	>50%, Q	>2,0mm	SIM
sccp	Hoffman	2005	16	0,8	0,42	103	62	[26,5]	69	69	12	>50%, Q	>1,5mm	SIM
scp	Kaiser	2005	16t	0,8	0,3	149	64	NR	65	74	42	>50%, V	NR	SIM
sccp	Kuettner	2005	16t	0,8	0,38	72	64	[28]	64,1	58	50	>50%, Q	>1,5mm	SIM
scp	Mollet	2005	16t	0,8	0,38	51	59	NR	57,1	73	63	>50%, Q	>2,0mm	SIM
sccp	Morgan-Hughes	2005	16t	0,6	0,5	58	61	[30]	61	81	56	>50%, V	NR	Não
scp	Schuijf	2005	16t	0,5	0,4	45	63	NR	65	93	98	>50%, V	NR	SIM
	64-slices													
sccp	Leschka	2005	64	0,6	0,24	67	60	NR	66	80	64	>50%, Q	>1,5mm	SIM
sccp	Raff	2005	64	0,6	0,33	70	59	50%> [30]	65	73	54	>50%, Q	NR	SIM

Tabela 25: Principais variáveis de mensuração de resultados de eficácia e segurança

Resultado relatado	Definição
Sensibilidade	probabilidade que os pacientes com a condição estudada seja detectada efetivamente por este teste $[PV/(PV+FN)]$.
Especificidade	probabilidade que os pacientes “normais”, sem a condição, tenham o resultado do teste corretamente negativo $[NV/(NV+FP)]$.
Valor Preditivo Positivo	probabilidade de que o paciente tenha atualmente a condição, VPP ou probabilidade de positividade pós-teste $[VPP=PV/(PV+FP)]$.
Valor Preditivo Negativo	probabilidade de que o paciente atualmente não tenha a condição, VPN ou probabilidade de negatividade pós-teste $[VPN=Nv/(Nv+FN)]$.
Acurácia	fração de todos os resultados que estão corretos.

Lista I: Bibliografia dos estudos qualificados

Autor	Ano	Citação Bibliográfica
4-Slices		
Achenbach	2001	Achenbach S, Giesler T, Ropers D, et al. Detection of coronary artery stenoses by contrast-enhanced, retrospectively electrocardiographically-gated, multislice spiral computed tomography. <i>Circulation</i> 2001;103:2535-8.
Knez	2001	Knez A, Becker CR, Leber A, et al. Usefulness of multislice spiral computed tomography angiography for determination of coronary artery stenoses. <i>Am J Cardiol</i> 2001;88:1191-4.
Nieman	2002	Nieman K, Rensing BJ, van Geuns RJ, et al. Usefulness of multislice computed tomography for detecting obstructive coronary artery disease. <i>Am J Cardiol</i> 2002;89:913-8.
Becker	2002	Becker CR, Knez A, Leber A, et al. Detection of coronary artery stenoses with multislice helical CT angiography. <i>J Comput Assist Tomogr</i> 2002;26:750-5.
Vogl	2002	Vogl TJ, Abolmaali ND, Diebold T, et al. Techniques for the detection of coronary atherosclerosis: multi-detector row CT coronary angiography. <i>Radiology</i> 2002;223:212-20.
Nieman	2002	Nieman K, Rensing BJ, van Geuns RJ, et al. Non-invasive coronary angiography with multislice spiral computed tomography: impact of heart rate. <i>Heart</i> 2002;88:470-4.
Nieman	2003	Nieman K, Pattynama PM, Rensing BJ, et al. Evaluation of patients after coronary artery bypass surgery: CT angiographic assessment of grafts and coronary arteries. <i>Radiology</i> 2003;229:749-56.
Morgan-Hughes	2003	Morgan-Hughes GJ, Marshall AJ, Roobottom CA. Multislice computed tomographic coronary angiography: experience in a UK centre. <i>Clin Radiol</i> 2003;58:378-83.
Leber	2003	Leber AW, Knez A, Becker C, et al. Non-invasive intravenous coronary angiography using electron beam tomography and multislice computed tomography. <i>Heart</i> 2003;89:633-9.
Kuettner	2004	Kuettner A, Kopp AF, Schroeder S, et al. Diagnostic accuracy of multidetector computed tomography coronary angiography in patients with angiographically proven coronary artery disease. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2004;43:831-9.
Gerber	2004	Gerber BL, Coche E, Pasquet A, et al. Coronary artery stenosis: direct comparison of four-section multi-detector row CT and 3D navigator MR imaging for detection—initial results. <i>Radiology</i> 2005;234:98-108.
8-Slices		
Maruyama	2004	Maruyama T, Yoshizumi T, Tamura R, et al. Comparison of visibility and diagnostic capability of noninvasive coronary angiography by eight-slice multidetector-row computed tomography versus conventional coronary angiography. <i>Am J Cardiol</i> 2004;93:537-42.
Matsuo	2004	Matsuo S, Nakamura Y, Matsumoto T, et al. Visual assessment of coronary artery stenosis with electrocardiographically-gated multislice computed tomography. <i>Int J Cardiovasc Imaging</i> 2004;20: 61-6.
16-Slice		
Nieman ^b	2002	Nieman K, Cademartiri F, Lemos PA, et al. Reliable noninvasive coronary angiography with fast submillimeter multislice spiral computed tomography. <i>Circulation</i> 2002;106:2051-4.
Ropers	2003	Ropers D, Baum U, Pohle K, et al. Detection of coronary artery stenoses with thin-slice multi-detector row spiral computed tomography and multiplanar reconstruction. <i>Circulation</i>

Autor	Ano	Citação Bibliográfica
		2003;107: 664-6.
Kuettner	2004	Kuettner A, Trabold T, Schroeder S, et al. Noninvasive detection of coronary lesions using 16-detector multislice spiral computed tomography technology: initial clinical results. J Am Coll Cardiol 2004;44:1230-7.
Schuijf	2005	Schuijf JD, Bax JJ, Jukema JW, Lamb HJ, Vliegen HW, van der Wall EE, Roos A. Noninvasive Evaluation of the Coronary Arteries With Multislice Computed Tomography in Hypertensive Patients. Hypertension.2005;45:227-232.
True16-Slices		
Dewey	2004	Dewey M, Laule M, Krug L, et al. Multisegment and halfscan reconstruction of 16-slice computed tomography for detection of coronary artery stenoses. Invest Radiol 2004;39:223 -9.
Fine	2004	Fine JJ, Hopkins CB, Hall PAX, Delphia RE, Attebery TW, Newton FC. Noninvasive coronary angiography: agreement of multi-slice spiral computed tomography and selective catheter angiography. The International Journal of Cardiovascular Imaging 20: 549–552, 2004.
Hoffmann	2004	Hoffmann U, Moselewski F, Cury RC, et al. Predictive value of 16-slice multidetector spiral computed tomography to detect significant obstructive coronary artery disease in patients at high risk for coronary artery disease: patient-versus segment –based analysis. Circulation 2004;110:2638- 43.
Martuscelli	2004	Martuscelli E, Romagnoli A, D'Eliseo A, et al. Accuracy of thin-slice computed tomography in the detection of coronary stenoses. Eur Heart J 2004;25:1043 -8.
Mollet	2004	Mollet NR, Cademartiri F, Nieman K, et al. Multislice spiral computed tomography coronary angiography in patients with stable angina pectoris. J Am Coll Cardiol 2004;43:2265 -70.
Achenbach	2005	Achenbach S, Ropers D, Pohle FK, Raaz D, von Erffa J, Yilmaz A, Muschiol G, Werner GD. Detection of coronary artery stenoses using multi-detector CT with 16X 0.75 collimation and 375 ms rotation. European Heart Journal (2005) 26, 1978–1986.
Burgstahler1	2005	Burgstahler C, Beck T, Kuettner A, Reimann A, Kopp A, Heuschmid M, Claussen CD, Schroeder S. Image Quality and Diagnostic Accuracy of 16-Slice Multidetector Spiral Computed Tomography for the Detection of Coronary Artery Disease in Elderly Patients. J Comput Assist Tomogr 2005;29:734–738.
Burgstahler2	2005	Burgstahler C, Beck T, Kuettner A, Reimann A, Kopp A, Heuschmid M, Claussen CD, Schroeder S. Image Quality and Diagnostic Accuracy of 16-Slice Multidetector Spiral Computed Tomography for the Detection of Coronary Artery Disease in Elderly Patients. J Comput Assist Tomogr 2005;29:734–738.
Cademartiri	2005	Cademartiri F, Mollet NR, Runza G, Belgrano M, Malagutti P, Meijboom RW, Midiri M, Feyter PJ & Krestin GP. Diagnostic accuracy of multislice computed tomography coronary angiography is improved at low heart rates. The International Journal of Cardiovascular Imaging (2005) DOI 10.1007/s10554-005-9010-6.
Hoffman	2005	Hoffmann MHK, Shi H, Schmitz BL, Schmid FT, Lieberknecht M, Schulze R, Ludwig B, Kroschel U, Jahnke N, Haerer W, Brambs H-J, Aschoff AJ. Noninvasive Coronary Angiography With Multislice Computed Tomography JAMA 2005;293:2471-2478.
Kaiser	2005	Kaiser C, Bremerich J, Haller S, Brunner-La Rocca HP, Bongartz G, Pfisterer M, Buser P. Limited diagnostic yield of non-invasive coronary angiography by 16-slice multi-detector spiral computed tomography in routine patients referred for evaluation of coronary artery disease. European Heart Journal 2005;26:1987–1992.
Kuettner	2005	Kuettner A, Beck T, Drosch T, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary imaging using 16-detector slice spiral computed tomography with 188 ms temporal resolution. J Am Coll Cardiol 2005;45:123 -7.
Mollet	2005	Mollet NR, Cademartiri F, Krestin GP, et al. Improved diagnostic accuracy with 16-row multi-slice computed tomography coronary angiography. J Am Coll Cardiol 2005;45:128-32.
Morgan-Hughes	2005	Morgan-Hughes GJ, Roobottom CA, Owens PE, et al. Highly accurate coronary angiography with submillimetre, 16 slice computed tomography. Heart 2005;91:308-13.
Schuijf	2005	Schuijf JD, Bax JJ, Salm LP, et al. Noninvasive coronary imaging and assessment of left ventricular function using 16-slice computed tomography. Am J Cardiol 2005;95:571 -4.
64-slices		
Leschka	2005	Leschka S, Alkadhi H, Plass A, Desbiolles L, Grünenfelder J, Marincek B, Wildermuth S. Accuracy of MSCT coronary technology: first experience. European Heart Journal 2005;26:1482–1487.
Raff	2005	Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. J Am Coll Cardiol 2005;46(3):552-7.

C) Metodologia de análise

Considerações metodológicas para a análise de Procedimentos Diagnósticos:

Os testes diagnósticos têm o objetivo de distinguir entre pacientes com uma condição particular e aqueles que não a possuem. Em casos típicos, o médico tenta fazer uma decisão binomial, ou seja, determinar se o paciente tem ou não a condição. Nas decisões binomiais, qualitativas, existem quatro resultados possíveis para um teste diagnóstico:

1. Positivos verdadeiros (PV): nos casos em que o paciente tem a condição e o teste a detecta corretamente;
2. Falsos negativos (FN): nos casos em que o paciente tem a condição e o teste não a detecta;
3. Falsos positivos (FP): nos casos em que o paciente não tem a condição e o teste erroneamente a detecta; e,
4. Negativos verdadeiros (NV): nos casos em que o paciente não tem a condição e o teste efetivamente demonstra-se negativo.

Figura 31. Distribuição dos resultados de um teste diagnóstico

Os resultados, então, podem ser resumidos em tabelas ditas de 2 X 2, como segue:

Tabela 26. Resumo dos cálculos dos parâmetros de desempenho de tecnologias diagnósticas

Teste	Condição		Totais Parciais
	Presente	Ausente	
+	PV	FP	PV+FP
-	FN	NV	FN+NV
Totais Parciais	PV+FN	FP+NV	Total

A acurácia de um teste diagnóstico (ou seja, a fração de todos os resultados que estão corretos) pode ter utilidade limitada para avaliar o valor clínico deste. A proporção de pacientes com a condição pode variar e as conseqüências de obter um resultado FN podem ser maiores, ou menores, que o fato de haver obtido um resultado FP. Então é desejável relatar separadamente FN e FP. As Taxas de FN e FP se calculam mediante as seguintes fórmulas:

$$\text{Taxa FN} = \text{FN} / (\text{PV} + \text{FN})$$

$$\text{Taxa FP} = \text{FP} / (\text{NV} + \text{FP})$$

As características dos testes denominadas sensibilidade e especificidade são o inverso destas quantidades. Estas são habitualmente utilizadas para relatar os resultados dos estudos clínicos com testes diagnósticos. A sensibilidade de um teste é a proporção dos pacientes com a condição estudada detectada efetivamente por este teste, ou seja: $[1 - \text{taxa FN}]$ ou $[PV/(PV+FN)]$. A especificidade de um teste é a proporção dos pacientes “normais”, sem a condição, para os quais o resultado do teste é corretamente negativo, ou seja: $[1 - \text{taxa FP}]$ ou $[NV/(NV+FP)]$. A sensibilidade e a especificidade de um teste, teoricamente, independem da prevalência da condição na população, supondo-se que foram estudadas exhaustivamente.

Então, no caso do resultado positivo do teste, para o propósito de decisões clínicas é útil saber a probabilidade de que o paciente tenha atualmente a condição. Esta probabilidade é denominada “valor preditivo positivo” deste teste para esta condição, VPP ou probabilidade pós-teste: $[VPP=PV/(PV+FP)]$. Seu inverso é o “valor preditivo negativo”, VPN, que é estimado por: $[VPN=N/(NV+FN)]$. A prevalência da condição na população influencia proporcionalmente os valores preditivos: se a prevalência aumenta ambos valores mudam, ou seja, estes parâmetros não têm validade externa, não podem ser extrapolados a outras populações. Portanto, não se pode julgar um teste por estes valores embora estes sejam clinicamente significativos.

No entanto, a sensibilidade depende da gravidade da doença na população estudada. A maioria dos testes diagnósticos é mais sensível nos casos mais sérios da doença. Por outro lado, a especificidade depende da prevalência de comorbidade com sintomas similares, fatores de confusão. A possibilidade da presença destas tendências deve ser considerada quando se analisa o resultado de estudos de testes diagnósticos. Idealmente, os casos e os controles devem ser selecionados de maneira a refletir a mesma prevalência da doença, com o mesmo grau de gravidade e comorbidades com sintomas de confusão presentes na população na qual o teste será rotineiramente utilizado na prática.

A interpretação de qualquer teste diagnóstico necessita o estabelecimento de uma regra de decisão. Esta regra pode ser qualitativa, o que deixa alguma margem de subjetividade, ou quantitativa. A regra quantitativa determina valores numéricos

mensuráveis, nível crítico (*cutoff*) e “valores normais”. Qualquer que seja a regra, esta deve ser ajustável para refletir os números dos casos que serão identificados “anormais”.

Selecionar a regra de nível crítico para um teste tem efeitos importantes na sensibilidade, especificidade, valor clínico e impacto econômico do teste. A regra de nível crítico de um teste pode variar dependendo das circunstâncias nas quais este teste está sendo utilizado. Nos casos de rastreamento, screening, é desejável que o teste possua elevada sensibilidade, pois as consequências da “falsa segurança” e descrédito do sistema diagnóstico podem ser desastrosas. A alta sensibilidade aumenta a proporção de resultados positivos incluindo FPs no screening inicial. Nestes casos, então, todos os testes positivos deverão ser confirmados por um segundo teste, elevando os custos do diagnóstico. Nestes testes de confirmação, a especificidade passa a ser muito importante, descartando os pacientes que não possuam a condição.

Figura 32. Impacto da regra de nível crítico (*cutoff*) sobre a distribuição dos resultados de um teste diagnóstico

Cada teste possui seus próprios valores de controle positivos e negativos que são utilizados para cálculo dos níveis críticos acima dos quais a leitura indica resultados positivos, abaixo dos quais a leitura indica resultados negativos ou entre os quais a leitura indica resultados “incertos” ou borderline. Estas três categorias, positivos, incertos e negativos permitem estimar a razão de probabilidade de resultado positivo. Esta corresponde à porcentagem de pacientes “doentes” em que o resultado do teste foi positivo, dividida pela sua soma com a porcentagem de pessoas testadas nas quais os testes foram igualmente positivos, mas “não têm a doença”. Este resultado é denominado taxa de verdadeiramente ou definitivamente positivos, ou seja, a sensibilidade do teste. Na ausência dos dados clínicos dos “pacientes” ou pessoas testadas, ou por necessidades de avaliação, pode-se comparar com os resultados de um teste de referência ou o resultado de um outro teste, segundo a metodologia dita “de consenso”.

Resumidamente, teríamos o seguinte esquema tabular:

Tabela 27. Resumo da incorporação da incerteza nos cálculos dos parâmetros de desempenho de tecnologias diagnósticas

	Teste de Referência positivo	Teste de Referência negativo
Teste em estudo positivo	A	b
Teste incerto ou <i>BorderLine</i>	C	d
Teste em estudo negativo	E	f
Total	a+c+e	b+d+f

Onde:

Razão de probabilidade de resultado positivo = $[a/(a+c+e)]/[b/(b+d+f)]$

Razão de probabilidade de resultado intermediário = $[c/(a+c+e)]/[d/(b+d+f)]$

Razão de probabilidade de resultado negativo = $[e/(a+c+e)]/[f/(b+d+f)]$

Note-se que no cálculo da razão de probabilidade de resultado positivo, o numerador corresponde à sensibilidade e o denominador corresponde a (1-especificidade). Sendo que a especificidade corresponde ao número de resultados negativos obtidos em ambos testes (este em estudo e aquele de referência), dividido pelo número de resultados negativos obtidos com o teste de referência, o que também é denominada taxa de verdadeiramente ou definitivamente negativos.

Os valores são classificados segundo o grau de variação observado na fórmula de cálculo dos níveis críticos (para os testes que possuem zona de incerteza ou “zona cinza”) em definitivos (positivos ou negativos), prováveis e/ou possíveis (positivos ou negativos).

A relação entre sensibilidade, especificidade e regra de nível crítico pode ser descrita graficamente pela função entre a sensibilidade e especificidade para uma série de níveis críticos possíveis. Este tipo de gráfico, adotado da teoria de detecção de sinais no campo da eletrônica, é chamada curva de operação 360, “Receiver Operating Characteristic” ou ROC.

No caso deste estudo comparativo entre a angiotomografia computadorizada das artérias coronárias com múltiplas camadas de detectores e a coronarioangiografia convencional e invasiva foram analisadas as variações relativas explícitas nos intervalos estimados com 95% de confiança acima e abaixo do nível crítico de 50% de estenose luminal do segmento estudado (este foi o nível crítico admitido em 28 dos 32 estudos qualificados).

Quando existem estas várias categorias, as áreas sob as curvas de recepção da operação (Receiver Operating Curve (ROC)) permitem estimar a acurácia do teste diagnóstico, ou seja, o poder deste teste em discriminar as populações de resultados positivos e negativos. Sob a premissa de distribuição normal, Gaussiana, de independência e número de amostras suficientes, os pontos podem ser ligados por uma linha representando a curva de regressão à média [$y = ((\text{curva}) * x) + \text{intercepto}$]. Então a área sob a curva pode ser determinada pela integração de $(y * dx)$ sobre o intervalo de x_1 até x_2 , como segue:

$$\text{Área} = (((\text{curva}) / 2) * ((x_2^2) - (x_1^2))) + ((\text{intercepto}) * (x_2 - x_1)).$$

Adicionando-se as áreas sob cada segmento, pode-se alcançar uma estimativa da curva inteira³⁶¹. Deve ser notado, no entanto, que este método trapezoidal tende a subestimar as áreas. Em casos onde uma acurácia elevada é necessária, outras técnicas de medir as áreas deverão ser utilizadas. A área máxima sob a curva é 1 e demonstra um teste ideal. Quanto mais próxima da área = 1, maior acurácia demonstra o teste³⁶².

No caso em que vários estudos analisam o mesmo par de testes diagnósticos esta metodologia permite gerar uma curva de operação de síntese, onde a sensibilidade e a especificidade observadas em cada estudo clínico do teste diagnóstico em estudo são representadas como um dos observadores, um dos pontos, distribuídos em um gráfico xy. Os valores do eixo x variam no intervalo de 0 a 1 ou 0% a 100%, e pode se utilizar tanto a taxa de falsos positivos ($1 - (\text{especificidade})$) quanto a taxa de definitivamente negativos (especificidade). No presente estudo, escolhemos utilizar a taxa de falsos positivos para efeitos de comparação com a literatura. Quando o eixo x representa a taxa de falsos positivos ($1 - (\text{especificidade})$), a curva começa no [0;0] e aumenta em direção ao [1;1]. (Se o eixo x representa a taxa de definitivamente negativos (especificidade), a curva começa no [0;1] e vai diminuindo em direção ao [1;0].) Os valores do eixo y também variam no intervalo de 0 a 1 ou 0% a 100%, este representa a taxa de definitivamente positivos (sensibilidade).

Dois ou mais testes diagnósticos podem, então, ser comparados através da comparação das respectivas áreas sob as curvas estimadas. Quanto maior a área sob a curva, maior a exatidão (“acurácia”) do teste. Na representação gráfica em curvas, é intuitivamente fácil de observar a diferença entre o desempenho dos testes comparados. Os desempenhos mais relevantes se situam no canto superior esquerdo do gráfico, isto é,

representam a maior sensibilidade associada ao maior valor da especificidade (menor valor de 1-especificidade).

O coeficiente de variação entre os valores relativos dos resultados obtidos em cada estudo clínico permite de apreciar a heterogeneidade entre as populações testadas. A análise da variabilidade intra-estudo está contida visualmente na representação de seu intervalo de confiança, enquanto que as curvas de regressão logarítmica entre os seus limites superiores e inferiores demonstram as margens da variabilidade entre as populações estudadas, com relação ao nível crítico estabelecido. Isto permite que se verifique facilmente, em gráficos, o impacto da variação entre os testes comparados.

No caso em que é possível assumir que existe uma distribuição normal, a distância padronizada entre as médias obtidas nas categorias de definitivamente positivos e definitivamente negativos representa o poder discriminatório do teste. Nestes casos³⁶³ o desvio padrão logístico da curva de distribuição normal é a raiz quadrada de 3 dividida pelo valor π . O poder discriminador do teste, ou seja, a sua efetividade, pode ser, então, estimado pela razão entre as probabilidades das categorias positivos e negativos equilibradas pela variação. Assim, a equação $[(\sqrt{3}) / \pi] \times ((\text{LN}(x)) + (\text{LN}(y)))$, onde $x = ((\text{sensibilidade}) / (1 - (\text{sensibilidade})))$ e $y = ((\text{especificidade}) / (1 - (\text{especificidade})))$, reflete quão bem o teste pode distinguir entre positivos e negativos (Baxt, 1996).

Neste estudo calculamos o acordo entre estes parâmetros na angiotomografia computadorizada das artérias coronárias com múltiplas camadas de detectores comparativamente a coronarioangiografia convencional e invasiva.

Todos os estudos foram resumidos em uma matriz de tipo tabela 2X2, sendo que cada segmento relevante desta matriz está apresentada com os resultados correspondentes em paralelo com sua representação gráfica. Nestes, a variabilidade intra-estudo está representada no intervalo com 95% de confiança e os agregados estão compostos e ponderados com o inverso das variâncias e sob modelo meta-analítico hierárquico Bayesiano considerando efeitos aleatórios.

Assim, com o auxílio do *software* FastPro, cada estudo foi introduzido na análise como um perfil refletindo o número de segmentos arteriais coronarianos com ou

sem a condição em estudo comparativamente ao denominador relevante. Isto permitiu estimar as probabilidades para cada um dos parâmetros e a variabilidade da estimativa para cada estudo.

A análise incluiu todos os estudos qualificados, nos quais estimou-se a diferença entre as probabilidades de ocorrência do parâmetro estudado entre os pacientes submetidos a ambos testes diagnósticos.

D) Resultados

Tabela 28. Análise descritiva, classificação dos segmentos arteriais e estimativa das Taxas de Falsos Positivos e Negativos nos estudos qualificados

As taxas de falsos positivos e negativos são a base das estimativas de desempenho de um teste comparativamente ao padrão-ouro. Nos estudos comparativos entre a angiocoronariografia com tomógrafo multislice, TCMS, e a angiocorona-riografia convencional e invasiva, ACC, qualificados como descritos na seção de metodologia, evidenciou-se a taxa média aritmética de 7% de falsos positivos. Apesar da aparente heterogeneidade entre os estudos, isto não influenciou o teste de homogeneidade entre os agregados segundo os tipos de equipamentos de TC com 4, 8, 16 e 64 MS (Chi-square = 94,914, d.f. = 4, p = 0). Esta taxa pouco variou apresentando-se com 6%, 2%, 5%, 8% e 4%, respectivamente.

A taxa média de falsos negativos se aproxima de 1 em cada 5 exames, com 22%, 20%, 17% nos TM com 4, 8 e 16 MS, respectivamente.

Observa-se que esta taxa melhorou significativamente para 9%, 1 falso em cada 9 exames negativos, nos TM com 64 MSs.

Estudo dos Segmentos Arteriais Coronarianos					Taxa		Taxa	
Autor	Ano	TOT	FP	Denom	FALS O	FN	Denom	FALSO
4-Slices		ACC	(n)	NV+FP	Posi	(n)	PV+FN	Negat.
Achenbach	2001	174	31	127	24%	7	47	15%
Knez	2001	358	7	308	2%	11	50	22%
Nieman	2002	358	22	307	7%	9	51	18%
Becker	2002	187	16	161	10%	5	26	19%
Vogl	2002	1039	5	960	1%	20	79	25%
Nieman	2002	524	24	448	5%	28	76	37%
Nieman	2003	146	17	67	25%	8	79	10%
Morgan-Hughes	2003	140	16	115	14%	7	25	28%
Leber	2003	653	26	565	5%	16	88	18%
Kuettner	2004	858	8	428	2%	20	59	34%
Gerber	2004	294	68	236	29%	12	58	21%
Soma		4731	240	3722	6%	143	638	22%
8-Slices								
Maruyama	2004	348	2	228	1%	3	30	10%
Matsuo	2004	245	8	185	4%	15	60	25%
Soma		593	10	413	2%	18	90	20%
16-Slice								
Ropers	2003	286	14	208	7%	21	78	27%
Nieman	2002	231	20	145	14%	4	86	5%
Kuettner	2004	728	17	672	3%	17	56	30%
Schuijff	2005	277	7	186	4%	4	57	7%
Soma		1522	58	1211	5%	46	277	17%
True16-Slices								
Dewey	2004	136	8	94	9%	5	42	12%
Fine	2004	392	49	342	14%	2	50	4%
Hoffmann	2004	530	22	393	6%	13	43	30%
Martuscelli	2004	729	9	520	2%	23	106	22%
Mollet	2004	1384	58	1150	5%	18	234	8%
Achenbach	2005	663	51	610	8%	3	53	6%
Burgstahler1	2005	689	23	512	4%	36	177	20%
Burgstahler2	2005	793	11	622	2%	18	171	11%
Cadermartini	2005	1392	62	1153	5%	20	239	8%
Hoffman	2005	1384	22	1139	2%	8	157	5%
Kaiser	2005	2110	146	1678	9%	304	432	70%
Kuettner	2005	936	14	819	2%	21	117	18%
Mollet	2005	610	9	546	2%	3	64	5%
Morgan-Hughes	2005	675	19	585	3%	15	90	17%
Schuijff	2005	317	7	238	3%	1	60	2%
Soma		12740	851	10401	8%	490	2035	24%
64-slices								
Leschka	2005	1005	24	829	3%	11	176	6%
Raff	2005	1065	41	843	5%	13	92	14%
Soma		2070	65	1672	4%	24	268	9%
Soma Total Segm	Soma	21656	1224	17419	7%	721	3308	22%

Figura 33. Diferença de Probabilidade de poder observar segmentos para avaliação na angio-tomografia coronariana com base nos casos observáveis na coronariografia invasiva

No agregado de 32 estudos qualificados, com 2054 pacientes, a angiotomocoronariografia com TCMS permitiu avaliar a média de 88%, 19.291 dos 21.656 segmentos arteriais observáveis na angiocoronariografia convencional e invasiva, com intervalo entre 83% a 92% com 95% de confiança. O agregado dos dois estudos com equipamentos de 64 slices demonstra menor variabilidade e uma tendência não significativa de 4% de melhoria sobre os equipamentos anteriores.

Figura 34. Diferença na probabilidade de poder diagnosticar corretamente casos de estenose, sensibilidade da angiotomografia coronariana com base nos casos observáveis na coronariografia invasiva

Agregando-se estes 32 estudos, a angiotomocoronariografia com TCMS apresentou 81%, entre 77% e 86%, da probabilidade de poder diagnosticar corretamente casos de estenose, com base nos casos observáveis na coronariografia invasiva. A sensibilidade da angiotomografia coronariana com 64 slices demonstra uma tendência não significativa de melhoria de 10% sobre os equipamentos anteriores.

Figura 35. Diferença na probabilidade de poder eliminar corretamente os casos sem doença, especificidade da angiotomografia coronariana com base nos casos observáveis na coronariografia invasiva

Com base nestes estudos, a angiotomocoronariografia com TCMS pode eliminar corretamente 95%, entre 93% e 97%, casos sem estenoses. A especificidade da angiotomografia coronariana com 64 slices demonstra uma tendência não significativa de melhoria de 1% sobre os equipamentos anteriores.

Figura 36. Diferença na probabilidade de poder prever corretamente os casos com doença, Valor Preditivo Positivo, VPP, da angiotomografia coronariana com base nos casos positivos observáveis na coronariografia invasiva

Em três de cada quatro exames, a angiotomocoronariografia com TCMS pode prever corretamente as estenoses que foram observadas nos procedimentos invasivos, com VPP médio de 74%, variando no intervalo entre 69% e 80% com 95% de confiança. O VPP da angiotomografia coronariana com 64 slices demonstra uma tendência não significativa de melhoria de 1% sobre os equipamentos anteriores.

Figura 37. Diferença na probabilidade de poder prever corretamente os casos sem doença, Valor Preditivo Negativo, VPN, da angiotomografia coronariana com base nos casos negativos observáveis na coronariografia invasiva

Nestes estudos, a angiotomocoronariografia com TCMS pode prever corretamente 96% dos segmentos observados sem estenoses nos procedimentos invasivos, com VPN variando no intervalo entre 94% e 97% com 95% de confiança. O VPN da angiotomografia coronariana com 64 slices demonstra uma tendência não significativa de melhoria de 3% sobre os equipamentos anteriores.

Figura 38. Diferença na capacidade de distinguir os resultados corretamente, acurácia da angiotomocoronariografia comparativamente a coronariografia convencional e invasiva.

A angiotomocoronariografia diagnosticou corretamente a média de 87% dos casos com ou sem estenose diagnosticados pela angiocoronariografia convencional invasiva. No *pool* dos estudos, sua acurácia variou entre o mínimo de 84% e o máximo de 91% do intervalo com 95% de confiança. No conjunto dos estudos utilizando a tecnologia com 16 *slices*, que compreende o maior grupo de conhecimento publicado, 90%, de 87% a 93% (IC 95%), a acurácia é comparável aos dois estudos recentes com tomógrafos com 64 *slices*, com 90%.

Figura 39. Curva teórica de síntese das operações baseada nas observações dos estudos qualificados

Sob os limiares de prevalência de estenose coronariana inferiores a 40%, observados nos estudos aqui sintetizados, resumidamente, a tendência empírica de operação dos tomógrafos com 16 e 64 multislices na detecção de estenoses das artérias coronárias com diâmetro acima de 1,5 mm se situa no intervalo entre 71% e 99%, com uma média de 85%, como nas curvas que seguem.

E) Discussão e Limitações

Nesta revisão nos limitamos a abordar os estudos indicando a sensibilidade e especificidade da tomografia multi-detecores comparativamente à tecnologia invasiva, a coronarioangiografia convencional. E analisamos apenas os parâmetros de desempenho por segmentos arteriais. Além disto, segundo a literatura, existem 2384 subdivisões em segmentos nas 16 regiões dos ramos arteriais coronarianos, conforme a classificação da *American Heart Association*³⁶⁴. Segundo esta revisão, o estudo do grupo de Basel, na Suíça, Kaiser et al., 2005, foi o que observou maior número destes segmentos pela angiocoronariografia convencional. Em um total de 2110, dos 2384, estimando-se, portanto, que a angiocoronariografia convencional também está limitada a observar no máximo 89% da vasculatura coronariana. Se este denominador, de 2384 segmentos, for contrastado com os demais estudos, os demais conhecimentos publicados se limitaram a observar parcelas entre 6% a 58% da realidade. Todos os parâmetros estimados teriam, portanto, graves problemas de validade devido a tendências de seleção. Os valores globais extremos, citados no estudo de Kaiser et al., 2005, uma sensibilidade de 30% e especificidade de 91%, não seriam compatíveis com uma tecnologia para eliminar corretamente casos de estenose na ocorrência de angina atípica. Estes valores, sobretudo, alertam sobre a possibilidade de tendência de publicações parciais, freqüentes durante a fase da “síndrome do entusiasmo pelo novo”. [Esta “síndrome” pode ser constatada de maneira vibrante no evento anual da *American Heart Association*, em Dallas, em 2005, onde 300 apresentações³⁶⁵, dentre os 500 estudos sobre imagens diagnósticas do coração, foram dedicadas a angiotomografia coronariana com equipamentos multislices. (Somando-se o total de apresentações sobre imagens diagnósticas cardíacas desde o ano de 1999 até 2003, menos que 300 estudos em total haviam sido apresentados.)].

Anexo III: Ablação cirúrgica na Fibrilação Atrial

A) Estratégia de Busca de Estudos

Consulta às bases bibliográficas PubMed (acesso on-line via www.nlm.nih.gov), LiLaCS (acesso on-line via www.bireme.br), EMBASE (acesso on-line via *site* da internet da Biblioteca da Faculdade de Medicina da USP) e dos periódicos biomédicos disponíveis no Portal CAPES (disponibilizado nas universidades pelo Governo do Brasil), bem como naqueles com pleno texto em OVID (acesso on-line via www.portaldapesquisa.com.br/fmusp), via pesquisa simplificada indexando “*maze procedure*” AND “*atrial fibrillation*” no título, palavras-chave ou no texto do abstrato e “*clinical trial*”; no período de 1995 a dezembro de 2005.

B) Qualificação de evidências

Tabela 29: Critérios de inclusão de pacientes nos estudos individuais:

Primeiro Autor do Estudo, Ano(s)	NYHA III ou IV pré-op	Operação cardíaca anterior		Define Fibrilação Atrial, FA, crônica	Define indicação da(s) cirurgia(s)
	% ou (média)	(%)	Sep ?		
Abreu, 2005	100	16,6		FA crônica permanente refratária sintomática	Doença valvar mitral reumática
Akpınar, 2003	“(2,81)”	nr		FA crônica	Doença valvar mitral requerendo cirurgia aberta
Albage, 2000	77	54		FA crônica ou paroxística sintomática incapacitante refratária a 3 ou + medicamentos e/ou cardioversão elétrica	Doença cardíaca requerendo cirurgia aberta ou eventos tromboembólicos
Bando, 2002, 2005	41	nr		FA crônica ou paroxística requerendo anticoagulação	Doença valvar mitral
Bauer, 2001	nr	nr		FA crônica sintomática	Doença valvar ou arterial coronariana requerendo cirurgia eletiva, ser possível abordar por mini-toracotomia
Benussi, 2002	40,2	11,4	nr	FA crônica ou intermitente, refratária ou sintomática, com ao menos 6 meses de duração	Doença cardíaca requerendo cirurgia aberta eletiva
Benussi, 2005	40	na		FA crônica ou intermitente, refratária ou sintomática, com ao menos 6 meses de duração ou houve falha da ablação percutânea	Doença valvar mitral requerendo cirurgia primária
Brick, 2001	100	18,5		FA crônica ou paroxística sem êxito em duas ablações endocárdicas	Doença valvar mitral, defeito septal ou canal congênito e 33% como cirurgia isolada
Chen, 2001, 2005	80	nr		FA perdurando mais de um mês	Doença valvar mitral
Chen, 2004	nr	40		FA crônica sem êxito de medicamentos e/ou cardioversão elétrica	Miectomia para cardiomiopatia dilatada sem ou com doença valvar aórtica ou tricúspide, em 30% dos pacientes era não obstrutiva
Chiappini, 2004	“(2,7)”			FA crônica	Doença valvar mitral, mitrotricúspide, mitroaórtica ou septo e tricúspide congênito, requerendo cirurgia aberta, sem ou com doença arterial coronariana
Chiappini, 2003 ^a	“(2,8)”	nr		FA crônica	
Chiappini, 2003 ^b	88	nr		FA crônica	
Cox, 1996, 2000	nr	9	nr	FA crônica ou intermitente, refratária ou sintomática, com ao menos 6 meses de duração, ou com história de tromboembolismo	33% com doença cardíaca requerendo cirurgia aberta concomitante ou 67% FA isolada
Damiano, 2003	nr	nr		FA crônica ou intermitente, refratária ou	Doença coronária requerendo cirurgia

Primeiro Autor do Estudo, Ano(s)	NYHA III ou IV pré-op % ou (média)	Operação cardíaca anterior		Define Fibrilação Atrial, FA, crônica	Define indicação da(s) cirurgia(s)
		(%)	Sep ?		
				sintomática, com ao menos 6 meses de duração	aberta e em 15% CABG concomitante com operação de doença valvar mitral
De Lima, 2004	70	0	na	FA com ao menos 6 meses de duração	Doença valvar mitral requerendo cirurgia eletiva
Deneke, 2002	nr	nr		FA com ao menos 1 ano de duração e ao menos dois tratamentos sem êxito de medicamentos e/ou cardioversão elétrica seis meses antes da cirurgia <i>maze</i>	Doença valvar mitral com regurgitação, estenose ou ambas
Doll, 2003	‘(2,5)	9	nr	FA crônica ou paroxística sintomática	Doença valvar mitral, mitrotrícuspide, mitroaórtica, aórtica, doença arterial coronariana ou defeito septal congênito e uma como cirurgia isolada
Doukas, 2005	‘(2,5)	0	na	FA crônica permanente com ao menos 6 meses de duração e refratária ao menos a dois medicamentos antiarrítmicos e/ou cardioversão elétrica	Doença valvar mitral
Fasol, 2005	nr	nr		FA crônica com ao menos 6 meses de duração	Doença valvar mitral requerendo cirurgia
Fukada, 1998	nr	nr		Ocorrência de FA	Doença valvar requerendo cirurgia
Gaita, 2005	‘(2,7)	nr		Ocorrência de FA permanente	Doença valvar requerendo cirurgia
Gammie, 2005	nr	nr		Ocorrência de FA permanente	Doença cardíaca requerendo cirurgia aberta
Gaynor ^{a1} , Ishii	9	nr		FA crônica ou paroxística sintomática	Doença cardíaca requerendo cirurgia aberta ou 59% FA isolada
Gaynor ^{a2}					
Gaynor ^b	nr	nr		FA crônica ou paroxística sintomática	Doença cardíaca requerendo cirurgia aberta ou 25% FA isolada
Geidel	90	35	nr	FA com ao menos 6 meses de duração	Doença cardíaca requerendo cirurgia aberta
Gillinov	13	5,6	nr	FA crônica ou paroxística	Doença cardíaca requerendo cirurgia aberta
Gillinov	25	15	nr	FA crônica ou paroxística	Doença valvar mitral requerendo cirurgia
Gregori	100	15	Si m	FA com ao menos 1 ano de duração e ao menos dois tratamentos sem êxito de medicamentos e/ou cardioversão elétrica	Doença valvar mitral requerendo cirurgia
Guang, 2002	57,3	1	nr	FA crônica ou intermitente, refratária ou sintomática, com ao menos 1 ano de duração, ou com história de tromboembolismo	Doença valvar mitral reumática
Guden, 2002	‘(2,8)	6	nr	FA crônica com ao menos 6 meses de duração	Doença cardíaca requerendo cirurgia aberta
Handa, 1999, Schaff, 2000	77	0	na	FA crônica ou paroxística recorrente	Doença valvar mitral
Hornero, 2004	nr	14,1	nr	FA crônica permanente com ao menos 3 meses de duração e refratária ao menos a dois medicamentos antiarrítmicos	Doença valvar mitral, mitrotrícuspide, mitroaórtica ou combinada com doença arterial coronariana, ou defeito septal ou canal congênito
Isobe, 1998	nr	7	nr	FA com ao menos 6 meses de duração	Doença valvar mitral
Isobe, 2001	nr	nr		FA com ao menos 6 meses de duração	Doença valvar mitral
Izumoto, 2000	‘(2,5)	nr		FA crônica permanente com ao menos 3 meses de duração	Doença cardíaca requerendo cirurgia aberta eletiva
Jatene, 2000	100	0		FA com ao menos 1 ano de duração	Doença valvar mitral reumática
Jessurun, 2000	nr	0	na	FA crônica ou intermitente ou com história de tromboembolismo	FA isolada sem doença cardíaca estrutural
Jessurun, 2003	nr	nr		FA crônica ou paroxística	Doença valvar mitral requerendo cirurgia
Kalil, 2002	70,3	0	na	FA crônica com ao menos 6 meses de duração	Doença valvar mitral requerendo cirurgia
Khargi, 2003	nr	nr		FA crônica com ao menos 6 meses de duração	Doença valvar mitral requerendo cirurgia
Khargi, 2004	nr	nr		FA crônica com ao menos 6 meses de duração	Doença arterial coronariana requerendo cirurgia
Kim, 1999	nr	19	Si m	FA com ao menos 1 ano de duração e ao menos dois tratamentos sem êxito de	Doença valvar mitral reumática

Primeiro Autor do Estudo, Ano(s)	NYHA III ou IV pré-op	Operação cardíaca anterior		Define Fibrilação Atrial, FA, crônica	Define indicação da(s) cirurgia(s)
	% ou (média)	(%)	Sep ?		
				medicamentos ou com história de tromboembolismo	
Knaut, 2002	iv excluída	nr		FA crônica permanente	Doença cardíaca requerendo cirurgia aberta eletiva
Kondo, 2003	nr	23	nr	FA crônica permanente ou com história de tromboembolismo	Doença valva mitral requerendo cirurgia aberta e 6% Maze isolada
Kress, 2002	nr	nr		FA crônica permanente	Doença valva mitral requerendo cirurgia aberta
Kress, 2004	nr	nr		FA crônica permanente	Doença valva mitral requerendo cirurgia aberta
Lee, 2001	nr	nr		Ocorrência de FA	Doença valvar mitral
Lee, 2001	nr	nr		Ocorrência de FA	Doença valvar mitral
Loennerholm, 2000	nr	nr		Ocorrência de FA crônica ou paroxística com sintomas intoleráveis	Doença valvar, arterial coronariana ou defeito congênito requerendo cirurgia aberta
Maessen, 2002	nr	nr		FA crônica ou paroxística com sintomas	Doença valvar, arterial coronariana ou ambas requerendo cirurgia aberta com ou sem CEC
Manasse, 2003	67,3	24	nr	FA crônica permanente ou persistente com sintomas incapacitantes, com ao menos 6 meses de duração, refratária à cardioversão	Doença valvar, arterial coronariana ou ambas requerendo cirurgia aberta e 1% FA isolada
Mantovan, 2003	nr	nr		FA crônica ou paroxística	Doença valvar, defeito congênito ou patologias associadas requerendo cirurgia aberta
Melo	‘(2,9)	10	nr	FA crônica ou paroxística	Doença valvar, arterial coronariana ou ambas requerendo cirurgia aberta e 3% FA isolada
Millar/Arcidi, 2000	57	16	nr	FA crônica refratária	Doença cardíaca valvar requerendo cirurgia aberta e 1/3 Maze isolada
Mohr,Doll, 2002	nr	2	nr	FA crônica permanente ou persistente com sintomas incapacitantes	Doença valvar, arterial coronariana ou patologias associadas requerendo cirurgia aberta e 32% FA isolada
Mokadam, 2004	iv excluída	0	na	Ocorrência de FA	Doença valvar, arterial coronariana ou patologias associadas requerendo cirurgia aberta e 57% FA isolada
Nakajima, 2002	14	10	nr	Ocorrência de FA	Doença valvar mitral, mitrotrícuspide, mitroaórtica ou com doença arterial coronariana, operados sobreviventes
Ninet, 2005	nr	nr		FA crônica ou paroxística	Doença valvar mitral, mitrotrícuspide, mitroaórtica, doença arterial coronariana ou defeito septal congênito
Nitta, 1999	39 iv excluída	nr		FA crônica	Doença valvar requerendo cirurgia aberta
Pasic, 2001	nr	nr		FA crônica	Doença valvar ou arterial coronariana, ou combinadas
Patwardhan, 1997	nr	nr		FA crônica	Doença valvar mitral reumática requerendo cirurgia aberta
Prasad, 2003	nr	nr		FA crônica permanente ou persistente com ao menos 6 meses de duração	Doença valvar, doença arterial coronariana ou defeito septal congênito
Raanani, 2001 [Tirone background]	87	8,6	nr	FA crônica permanente ou persistente	Insuficiência valva mitral com ou sem patologias associadas, requerendo cirurgia aberta
Raman, 2003	nr	1	Si m	FA crônica, paroxística ou flutter	Doença valvar, doença arterial coronariana ou defeito septal congênito
Ruchat, 2002	‘(2,8)	nr		FA crônica sintomática refratária com ao menos 6 meses de duração	Doença cardíaca requerendo cirurgia eletiva sob circulação extra-corpórea
Ryan, 2004	nr				
Salzberg, 2005	nr	nr		FA de “longa” duração, incluindo paroxística.	Doença valvar mitral, mitroaórtica ou mitrotrícuspide requerendo cirurgia aberta, 21% com doença arterial coronariana

Primeiro Autor do Estudo, Ano(s)	NYHA III ou IV pré-op	Operação cardíaca anterior		Define Fibrilação Atrial, FA, crônica	Define indicação da(s) cirurgia(s)
	% ou (média)	(%)	Sep ?		
Sandoval, 1996	62	nr		FA com ao menos 6 meses de duração	Doença valvar ou defeito septal congênito
Schuetz, 2003	nr	nr		FA crônica	Doença valvar, arterial coronariana ou ambas, requerendo cirurgia aberta
Sie, 2004	86	8	nr	FA com ao menos 1 ano de duração	Doença cardíaca requerendo cirurgia aberta
Starck, 2003 Hemmer, 2001	nr	nr		FA crônica ou paroxística recorrente	Doença valvar ou arterial coronariana requerendo cirurgia aberta
Sueda, 2001	nr	nr		FA com ao menos 1 ano de duração	Doença valva mitral requerendo cirurgia aberta
Takami, 1999	nr	nr		FA crônica	Doença valvar requerendo cirurgia aberta
Theodoro, 1998	100	39		FA crônica ou <i>flutter</i> atrial refratários com ao menos 6 meses de duração	Defeito congênito do coração direito requerendo cirurgia aberta
Thomas, 2003	nr	nr		FA crônica ou paroxística refratária ao tratamento com ao menos 6 meses de duração	Doença cardíaca requerendo cirurgia aberta e 33% FA isolada
Vasconcelos, 2004	nr	73,3	Sim	FA com ao menos 6 meses de duração	Doença valvar mitral reumática requerendo cirurgia aberta
Wellens, 2002	nr	nr		FA crônica ou paroxística refratária ao tratamento com ao menos dois medicamentos	Doença valvar mitral requerendo cirurgia aberta
Williams, 2001	nr	2	nr	FA crônica	Doença cardíaca requerendo cirurgia aberta
Wolf, 2005	nr	2	nr	FA crônica permanente ou persistente e sintomática	FA isolada por toracovideoscopia sem CEC
Zembala, 2003	nr	nr		FA crônica	Doença valva mitral requerendo cirurgia aberta
Takami, 2001	nr	nr		FA crônica	Doença valvar mitral, aórtica ou tricúspide

Tabela 30: Desenho dos estudos individuais por grupos de pesquisa:

Legenda: SC = Série de casos, prospectivas (quando indicada no texto ou relatou consentimento informado ou obteve aprovação da Comissão de Ética), senão retrospectivas.

ECA = estudo controlado com alocação aleatória de pacientes

CS = Técnica de corte e sutura

RF = Técnica utilizando dispositivo de RadioFrequência

RF Irr = Técnica utilizando dispositivo de RadioFrequência com Irrigação

MO = Técnica utilizando dispositivo de MicroOndas

Crio = Técnica utilizando dispositivo de Crioablação

BPA[#] = Técnica com lesão BiAtrial preservando ambas aurículas

RDA^{##} = Técnica com lesão Radial BiAtrial simplificada com Crioablação

* = Técnica por acesso minimamente invasivo

Primeiro Autor	Ano	Grupo / Clínica		Desenho do estudo	Inter-venção	n maze	Con-troles
			País			(n)	(n)
Khargi	2004	Bergmannsheil	Alemanha	SC prospectivo	RFIrr	36	0
Deneke	2002	Bergmannsheil	Alemanha	Estudo Controlado Aleatório	RF	15	15
Pasic	2001	Berlin	Alemanha	SC prospectivo	RF	48	0
Knaut	2002	Dresden U	Alemanha	SC retrospectivo	MO	202	0
Geidel	2003	Hamburg	Alemanha	SC retrospectivo	RF	29	0
Doll	2003	Leipzig	Alemanha	SC retrospectivo	CS+crio	28	0
Mohr,Doll	2002	Leipzig	Alemanha	Estudo Controlado Aleatório minitoracotomia X convencional	RF	234	0
Schuetz	2003	Munich	Alemanha	Estudo Controlado Aleatório	MO	24	19

Primeiro Autor	Ano	Grupo / Clínica		Desenho do estudo	Inter-venção	n maze	Con-troles
			País			(n)	(n)
Starck	2003	Sana Herzchirurgische Klinik	Alemanha	SC retrospectivo	RF	100	0
Khargi	2003	Bergmannsheil e Haga	Alemanha e Holanda	SC retrospectivo	RFirr	65	0
Raman	2003	Victoria	Australia	SC prospectivo	RF	132	0
Thomas	2003	Sidney	Australia	SC retrospectivo	RF	47	0
Fasol	2005	IMC-International Innovative Medical Care Center	Austria	SC retrospectivo	RFirr	10	0
Wellens	2004	Onze-Lieve-Vrouw	Bélgica	SC retrospectivo	RF	30	0
Brick	2001	BSB Sta.Luzia e Cardioclínica	Brasil	SC retrospectivo	MO	27	0
De Lima	2004	IC-UFRGS	Brasil	Estudo Controlado Aleatório	CS+eletrocoag	20	10
Kalil	2002	IC-UFRGS	Brasil	SC prospectivo	CS	15	0
Abreu	2005	InCor-HC/FMUSP	Brasil	Estudo Controlado Aleatório	RFirr	42	28
Vasconcelos	2004	InCor-HC/FMUSP	Brasil	Estudo Controlado Aleatório	CS	15	14
Jatene	1999	InCor-HC/FMUSP	Brasil	SC retrospectivo	CS	20	35
Gregori	1995	Londrina-Paraná	Brasil	SC retrospectivo	CS	20	0
Raanani	2001	Toronto U	Canada	SC retrospectivo	CS	47	47
Guang	2002	Xijing Hospital, 4th Military Medical U	China	SC prospectivo	RF	96	87
Sandoval	1996	Shaio Clinic de Bogotá	Colombia	SC prospectivo	CS	21	0
Hornero	2003	Valencia U	Espanha	SC prospectivo	RF	85	0
Sie	2004	Isala	Holanda	SC retrospectivo	RFirr	200	0
Maessen	2002	Maastricht	Holanda	SC prospectivo	MO	24	0
Jessurun	2003	St Antonius H	Holanda	Estudo Controlado Aleatório	CS	25	10
Jessurun	2000	St Antonius H	Holanda	SC prospectivo	CS	41	0
Doukas	2005	Leicester	Inglaterra	Estudo Controlado Aleatório	RF	96	48
Gaita	2005	Asti-Rozzano	Itália	Estudo Controlado Aleatório	Crio 3 tipos	105	0
Manasse	2003	Humanitas Milan	Itália	SC prospectivo	CS+crio	95	0
Chiappini	2004	Orsola-Malpighi-Bologna U	Itália	SC prospectivo	CS	30	0
Chiappini	2003	Orsola-Malpighi-Bologna U	Itália	SC retrospectivo?	MO	10	0
Chiappini	2003	Orsola-Malpighi-Bologna U	Itália	SC retrospectivo?	RF	40	0
Mantovan	2003	Padova U	Itália	SC prospectivo	RF	103	27
Benussi	2005	S Raffaele-Milan	Itália	SC prospectivo	RF_novel	90	0
Benussi	2002	S Raffaele-Milan	Itália	SC prospectivo	RF (ThermaL&Cob)	132	0
Patwardhan	1997	Seth G.S. e Kem, Mumbai	Índia	SC prospectivo(contr. históricos)	RF	18	26
Kondo	2003	Aomori	Japão	SC retrospectivo	CS+crio	31	0
Sueda	2001	Hiroshima	Japão	SC prospectivo	CS+crio	12	0
Izumoto	2000	Iwate UM	Japão	SC prospectivo	CS	104	0
Bando	2003, 2005	NCC Osaka	Japão	SC prospectivo	CS+crio	185	200
Nakajima	2002	NCC Osaka	Japão	SC pareado retrospectivo	CSK+Crio	220	0
Isobe	2001	NCC Osaka	Japão	Sc histórico retrospectivo	CS MazeIII x BPA [#]	86	0
Isobe	1998	NCC Osaka	Japão	SC prospectivo	CS+crio	30	0
Nitta	1999	Nippon Medical School	Japão	SC retrospectivo	CS MazeIII x RDA ^{##} +crio	23	0

Primeiro Autor	Ano	Grupo / Clínica		Desenho do estudo	Inter-venção	n maze	Con-troles
			País			(n)	(n)
Takami	1999	Nagoya	Japão	SC retrospectivo	CS MazeIII x Maze parcial	50	0
Fukada	1998	Sapporo	Japão	SC retrospectivo	CS+crio	29	0
Lee	2001	Ulsan	Japão	SC retrospectivo	CS+Crio	53	0
Lee	2001	Ulsan	Japão	SC retrospectivo	CS	30	0
Kim	1999	Seoul NC	Korea	SC retrospectivo	CS	75	0
Ninet	2005	Europa e Washingt U	MultiCentro	SC prospectivo	MO	103	0
Zembala	2003	Silesian	Polônia	SC retrospectivo	MO	42	0
Melo	2000	Carnaxide	Portugal	SC Multi-Centro prospectivo	RF	65	0
Albage	2000	Karolinska	Suécia	SC retrospectivo	CS	26	0
Loennerholm	2000	Uppsala	Suécia	SC retrospectivo	CS	49	0
Bauer	2001	Zürich e Kerckhoff	Suíça e Alemanha	SC prospectivo	CS mini-maze	72	0
Ruchat	2002	Lausanne	Suíça	SC prospectivo	RF	40	0
Chen	2005	Sun Yat Sen U	Taiwan	SC retrospectivo	RF	99	0
Chen ^a	2004	Sun Yat Sen U	Taiwan	SC prospectivo	RF+crio	81	0
Chen ^b	2004	Sun Yat Sen U	Taiwan	SC retrospectivo	CS	10	0
Chen	2001	Sun Yat Sen U	Taiwan	SC prospectivo	RF+crio	61	58
Akpinar	2003	Istanbul	Turquia	Estudo Controlado Aleatório ^{portaccess*}	RF	33	34
Guden/Akpinar	2003	Istanbul	Turquia	SC prospectivo BiAtrial X Átrio Esquerdo	RFIrr	105	0
Gillinov	2005 ^a	Cleveland	USA	SC retrospectivo	RF +crio	513	0
Gillinov, McCarthy	2005 ^b	Cleveland	USA	SC retrospectivo	CS+crio	263	0
Wolf	2005	Cleveland	USA	SC prospectivo	RF*video	27	0
Mokadam	2004	Cleveland & Washington U	USA	SC prospectivo	RF	30	0
Williams	2001	Columbia, Colorado e Michigan	USA	SC prospectivo	RF	48	0
Ryan	2004	Dallas	USA	SC retrospectivo	RF	70	0
Millar/Arcidi	2000	LDS	USA	SC retrospectivo	CS	99	0
Gammie	2005	Maryland	USA	SC retrospectivo	CS+crio	38	0
Schaff	2000	Mayo Clinic	USA	SC retrospectivo, revê dados de Handa	CS	221	0
Handa	1999	Mayo Clinic	USA	SC retrospectivo	CS	39	58
Theodoro	1998	Mayo Clinic	USA	SC retrospectivo	CS Direito ^{congênitos}	22	0
Kress	2004	MidWest Heart	USA	SC prospectivo	MO	27	0
Kress	2002	MidWest Heart	USA	SC retrospectivo	RF	23	0
Salzberg	2005	Mount Sinai New York	USA	SC retrospectivo	RF+crio	73	0
Gaynor ^{a1} , Ishii	2004	Washington U	USA	SC prospectivo	CS	240	0
Gaynor ^{a2}	2004	Washington U	USA	SC prospectivo	RF	36	0
Gaynor ^b	2004	Washington U	USA	SC prospectivo	RF	40	0
Damiano	2003	Washington U	USA	SC prospectivo	RF+MO	47	0
Prasad	2003	Washington U	USA	SC retrospectivo	CS Isolada X adjuntiva	198	0
Cox/Damiano	2000	Washington U	USA	SC retrospectivo	CS	346	0

Tabela 31: Desenho dos estudos por tipo de intervenções estudadas:

Legenda: vide Tabela 30.

Primeiro Autor	Ano	Inter-venção	n maze	Con-troles	Idade (anos)	Gen Mascul	FA Crôni-cos	Dura-ção	Diam Atrio Esq	Fração Ejeção VE	Opera Válv Mitral	Subst Válv M mecan	Opera Não Vmitral	Opera FA Sem Outra	Abl Bi al
			(n)	(n)		(%)	(%)	(anos)	(mm)	(%)	(%)	(n)	(%)	(%)	(%)
Albage	2000	CS	26	0	55	73,1	70	6,5	nr	nr	23	0	12	75	100
Bando	2003, 2005	CS+crio	185	200	61	48	85	nr	60	nr	100	185	0	0	99
Bauer	2001	CS _{miniMaze}	72	0	64	51	100	7	62	51	79	nr	21	0	100
Chen ^b	2004	CS	10	0	47	80	100	8	nr	nr	0	na	70	30	100
Chiappini	2004	CS	30	0	60,9	20	100	4,6	56,4	58	96,7	nr	3,3	0	100
Cox/Damiano	2000	CS	346	0	54	72,1	42	9	nr	nr	28,9		15,3	56	100
De Lima	2004	CS+eletrocoag	20	10	50	30	100	1,6	60	64	100	2	0	0	50
Doll	2003	CS+crio	28	0	60	67,9	82	6,8	56	59	46,4	nr	50	3,6	0
Fukada	1998	CS+crio	29	0	59,8	48,3	nr	9	47,1	nr	100	nr	0	0	100
Gaita	2005	Crio 3 tipos	105	0	61	39	100	4	52	nr	93	nr	7	0	0
Gammie	2005	CS+crio	38	0	66	76	79	4	52	nr	47		46	7	100
Gaynor ^{a1} , Ishii	2004	CS	240	0	54,9	71	67	8,2	nr	nr	15	nr	20	65	75
Gillinov, McCarthy	2005 ^b	CS+crio	263	0	62	54	74	4	58	62	100	66	0	0	0
Gregori	1995	CS	20	0	43	30	100	nr	61	nr	100	nr	0	0	100
Handa	1999	CS	39	58	69	67	100	3,7	nr	nr	100		0	0	100
Isobe	2001	CS MazellIXBPA ^a	86	0	60,4	45,2	100	9,3	49,5	nr	92		6	2	100
Isobe	1998	CS+crio	30	0	57,4	52	97	5,1	57,2	nr	100	nr	0	0	100
Izumoto	2000	CS	104	0	59,7	43,3	100	9,9	nr	nr	79		21	0	100
Jatene	1999	CS	20	35	50,5	15	50	2,7	53,5	69	100	0	0	0	100
Jessurun	2003	CS	25	10	64	56	48	nr	nr	nr	100		0	0	100
Jessurun	2000	CS	41	0	49	85,4	90	5	39,6	nr	0	na	0	100	100
Kalil	2002	CS	15	0	54,7	34	100	4,1	56,1	61	100	nr	0	0	100
Kim	1999	CS	75	0	48	33,3	100	5,6	58	52	100	13	0	0	100
Kondo	2003	CS+crio	31	0	59,8	38,7	100	6,4	55,8	nr	93,5		0	6,5	0
Lee	2001	CS	30	0	45	60	100	3,1	58	57	100	nr	0	0	100
Lee	2001	CS+Crio	53	0	48	35,8	100	4,8	62,8	55	66	nr	34	0	100
Loennerholm	2000	CS	49	0	52	79,6	53	8	nr	nr	2		12,4	86	100
Manasse	2003	CS+crio	95	0	61	42,1	98	5,4	65,2	nr	88,4	nr	10,4	1,2	0
Millar/Arcidi	2000	CS	99	0	59,6	54,5	78	8,5	nr	60	62,6		16,2	21	100
Nakajima	2002	CSK+Crio	220	0	60,4	59,1	nr	5,7	56,6	nr	100	122	0	0	50
Nitta	1999	CS III X RIA	23	0	59	65,2	100	nr	52,5	nr	100	nr	0	0	100
Prasad	2003	CS Isolada X adjuntiva	198	0	51,3	72,2	41	7	nr	nr	19,7	7	23,7	57	nr
Raanani	2001	CS	47	47	68	55,3	89	1,4	57,4	51	100	0	0	0	100
Sandoval	1996	CS	21	0	42	38,1	81	3,5	55,5	45,48	71,5	nr	14,3	14	100
Schaff (Handa)	2000 (1999)	CS	221	0	56	63,8	79	5,1	nr	nr	65,6		11,8	23	0
Sueda	2001	CS+crio	12	0	60,4	34	100	8	52,6	61,8	100		0	0	0
Takami	1999	CS III X parcial	50	0	56,14	40	100	nr	52,1	60	92	nr	8	0	60
Theodoro	1998	CS _{congenitos}	18	0	34,9	50	30	nr	14	nr	0		100	0	0
Vasconcelos	2004	CS	15	14	51	34	100	2,4	55,9	66	100		0	0	0
Brick	2001	MO	27	0	36	30	100	nr	nr	nr	100		0	0	93
Chiappini	2003	MO	10	0	61,7	40	100	6,9	56,3	nr	80	nr	20	0	0
Knaut	2002	MO	202	0	68,6	51	100	6,8	52	50,8	61	55	39,2	0	0

Primeiro Autor	Ano	Inter-venção	n maze	Con-troles	Idade (anos)	Gen Mascul	FA Crôni-cos	Dura-ção	Diam Atrio Esq	Fração Ejeção VE	Opera Válv Mitral	Subst Válv M mecan	Opera Não Vmitral	Opera FA_Sem Outra	Abl Bi al
			(n)	(n)		(%)	(%)	(anos)	(mm)	(%)	(%)	(n)	(%)	(%)	(%)
Kress	2004	MO	27	0	nr	nr	nr	nr	nr	nr	100	nr	0	0	0
Maessen	2002	MO	24	0	67,4	nr	88	4,4	54	nr	41,5		58,5	0	0
Ninet	2005	MO	103	0	66,7	57	76	44	51,5	61,3	66,9	32	33,1	0	0
Schuetz	2003	MO	24	19	64,6	50	100	3,8	54,9	62,8	66,7		33,3	0	0
Zembala	2003	MO	42	0	nr	nr	nr	nr	nr	nr	100		0	0	0
Abreu	2005	RFlrr	42	28	55,4	33,4	100	5,5	61,1	62,8	100	4	0	0	100
Akpinar	2003	RF _{portaccess}	33	34	53	65	100	1,7	62,4	55,19	100	nr	0	0	27
Benussi	2002	RF _(Thermal&Cob)	132	0	58,5	48,5	92	3,5	57,2	59	97,7	45	2,3	0	0
Benussi	2005	RF _{novel}	90	0	64	48	82	1,3	54	60	84	32	16	0	0
Chen	2005	RF	99	0	51	46	100	2,6	53,5	61,4	100	46	0	0	100
Chen	2001	RF+crio	61	58	53	49,8	100	3,3	56,4	61,4	100	41	86	0	100
Chen ^a	2004	RF+crio	81	0	51	50	100	4,5	62	61	100	37	0	0	100
Chiappini	2003	RF	40	0	62	20	100	5,2	56	56,8	92,5	nr	7,5	0	100
Damiano	2003	RF+MO	47	0	62	95	40	7,6	nr	50	15	nr	85	0	100
Deneke	2002	RF	15	15	68	30	100	3,1	59,8	64	100	nr	0	0	100
Doukas	2005	RF	96	48	67	63	100	4,75	58	57	100	nr	0	0	0
Fasol	2005	RFlrr	10	0	66,3	50	100	nr	55,4	nr	100	nr	0	0	0
Gaynor ^{a2}	2004	RF	36	0	55	71	42	8,2	nr	nr	15		20	65	100
Gaynor ^b	2004	RF	40	0	62	58	87	6,6	nr	nr	30		22	48	100
Geidel	2003	RF	29	0	73,1	37,9	100	4,5	55,9	59	79,3	4	20,7	0	0
Gillinov	2005 ^a	RF +crio	513	0	67	58	56	3	51	58	69	nr	31	0	21
Guang	2002	RF	96	87	40,6	38,5	100	9,8	62,7	nr	100	65	0	0	100
Guden/Akpinar	2003	RFlrr BiAtrXEsq	105	0	52	65	100	nr	nr	50	85,5		14,5	0	63
Homero	2003	RF	85	0	61	35,2	100	5,8	54,8	nr	91,7		8,2	0	0
Khargi	2004	RFlrr	36	0	68,7	nr	100	5,6	44,9	54	0	na	100	0	58,3
Khargi	2003	RFlrr	65	0	64,8	49,8	77	4,5	52,4	61	100	nr	0	0	100
Kress	2002	RF	23	0	nr	nr	83	3,7	54	nr	100		0	0	0
Mantovan	2003	RF	103	27	62	37,9	80	3,5	56	61	86,4	4	13,6	0	0
Melo	2000	RF	65	0	60	16,9	79	4,9	nr	nr	89,2		7,7	3,1	0
Mohr,Doll	2002	RF	234	0	62,8	61,1	100	7,8	58	53,7	40,6		27,8	32	0
Mokadam	2004	RF	30	0	60,9	70	37	5	nr	nr	30	7	13	57	0
Pasic	2001	RF	48	0	64	41,7	100	7	47	55	79,2		20,8	0	0
Patwardhan	1997	RF+crio _{Coag}	18	26	54	nr	100	5,2	53,4	nr	100	nr	0	0	100
Raman	2003	RF	132	0	66	68,9	75	3	51,3	nr	78,8		21,2	0	100
Ruchat	2002	RF	40	0	65,2	65	100	3,7	59	58	92,5		7,5	0	0
Ryan	2004	RF	70	0		nr	82,8	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr
Salzberg	2005	RF+crio	73	0	64	44	nr	nr	nr	nr	100	nr	0	0	0
Sie	2004	RFlrr	200	0	68	46	100	5,6	50	nr	81		19	0	100
Starck, Hemmer	2003, 2001	RF	100	0	65,7	53	38	nr	51	nr	43	nr	57	0	0
Thomas	2003	RF	47	0	61	nr	100	nr	48,5	nr	43	nr	17	40	100
Wellens	2004	RF	30	0	nr	nr	100	3,4	52	65	100	nr	0	0	0
Williams	2001	RF	48	0	65	nr	100	4,8	60	nr	81,3		18,7	0	16,7
Wolf	2005	RF*video	27	0	57,2	81	18,5	7,5	nr	nr	0	0	0	100	0

Quadro16: Principais variáveis de mensuração de resultados de eficácia e segurança

Resultado relatado	Definição
Restauração do ritmo sinusal	Número de pacientes em ritmo sinusal após a cirurgia, em geral, aos 12 meses (ou último seguimento)
Mortalidade precoce	Número de mortes dentro dos primeiros 30 dias após a cirurgia ou durante esta internação, ou mesmo após, e relacionadas à cirurgia e, em geral, os que ocorreram até o último seguimento
Necessidade de marcapasso	Número de pacientes requerendo marcapasso permanente após a cirurgia
Sangramento pós-operatório	Número de pacientes apresentando complicação de sangramento grave, requerendo atenção ou re-intervenção
Acidente vascular trombo-embólico	Número de pacientes apresentando complicação com acidente vascular cerebral ou outro evento isquêmico transitório grave após o procedimento cirúrgico (em geral, dentro dos primeiros 30 dias)
Necessidade de medicamentos	Número de pacientes requerendo anticoagulantes (exceto aqueles com válvulas mecânicas) ou anti-arrítmicos 6 meses após a cirurgia
Curva de sobrevida atuarial (Kaplan-Meier)	Estimativa de probabilidades condicionais de ocorrência de um evento, sobrevivência ou outro, relativas ao tempo em intervalos, nos quais os dados são observados (<i>censoring</i> , assume o limite do momento da observação, ignora se o paciente morre em algum momento após)

Lista I: Bibliografia dos estudos qualificados

Autores	Título	Publicação
Abreu Filho CAC, Lisboa LAF, Dallan LAO, Spina GS, Grinberg M, Scanavacca M, Sosa E, Ramires JAF, Oliveira SA.	Effectiveness of the Maze Procedure Using Cooled-Tip Radiofrequency Ablation in Patients With Permanent Atrial Fibrillation and Rheumatic Mitral Valve Disease	Circulation. 2005;112[suppl I]:I-20-I-25.
Akpınar B, Guden M, Sagbas E, Sanisoglu I, Ozbek U, Caynak B, Bayindir O.	Combined radiofrequency modified maze and mitral valve procedure through a port access approach: early and mid-term results.	Eur J Cardiothorac Surg 2003;24:223–30.
Albage A, van der Linden J, Lindblom D, Kenneback G, Nygren AT, Svedenhag J, Bengtsson L	The Maze operation for treatment of atrial fibrillation. Early clinical experience in a Scandinavian institution	Scand Cardiovasc J 2000 Oct;34(5)
Arcidi JM, Doty DB, Millar RC	The maze III procedure: LDS Hospital experience	Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surg 2000; 12: 38–43
Bando K, Kobayashi J, Kosakai Y, Hirata M, Sasako Y, Nakatani S, Yagihara T, Kitamura S	Impact of the cox-maze procedure on the outcome of patients with atrial fibrillation and mitral valve disease	J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 124: 575–83
Bando K, Kobayashi J, Hirata M, Satoh T, Niwaya K, Tagusari O, Nakatani S, Yagihara T, Kitamura S	Early and late stroke after mitral valve replacement with a mechanical prosthesis: Risk factor analysis of a 24-year experience	J Thorac Cardiovasc Surg 2003;126:358-64
Bauer EP, Szalay ZA, Brandt RR, Pitschner HF, Bachmann G, Brunner-La Rocca HP, Klövekorn WP	Predictors for atrial transport function after mini-maze operation	Ann Thoracic Surgery 2001;72:1251-1255
Benussi S, Nascimbene S, Calori G, Denti P, MD, Ziskind Z, Kassem S, La Canna G, Pappone C, Alfieri O.	Surgical ablation of atrial fibrillation with a novel bipolar radiofrequency device	J Thorac Cardiovasc Surg 2005;130:491-7
Benussi S, Nascimbene S, Agricola E, Calori G, Calvi S, Caldarola A, Oppizzi M, Casati V, Pappone C, Alfieri O	Surgical ablation of atrial fibrillation using the epicardial radiofrequency approach: mid-term results and risk analysis	Ann Thorac Surg 2002; 74: 1050–6
Brick AV, Seixas T, Portilho C, Peres AK, Vieira Jr.JJ, Melo Neto R, Araújo JM.	Tratamento intra-operatório da fibrilação atrial crônica com ultra-som	Rev Bras Cir Cardiovasc 2001;16(4):337-349.
Chen MC, Guo BF, Chang JP, Chen CJ, Yang CH, Hung WC, Fu M, Yeh KH.	1) Clinical Determinants of Sinus Conversion by Radiofrequency Maze Procedure for Persistent Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Concomitant Mitral Valvular Surgery 2) Atrial Pacemaker Complex Preserved Radiofrequency Maze Procedure Reducing the Incidence of Sick Sinus Syndrome in Patients With Atrial Fibrillation	Am J Cardiol 2005; 96:1553–1557 (CHEST 2005; 128:2571–2575).
Chen ^a MC, Chang JP, Chang HW	Preoperative Atrial Size Predicts the Success of Radiofrequency Maze Procedure for Permanent Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Concomitant Valvular Surgery	Chest 2004;125:2129-2134
Chen ^b MC, McCarthy PM, Lever HM, Smedira NG, Lytle BL.	Effectiveness of Atrial Fibrillation Surgery in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy	Am J Cardiol 2004;93:373–375
Chen MC, Chang JP, Guo BF, Chang HW	Atrial size reduction as a predictor of the success of radiofrequency maze procedure for chronic atrial fibrillation in patients undergoing concomitant valvular surgery	J Cardiovasc Electrophysiol 2001;12:867-874
Chiappini B, Di Bartolomeo R, Marinelli G	The surgical treatment of atrial fibrillation with microwave ablation: preliminary experience and results	Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery 2003; 2: 327–330
Chiappini B, Suarez SM, LoForte A, Arpesella G, Di Bartolomeo R, Marinelli G	Cox/Maze III operation versus radiofrequency ablation for the surgical treatment of atrial fibrillation: a comparative study	Ann Thorac Surg 2004; 77: 87–92
Chiappini B, Suarez SM, LoForte A, Di Bartolomeo, Marinelli G	Surgery for atrial fibrillation using radiofrequency catheter ablation	J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126: 1788–1791
Cox J, Palazzo T, Fitzpatrick S, Suyderhoud JP, DeGroot KW, Pirovic EA, Lou HC, Duvall WZ, Kim YD	Current status of the maze procedure for the treatment of atrial fibrillation	Seminars in Thoracic and Cardiovasc Surg 2000;12(1):15-19
(Cox JL, Schuessler RB, Lappas DG, Boineau JP)	An 8½-year clinical experience with surgery for atrial fibrillation	Ann of Surgery 1996;224(3):267-275
Damiano RJJr, Gaynor SL, Bailey M, Prasad S, Cox JL, Boineau JP, Schuessler RP	The long-term outcome of patients with coronary disease and atrial fibrillation undergoing the Cox maze procedure	J Thorac Cardiovasc Surg 2003;126: 2016-2021
De Lima GG, Kalil RAK, Leiria TLL, Hatem DM, Kruse CL, Abrahao R, Sant'anna JRM, Prates PR, Nesralla IA.	Randomized study of surgery for patients with permanent atrial fibrillation as a result of mitral valve disease	Ann Thorac Surg 2004;77:2089–95.
Deneke T, Khargi K, Grewe PH, Laczkovics A, von Dryander S, Lawo T, Muller KM, Lemke B.	Efficacy of an additional MAZE procedure using cooled-tip radiofrequency ablation in patients with chronic atrial fibrillation and mitral valve disease. A randomized, prospective trial.	Eur Heart J 2002;23:558–66.
Doll N, Kiaii BB, Fabricius AM, Bucerius J, Kornherr P, Krakor R, Gummert JF, Walther Th, Mohr FW	Intraoperative left atrial ablation (for atrial fibrillation) using a new argon cryocatheter; early clinical experience	Ann Thorac Surg 2003; 76: 1771–5
Doukas G, Samani NJ, Alexiou C, Oc M, Chin DT, Stafford PG, Ng LL, Spyt TJ.	Left Atrial Radiofrequency Ablation During Mitral Valve Surgery for Continuous Atrial Fibrillation: A Randomized Controlled Trial	JAMA. 2005;294:2323-2329
Fasol R, Meinhardt J, Binder T	A modified and simplified radiofrequency ablation in patients with mitral valve disease	J Thorac Cardiovasc Surg 2005;129:215-7

Autores	Título	Publicação
Fukada J, Morishita K, Komatsu K, Sato H, Shiiku C, Muraki S, Tsukamoto M, Abe T	Is atrial fibrillation resulting from rheumatic mitral valve disease a proper indication for the Maze procedure?	Ann Thorac Surg 1998; 65: 1566–70
Gaita F, Riccardi R, Caponi D, Shah D, Garberoglio L, Vivalda L, Dulio A, Chiecchio A, Manasse E, Gallotti R, MD	Linear Cryoablation of the Left Atrium Versus Pulmonary Vein Cryoisolation in Patients With Permanent Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Correlation of Electroanatomic Mapping and Long-Term Clinical Results	Circulation. 2005;111:136-142
Gammie JS, Laschinger JC, Brown JM, Poston RS, Pierson III RN, Romar LG, Schwartz KL, Santos MJ, Griffith BP	A Multi-Institutional Experience With the CryoMaze Procedure	Ann Thorac Surg 2005;80:876–80
Gaynor S, Diodato MD, Prasad SM, Ishii Y, Schuessler RB, Bailey MS, Damiano NR, Bloch JB, Moon MR, Damiano RJJr.	A prospective, single-center clinical trial of a modified Cox maze procedure with bipolar radiofrequency ablation	J Thorac Cardiovasc Surg 2004;128(4):535-542.
Gaynor S, Schuessler R, Bailey M, Ishii Y, Boineau JP, Gleva, MJ, Cox JL, Damiano RJ.	Surgical treatment of atrial fibrillation: Predictors of late recurrence.	J Thorac Cardiovasc Surg 2005;129(1):104-111
Geidel S, Lass M, Boczor S, Kuck KH, Ostermeyer J	Surgical treatment of permanent atrial fibrillation during heart valve surgery	Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery 2003; 2: 160–5
Gillinov AM, McCarthy PM, Blackstone EH, Rajeswaran J, Pettersson G, Sabik III JF, Svensson LG, Cosgrove DM, Hill KM, Gonzalez-Stawinski GV, Marrouche N, Natale A	Surgical ablation of atrial fibrillation with bipolar radiofrequency as the primary modality	J Thorac Cardiovasc Surg 2005;129:1322-9
Gillinov AM, Srak J, Blackstone EH, McCarthy PM, Rajeswaran J, Pettersson G, Sabik III JF, Svensson LG, Navia JL, Cosgrove DM, Marrouche N, Natale A	The Cox maze procedure in mitral valve disease: Predictors of recurrent atrial fibrillation	J Thorac Cardiovasc Surg 2005;130:1653-60
Gregori F, Cordeiro CO, Couto WJ, Silva da SS, Equino de WK, Nechar A	Cox Maze Operation without Cryoablation for the Treatment of Chronic Atrial Fibrillation	Ann Thorac Surg 1995; 60: 361–363
Guang Y, Zhen-Jie C, Wei Yong L, Tong L, Ying L	Evaluation of clinical treatment of atrial fibrillation associated with rheumatic mitral valve disease by radiofrequency ablation	European Journ of Cardio-thoracic Surg 2002; 21: 249–54
Guden M, Akpinar B, Caynak B, Turkoglu C, Ozyedek Z, Sanisoglu I, Sagbas E, Aytekin S, Oztekin SD (Guden M, Akpinar B, Sanisoglu I, Sagbas E, Bayindir O)	Left Versus Bi-Atrial Intraoperative Saline-Irrigated Radiofrequency Modified Maze Procedure for Atrial Fibrillation (Intraoperative saline irrigated radiofrequency modified maze procedure for atrial fibrillation)	Cardiac Electrophysiology Review 2003;7:252–258 (Ann Thoracic Surg 2002; 74: S 1301– 6)
Handa N, Schaff H, Morris JJ, Anderson BJ, Kopecky SL, Enriquez-Sarano M.	Outcome of Valve Repair and the Cox Maze Procedure for Mitral Regurgitation and Associated Atrial Fibrillation [Surgery For Acquired Cardiovascular Disease]	J Thorac Cardiovasc Surg 1999;118(4):628-635.
Izumoto H, Kawazoe K, Kitahara H, Kamata J	Operative results after the Cox/maze procedure combined with a mitral valve operation	Annals of Thoracic Surgery 1998; 66, 800–804
Homero F, Rodriguez I, Bueno M, Buendia J, Dalmau M, Canova S, Gil O, García R, Montero JA	Surgical ablation of permanent atrial fibrillation by means of maze radiofrequency: Mid-term results	J Card Surg 2004;19:383-388.
(Ishii Y, Gleva MJ, Gamache MC, Schuessler RB, Boineau JP, Bailey MS, Damiano RJ.)	Atrial Tachyarrhythmias After the Maze Procedure - Incidence and Prognosis	Circulation. 2004;110[suppl II]:II-164–II-168.
Isobe F, Kumano H, Ishikawa T, Sasaki Y, Kinugasa S, Nagamachi K, Kato Y	A new procedure for chronic atrial fibrillation: Bilateral Appendage-Preserving Maze Procedure	Ann Thorac Surg 2001;72:1473-1478.
Isobe F, Kawashima Y.	The outcome and indications of the Cox Maze II procedure for chronic atrial fibrillation with mitral valve disease)	J Thorac Cardiovascular Surg 1998;116:220–7
Izumoto H, Kawazoe K, Eishi K, Kamata J	Medium-term results after the modified Cox Maze procedure combined with other cardiac surgery	Eur J Cardiothoracic Surg 2000; 17: 25–9
Jatene MB, Marcial MB, Tarasoutchi F, Cardoso RA, Pomerantzeff P, Jatene AD	Influence of the maze procedure on the treatment of rheumatic atrial fibrillation -evaluation of rhythm control and clinical outcome in a comparative study	Europ Journ Cardiothoracic Surg 2000; 17: 117–124.
Jessurun ER, Hemel van NM, Defauw JAMT, Stofmeel MAM, Kelder JC, Brutel de la Riviere A, Ernst JMPG	Results of Maze surgery for lone paroxysmal atrial fibrillation	Circulation 2000; 101: 1559–67.
Jessurun ER, van Hemel NM, Defauw JJ, Brutel De La Riviere A, Stofmeel MA, Kelder JC, Kingma JH, Ernst JM	A randomized study of combining maze surgery for atrial fibrillation with mitral valve surgery	J Cardiovasc Surg (Torino) 2003; 44: 9–18.
Kalil RA, Lima GG, Leiria TLL, Abrahao R, Pires LM, Prates PR, Nesralla IA	Simple surgical isolation of pulmonary veins for treating atrial fibrillation in mitral valve disease	Ann Thoracic Surg 2002; 73: 1169–73.
Khargi K, Deneke Th, Lemke B, Laczkovics A	Irrigated radiofrequency Ablation is a safe and effective technique to treat atrial fibrillation	Interactive Cardiovascular and Thoracic surgery 2003; 2: 241–5
Khargi K, Lemke B, Haardt H, Müller KM, Mügge A, Laczkovics A, Deneke T	Concomitant anti-arrhythmic surgery, using irrigated cooled-tip radiofrequency ablation, to treat permanent atrial fibrillation in CABG patients: expansion of the indication?	European Journal of Cardio-thoracic Surgery 25 (2004) 1018–1024
Kim KB, Cho KW, Sohn DW, Ahn H, Ro JR	The Cox-Maze procedure for atrial fibrillation associated with rheumatic mitral valve disease	Annals of Thoracic Surgery 1999; 68, 799–804
Knaul M, Tugtekin SM, Spitzer S, Guliemos V	Combined atrial fibrillation and mitral valve surgery using microwave technology	Semin Thorac Cardiovasc Surg 2002; 14: 226–31
Kondo N, Takahashi K, Minakawa M, Daitoku K	Left atrial maze procedure: a useful addition to other corrective operations	Ann Thorac Surg 2003; 75: 1490–4
Kress DC, Sra J, Krum D, Goel A, Campbell J, Fox J	Radiofrequency ablation of atrial fibrillation during mitral valve surgery	Semin Thorac Cardiovasc Surg 2002; 14: 210–8
Kress DC, Tector AJ, Downey FX, McDonald MM	Off Pump Microwave Ablation of Atrial Fibrillation during Mitral Valve Surgery	Book on-line © 2004 Elsevier doi:10.1053/j.optechstcvs.2004.02.001

Autores	Título	Publicação
Lee JW, Choo SJ, Kim KI, Song JK, Kang DH, Song JM, Song H, Lee SK Song MG	Atrial fibrillation surgery simplified with cryoablation to improve left atrial function	Ann Thorac Surg 2001; 72: 1479-83
Loennerholm S, Blomstroem P, Nilson L, Oxelbark S, Jideus L, Blomstroem-Lundqvist C	Effects of the maze operation on the health -related quality of life in patients with atrial fibrillation	Circulation 2000; 101: 2607-2611
Maessen JG, Nijs JFMA, Smeets JLRM, Vainer J, Mochtar B	Beating -heart surgical treatment of atrial fibrillation with microwave ablation	Ann Thorac Surg 2002; 74: S1307-11
Manasse E, Gaita F, Ghiselli S, Barbone A, Garberoglio L, Citterio E, Ornaghe D, Gallotti R	Cryoablation of the left posterior atrial wall: 5 patients and 3 years of mean follow-up	European Journ Cardio-thorac Surg 2003; 24: 731-40
Mantovan R, Buja G, Bertaglia E, Cesari F, Gerosa G, Valfre C, Stri P,	North-Eastern Italian study on radiofrequency surgical treatment of atrial fibrillation investigators	J Cardiovasc Electrophysiology 2003; 14: 1289-95
(McCarthy P, Gillinov M, Chung M, Cosgrove D)	The Cox-maze procedure: the Cleveland clinic experience	Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surg 2000; 12: 25-27
Melo J, Adragao P, Neves J, Ferreira M, Timoteo A, Santiago T, Ribeiro R, Canada M	Endocardial and epicardial radiofrequency ablation in the treatment of atrial fibrillation with a new intraoperative device	Eur J Cardiothorac Surg 2000; 18: 182-6
Roger C. Millar, MD, Joseph M. Arcidi, Jr, MD, and Peter J. M. Alison	The Maze III Procedure for Atrial Fibrillation: Should the Indications Be Expanded?	Ann Thorac Surg 2000;70:1580-6
Mohr FW, Fabricius A, Falk V, Autschbach R, Doll N, Oppel von U, Diegeler A, Kottkamp H, Hindricks G	Curative treatment of atrial fibrillation with intraoperative radiofrequency ablation: short term and midterm results	J Thorac Cardiovasc Surg 2002;123: 919-27
Mokadam NA, McCarthy PM, Gillinov AM, Ryan WH, Moon MR, Mack MJ, Gaynor SL, Prasad SM, Wickline SA, Bailey MS, Damiano NR, Yosuke Ishii Y, Schuessler RB, Damiano RJ Jr	A Prospective Multicenter Trial of Bipolar Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation: Early Results	Ann Thorac Surg 2004;78:1665-70
Nakajima H, Kobayashi J, Bando K, Niwaya K, Tagusari O, Sasako Y, Nakatani T, Kitamura S	The effect of cryo-maze procedure on early and intermediate term outcome in mitral valve disease: case matched study	Circulation 2002; 106 (12 Suppl): I 46-I 50
Ninet J, Roques X, Seitelberger R, Deville C, Pomar JL, Robin J, Jegaden O, Wellens F, Wolner E, Vedrinne C, Gottardi R, Orrit J, Billes M-A, Hoffmann DA, Cox JL, Champsaur GL	Surgical ablation of atrial fibrillation with off-pump, epicardial, high-intensity focused ultrasound: Results of a multicenter trial	J Thorac Cardiovasc Surg 2005;130:803-9
Nitta T, Ishii Y, Ogasawara H, Sakamoto S, Miyagi Y, Yamada K, Kanno S, Tanaka S	Initial experience with the radial incision approach for atrial fibrillation	Ann Thoracic Surg 1999;68:805-811
Pasic M, Bergs P, Mueller P, Hofmann M, Grauhan O, Kuppe H, Hetzer R	Intraoperative radiofrequency maze ablation for atrial fibrillation: the Berlin modification	Ann Thorac Surg 2001; 72: 1484-91
Patwardhan AM, Dave HH, Tamhane AA, Pandit SP, Dalvi BV, Golam K, Kaul A, Chaukar AP	Intraoperative radiofrequency microbipolar coagulation to replace incisions of maze III procedure for correcting chronic atrial fibrillation in patients with rheumatic valvular disease	Europ Journ Cardio-thoracic Surg 1997;12:627-633
Prasad SM, Maniar HS, Camillo CJ, Schuessler RB, Boineau JP, Sundt III TM, Cox JL, Damiano RJ Jr	The Cox maze III procedure for atrial fibrillation: Long-term efficacy in patients undergoing lone versus concomitant procedure	J Thorac Cardiovasc Surg 2003;126:1822-8
Raanani E, Albage A, David T, Yau TM, Armstrong S	The efficacy of the Cox/Maze procedure combined with mitral valve surgery: a matched-control study	Europ Journ Cardio-thoracic Surg 2001; 19: 438-442
Raman J, Ishikawa S, Storer MM, Power J	Surgical radiofrequency ablation of both atria for atrial fibrillation: results of a multicenter trial	J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126: 1357-66
Ruchat P, Schlaepfer J, Delabays A, Hurni M, Milne J, Von Segesser LK	Left atrial radiofrequency compartmentalization for chronic atrial fibrillation during heart surgery	Thorac Cardiovasc Surg 2002; 50: 155-9
Ryan WH, Prince HB, Wheatley GH 3rd, Herbert MA, Worley CM, Prince SL, Dewey TM, Mack MJ	Experience with various surgical options for the treatment of atrial fibrillation.	Heart Surg Forum. 2004 Jan 1;7(4):E333-6; discussion E336.
(Salzberg SP, Filsoufi F, Anyanwu A, von Harbou K, Gass A, Pinney SP, Carpentier A, Adams DH.)	High-risk mitral valve surgery: perioperative hemodynamic optimization with nesiritide (BNP).	Ann Thorac Surg. 2005;80(2):502-6.
Sandoval N, Velasco VM, Orjuela H, Caicedo V, Santos H, Rosas F, Correa JR, Melgarejo I, Morillo CA.	Concomitant mitral valve or atrial septal defect surgery and the modified Cox-maze procedure.	Am J Cardiol 1996;77:591±596.
Schaff HV, Dearani JA, Daly RC, Orszulak TA, Danielson GK	Cox maze procedure for atrial fibrillation mayo clinic experience	Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surg 2000; 12: 30-37
Schuetz A, Schulze CJ, Sarvanakis KK, Mair H, Plazer H, Kilger E, Reichart B, Wildhirt SM	Surgical treatment of permanent atrial fibrillation using microwave energy ablation: a prospective randomized clinical trial	Eur J Cardiothoracic Surg 2003; 24: 475-80
Sie HT, Beukema WP, Elvan A, Ramdat Misier A	Long term results of irrigated radiofrequency modified maze procedure in 200 patients with concomitant cardiac surgery; six year experience	Ann thoracic surg 2004; 77: 512-7
Starck C, Botha CA, Roser D, Paula J, Rein JG, Hemmer W	Results of a modified left atrial maze procedure as a combined procedure	Thorac Cardiovasc Surg 2003 Jun; 51(3):147-53
Sueda T, Imai K, Ishii O, Orihashi K, Watari M, Okada K	Efficacy of pulmonary vein isolation for the elimination of chronic atrial fibrillation in cardiac valvular surgery	Ann of Thoracic Surgery 2001;71:1189-1193
Takami Y, Yasuura K, Takagi Y, Ohara Y, Watanabe T, Usui A, Masumoto H, Sakai Y, Teranishi K	Partial maze procedure is effective treatment for chronic atrial fibrillation associated with valve disease	J Card Surg 1999;14:103-108
Theodoro DA, Danielson GK, Porter CJ, Warnes CA	Right-sided maze procedure for right atrial arrhythmias in congenital heart disease	Ann of Thoracic Surgery 1998;65:149-154
Thomas L, Boyd A, Thomas SP, Schiller NB	Atrial structural remodeling and restoration of atrial contraction after linear ablation for atrial fibrillation	European Heart Journal 2003;24:1942-1951
Vasconcelos JTM, Scanavacca MI, Sampaio RO, Grinberg M, Sosa EA, Oliveira AS.	Tratamento cirúrgico da fibrilação atrial por isolamento da parede posterior do átrio esquerdo em doentes com valvopatia mitral reumática crônica. Um estudo randomizado com grupo controle	Arquivos brasileiros de cardiologia 2004;83(3):203-210.

Autores	Titulo	Publicação
Wellens F, Casselman F, Geelen P, Brugada P, Van Praet F, De Geest R, Degrieck I, Vanermen H	Combined atrial fibrillation and mitral valve surgery using radiofrequency technology	Semin Thorac Cardiovasc Surg 2002; 14: 219–25
Williams MR, Stewart JR, Bolling SF, Freeman S, Anderson JT, Argenziano M, Smith CR, Oz MC	Surgical treatment of atrial fibrillation using radiofrequency energy	Ann Thorac Surg 2001;71:1939–43
Zembala M, Lenarczyk R, Kalarus Z, Puszczewicz D, Przybylski R, Pacholewicz J	Early and late outcome after microwave ablation for chronic valvular atrial fibrillation	Heart Surg Forum 2003; 6: 403–8

C) Metodologia de análise

Embora a probabilidade de ocorrência de um evento seja uma quantidade teórica, esta probabilidade pode ser estimada pela representação de experiências, desde que as condições do estudo sejam claramente delineadas para serem reproduzíveis. Assim, intuitivamente a taxa empírica de um evento, ou resultado, encontrada em um estudo clínico, nos permite aproximar uma medida, a probabilidade que este evento ocorra, e sua incerteza, nas condições descritas no referido estudo.

A revisão sistemática dos vários estudos mensurando um mesmo tipo de resultado, sob as diversas condições implícitas, locais, instituições, equipes de cirurgia, tipos de pacientes e qualidade dos desenhos destes estudos, pode permitir “ver” a(s) diferença(s) e apreciar suas variações. Assim, o primeiro estudo publicado, ou aquele comportando a maior informação sobre o resultado específico, pode ser considerado a primeira probabilidade de ocorrência do resultado em teste, probabilidade *a priori*, e a informação do segundo estudo poderá testar e ajustar esta probabilidade de ocorrência do resultado, probabilidade *a posteriori*. A sequência dos conhecimentos sobre este resultado específico, gerados nos estudos subsequentes, pode permitir construir uma síntese quantitativa ou meta-análise, no caso de condições relativamente homogêneas. Quanto menor for a variabilidade observada, maior será a informação sobre o resultado específico, e a síntese será mais aproximada da probabilidade efetiva de ocorrência do evento estudado.

Assim, com o auxílio do software FastPro, cada estudo foi introduzido na análise como como um perfil refletindo o número de sucessos alcançados no último seguimento publicado. Isto permitiu estimar as probabilidades e a variabilidade da estimativa para cada estudo.

A análise principal, cenário de base, incluiu os estudos comparativos, nos quais estimou-se a diferença entre as probabilidades de ocorrência do evento estudado entre os pacientes submetidos à cirurgia *maze* e aqueles sem esta intervenção. Também denominada análise por intenção de tratamento, considera a taxa de sucessos relativamente ao total de pacientes incluídos inicialmente em cada braço do estudo.

Em segundo lugar, a análise de sensibilidade do melhor cenário, incluiu o ajuste pelo tamanho da amostra que efetivamente alcançou o último seguimento, *completers*, mensurando o grau de sucessos comparativamente aos pacientes à risco disponíveis no dito mês de seguimento.

Em terceiro lugar foi realizada uma análise de sensibilidade do cenário publicado, onde optamos por considerar cada estudo como braços isolados, descrever as probabilidades hipotéticas, visando conhecer e testar a variabilidade e a heterogeneidade entre os estudos não controlados, que constituem a maioria das informações disponíveis neste momento.

D) Resultados

1º.) Análise principal: Cenário de base, geral, estudos controlados

Entre 1995 e dezembro de 2005, encontramos quinze estudos comparativos, avaliando o total de 799 pacientes e 690 controles, oito dos quais apresentavam desenho com alocação aleatória para os grupos, incluindo: 270 pacientes com *maze* e 178 sem esta intervenção. Além destes, há três séries de casos, prospectivas, que incluíram 384 pacientes com *maze* e 314 sem esta intervenção, bem como três séries de casos, retrospectivas, incluindo 106 pacientes com *maze* e 140 sem *maze*.

Nos estudos comparativos, *maze* sob a técnica de corte e sutura foi estudada em três dos estudos randomizados, uma série prospectiva e três séries de casos em retrospectiva com 351 pacientes e 354 controles. *Maze* com o uso de radiofrequência foi estudada em quatro outros estudos randomizados, uma série prospectiva e três séries de casos em retrospectiva com 385 pacientes e 239 controles. O último estudo randomizado estudou *maze* com o auxílio da técnica com micro-ondas incluindo 24 pacientes e 19 controles.

Dois estudos, dentre os quatro realizados no Brasil, dois randomizados (uma série controlada retrospectiva com *maze* por corte e sutura e um estudo controlado aleatório com radiofrequência), foram realizados no InCor-HC/FMUSP incluindo 57 pacientes e 42 controles, ou seja, 8% dos conhecimentos comparativos publicados no mundo. A primeira série coincidiu com um terceiro estudo publicado no Brasil, ambos publicados em 1995. Este terceiro estudo foi uma série de 20 casos com *maze* por corte e sutura, retrospectiva e sem controle, realizado na Universidade de Londrina. O quarto estudo comparativo brasileiro foi realizado no Instituto de Cardiologia-HCPA/FMUFRGS incluindo 20 pacientes e 10 controles. Os demais estudos comparativos foram publicados por duas equipes da Alemanha, Bergmannsheil e Universidade de Munique, e um de cada nos centros Universidade de Toronto, Canadá; Hospital *Xijing* da 4ª. Universidade *Military Medical* da China; Hospital *St Antonius* da Holanda; Universidade Leicester da Inglaterra; Universidade de Padova da Itália; *Osaka National Cardiovascular Centre* do Japão e *Mayo Clinic* dos Estados Unidos.

A análise do cenário de base com estes conhecimentos está resumida nas Figuras 40 a 45 e tabelas N^o.s 32 a 35, a seguir. Observe que cada nome de estudo citado nas figuras encontra-se codificado conforme legenda citada na Tabela II descrevendo a técnica utilizada, o nome do primeiro autor, o ano de publicação e o tipo de estudo, bem como o número de meses de seguimento no qual a mensuração analisada foi estudada.

A análise de sensibilidade da recuperação do ritmo sinusal em todos os estudos qualificados, mediante perfil de um braço, resume-se conforme apresentado na Figura 40.

As limitações deste resumo serão discutidas na seção final deste Anexo III).

Figura 40. Diferença de Probabilidade de observar pacientes no último seguimento, completers

Completers reflete a mortalidade pós-operatória e indica a capacidade de observar com igual cuidado os pacientes e os controles inclusos no estudo; é, idealmente, uma diferença de probabilidades nula, que aponta para a qualidade da informação publicada. Existe variação maior que $\pm 20\%$ desta qualidade como explícita na Figura 1. entre 4 dos 8 estudos comparativos inclusos utilizando radiofrequência. Isto, no entanto, não afetou o total geral de observações ao final do seguimento de 514 (64%) dentre os 799 casos e 439 (64%) dentre os 690 controles.

Tabela 32. Diferença de probabilidade de observar pacientes completar o seguimento (ver Figura 1.)						Seguimento (n mes)	N Maz e		Pacientes a Risco Última Visita		N Co ntr		Controles a Risco Última Visita		Diferença Probabilidade e Completar		Intervalo com 95% de confiança	
Primeiro Autor	Ano	Grupo/Clinica	País	Des	Interv		(n)	(n)	(%)	(n)	(n)	(%)	(n)	(%)	Base	Erro 1	IC-	IC+
Total					Tot		799	514	64%	690	439	64%			-0,07	0,05	-0,15	0,02
CS					CS		143	151			151				0,01	0,06	-0,12	0,13
RF					RF		356	279			279				-0,11	0,12	-0,34	0,13
Handa	1999	Mayo Clinic	USA	SC retrospect	CS	12	39	26	67%	58	36	62%			0,04	0,10	-0,15	0,23
Jatene	1999	InCor-HC/FMUSP	Brasil	SC retrospect	CS	36	20	19	95%	35	35	100%			0,00	0,07	-0,14	0,13
Raanani	2001	Toronto U	Canada	SC retrospect	CS	26	47	21	45%	47	25	53%			-0,08	0,10	-0,28	0,12
Jessurun	2003	St Antonius H	Holanda	ECA	CS	12	25	25	100%	10	10	100%			0,03	0,07	-0,10	0,15
Vasconcelos	2004	InCor-HC/FMUSP	Brasil	ECA	CS	12	15	14	93%	14	14	100%			-0,06	0,08	-0,22	0,10
Bando	2005	NCC Osaka	Japão	SC prospect	CS+crio	96	163	25	15%	200	26	13%			0,02	0,04	-0,05	0,10
deLima	2004	IC-UFRGS	Brasil	ECA	CS+eletrocoag	10	20	13	65%	10	5	50%			0,14	0,18	-0,21	0,48
Schuetz	2003	Munich	Alemanha	ECA	MO	12	24	15	63%	19	9	47%			0,15	0,14	-0,14	0,42
Guang	2002	Xijing Hospital, 4th Military Medical U	China	SC prospect	RF	36	96	96	100%	87	87	100%			-0,13	0,09	-0,02	0,02
Deneke	2002	Bergmannsheil	Alemanha	ECA	RF	12	15	11	73%	15	14	93%			-0,19	0,13	-0,43	0,08
Mantovan	2003	Padova U	Itália	SC prospect	RF	12	103	102	99%	27	27	100%			0,00	0,03	-0,05	0,06
Doukas	2005	Leicester	Inglaterra	ECA	RF	12	96	45	47%	48	44	93%			-0,44	0,06	-0,56	-0,31
Chen	2001	Chang Gung Memorial Hospital	China	SC retrospect	RF	16	61	30	49%	58	54	93%			-0,48	0,07	-0,61	-0,33
Abreu	2005	InCor-HC/FMUSP	Brasil	ECA	RF Irr	12	42	41	98%	28	26	93%			0,05	0,06	-0,06	0,16
Akpinar	2003	Istanbul	Turquia	ECA	RF portacc ess	10	33	31	94%	34	26	77%			0,16	0,09	-0,02	0,33

CS Profiles test for homogeneity com Bando 2003: Chi-square = 2.4633, d.f. = 6, p = 0.8725
 CS Profiles test for homogeneity com Bando 2005: Chi-square = 23.051, d.f. = 6, p = 0.0007797
 RF Profiles test for homogeneity só ECAs: Chi-square = 36.585, d.f. = 3, p = 0.0000005487
 RF Profiles test for homogeneity: Chi-square = 92.167, d.f. = 6, p = 0
 Total Profiles test for homogeneity: Chi-square = 92.265, d.f. = 14, p = 0

Figura 41. Diferença na probabilidade de restaurar ritmo sinusal ao término do seguimento

Ritmo sinusal observado sobre os pacientes que iniciaram o estudo, *intention to treat*

Ritmo sinusal em pacientes efetivamente observados, *completers*

Tabela 33. Diferença na probabilidade de restaurar ritmo sinusal				n maze	Observ última visita	Ritmo Sinusal Ablação	Con-roles	Observ última visita	Ritmo Sinusal Contro-les	Diferença na probabilidade de restaurar ritmo sinusal BASE=Casos – controles Análise 1) <i>Intention to treat</i> , e Análise 2) <i>Completers</i>						
Autor	Ano	Inter-venção	Seguim (n mes)	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	P Base	Erro1	IC-95%	IC+95%	P Compl	IC-95%	IC+95%
Jatene	1999	CS	36	20	19	18	35	35	8	0,65	0,10	0,43	0,82	0,68	0,47	0,84
Handa	1999	CS	12	39	26	21	58	36	18	0,28	0,09	0,10	0,45	0,30	0,07	0,50
Raanani	2001	CS	26	47	21	16	47	25	9	0,40	0,09	0,20	0,56	0,39	0,12	0,62
Jessurun	2003	CS	12	25	25	22	10	10	2	0,65	0,14	0,33	0,86	0,65	0,33	0,86
Vasconcelos	2004	CS	12	15	14	11	14	14	7	0,22	0,17	-0,12	0,53	0,27	-0,07	0,57
deLima	2004	CS+ eletrocoag	10	20	13	11	10	5	2	0,33	0,16	-0,01	0,62	0,42	-0,04	0,77
Bando	2003,5	CS+ crío	6 (96)	185	(25)	132(18)	200	(26)	52(7)	0,58	0,04	0,49	0,66	0,17	-0,09	0,41
Schuetz	2003	MO	12	24	15	12	19	9	3	0,33	0,13	0,06	0,56	0,44	0,06	0,74
Chen	2001	RF	3	61	30	27	58	54	6	0,64	0,07	0,49	0,76	0,78	0,61	0,89
Guang	2002	RF	36	96	96	74	87	87	22	0,52	0,06	0,38	0,63	0,52	0,38	0,63
Deneke	2002	RF	12	15	11	7	15	14	3	0,38	0,16	0,05	0,66	0,40	0,03	0,70
Akpinar	2003	RF _{portaccess}	10	33	31	29	34	26	2	0,80	0,07	0,64	0,91	0,84	0,66	0,94
Mantovan	2003	RF	12	103	102	83	27	27	3	0,68	0,07	0,52	0,81	0,69	0,53	0,81
Doukas	2005	RF	12	96	45	20	48	44	2	0,16	0,05	0,06	0,26	0,39	0,23	0,54
Abreu	2005	RFirr	12	42	41	33	28	26	7	0,53	0,10	0,31	0,70	0,53	0,30	0,71

It CS Profiles test for homogeneity: Chi-square = 18.902, d.f. = 7, p = 0.008499

It RF Profiles test for homogeneity: Chi-square = 66.314, d.f. = 7, p = 0

vs. Compl.Chi-square = 18.073, d.f. = 6, p = 0.006052

vs. Compl.Chi-square = 21.661, d.f. = 6, p = 0.001395

Observe-se o aumento da incerteza refletida no aumento do intervalo com 95% de confiança ao redor das estimativas de recuperação do ritmo sinusal na análise dos *completers* versus *intention to treat*, na Figura 41 e Tabela 33. convertendo mais uma destas estimativas em diferenças não significativas. Isto também se reflete no teste χ^2 para verificar a homogeneidade dos dados entre o grupo dos 15 estudos (Chi-square = 50.16, d.f. = 14, p = 0.000005745 versus Chi-square = 92.27, d.f. = 14, p = 0, respectivamente), não chegando, porém, a influenciar a estimativa de diferença de probabilidade de recuperar o ritmo sinusal: 0,50 versus 0,48, ambas com intervalo com 95% de confiança entre 0,39 a 0,57 (sob distribuição beta (-1,1) e valor alpha = 164.79, beta = 193.31). Intervalo este que também compreende quaisquer das estimativas dos subgrupos, seja só entre os estudos da técnica de corte e sutura, só da técnica com

utilização de radiofrequência ou da análise restrita aos estudos com alocação aleatória de pacientes, favorecendo o uso da cirurgia *maze*, pela qual 39% a 57% dos paciente recuperariam o ritmo sinusal, conforme evidenciado na parte inferior da Figura 41.

Figura 42. Diferença de probabilidade de Mortalidade total [seguimento]

Enquanto o agregado de estudos utilizando a técnica de corte e sutura reduziu significativamente em 5% mortalidade *versus* nos estudos randomizados, onde não se observava diferença com os controles, o *pool* dos estudos com radiofrequência mantém a tendência de mortalidade similar entre os grupos. Agregando-se todos os quinze estudos, a tendência de mortalidade é igualmente similar entre os grupos tratados e controles.

Tabela 34. Diferença na probabilidade de mortalidade total durante o seguimento

Autor	Ano	NYHA III ou IV pré-op	Operação cardíaca anterior	Intervenção	Seguim (n mes)	n maze (n)	Óbitos Ablação (n)	Con- troles (n)	Óbitos Controles (n)	Diferença na probabilidade BASE=Casos – controles Análise por <i>Intention to treat</i>			
		% ou (média)	(%)							P Base	Erro1	IC-95%	IC+95%
					Total	821	19	690	33	-0,02	0,01	-0,04	0,005
					CS	351	5	374	20	-0,05	0,02	-0,08	-0,01
					RF	446	13	297	12	-0,01	0,02	-0,01	0,03
Vasconcelos	2004	nr	nr	CS	12	15	1	14	0	0,06	0,08	-0,10	0,22
Jessurun	2003	nr	0	CS	12	25	0	10	0	-0,03	0,07	-0,15	0,10
Raanani	2001	nr	nr	CS	26	47	2	47	1	-0,10	0,06	-0,22	0,02
Handa	1999	(2,8)	6	CS	12	39	0	58	0	0,01	0,06	-0,10	0,12
Jatene	1999	(2,5)	nr	CS	36	20	1	35	2	0,04	0,10	-0,15	0,23
Bando	2003,5	41	nr	CS+ crio	96	185	0	200	17	-0,07	0,02	-0,12	-0,03
deLima	2004	70	0	CS+ eletrocoag	10	20	1	10	0	0,03	0,08	-0,13	0,18
Schuetz	2003	nr	nr	MO	12	24	1	19	1	-0,02	0,07	-0,16	0,13
Doukas	2005	(2,5)	0	RF	12	96	3	48	4	-0,06	0,04	-0,14	0,03
Mantovan	2003	67,3	24	RF	12	103	3	27	2	-0,06	0,06	-0,16	0,05
Guang	2002	100	15	RF	36	96	0	87	0	0,00	0,01	-0,02	0,02
Deneke	2002	nr	nr	RF	12	15	2	15	1	0,19	0,13	-0,08	0,43
Chen	2001	nr	nr	RF	3	61	3	58	4	-0,02	0,04	-0,11	0,07
Akpinar	2003	(2,81)	nr	RF _{portaccess}	10	33	1	34	1	0,00	0,05	-0,09	0,10
Abreu	2005	100	16,6	RF _{irr}	12	42	1	28	0	0,02	0,04	-0,05	0,09

CS Profiles test for homogeneity: Chi-square = 8.3331, d.f. = 6, p = 0.2147

RF Profiles test for homogeneity: Chi-square = 4.8282, d.f. = 6, p = 0.5660

Todos Profiles test for homogeneity: Chi-square = 17.508, d.f. = 14, p = 0.2301

Figura 43. Diferença de probabilidade de ocorrência de sangramento peri-operatório post maze

O agregado de estudos utilizando a técnica de corte e sutura aumentou significativamente, em média, de 4% mais sangramento *versus* uma estimativa de -3% nos estudos randomizados, diferença não significativa com os controles. O *pool* dos estudos com radiofrequência mantém a mesma tendência de sangramento entre os grupos. Agregando-se todos os quinze estudos, a tendência de sangramentos é igualmente similar entre os grupos tratados e controles.

Tabela 35. Diferença na probabilidade de ocorrência de sangramento peri-operatório post maze

Autor	Ano	Desenho do estudo	NYHA III ou IV pré-op (% ou média)	Operação cardíaca anterior (%)	Intervenção	Seguim (n mes)	n maze (n)	Sangram Ablação (n)	Con- troles (n)	Sangram Controles (n)	Diferença na probabilidade BASE=Casos – controles Análise por <i>Intention to treat</i>			
											P Base	Erro1	IC-95%	IC+95%
						Total	725	32	642	18	0,01	0,01	-0,01	0,03
						CS	351	25	374	11	0,04	0,02	0,00	0,07
						RF	350	6	249	7	-0,01	0,02	-0,05	0,02
Vasconcelos	2004	ECA	nr	nr	CS	12	15	5	14	6	-0,09	0,17	-0,41	0,24
Jessurun	2003	ECA	nr	0	CS	12	25	0	10	0	-0,03	0,07	-0,15	0,10
deLima	2004	ECA	70	0	CS+ eletrocoag	10	20	2	10	1	-0,02	0,12	-0,25	0,22
Bando	2003,5	SC prospect	41	nr	CS+ crio	96	185	5	200	0	0,03	0,01	0,00	0,05
Raanani	2001	SC retrospect	nr	nr	CS	26	47	3	47	0	0,06	0,04	-0,02	0,14
Handa	1999	SC retrospect	'(2,8)	6	CS	12	39	6	58	4	0,09	0,07	-0,05	0,22
Jatene	1999	SC retrospect	'(2,5)	nr	CS	36	20	4	35	0	0,20	0,09	0,02	0,37
Schuetz	2003	ECA	nr	nr	MO	12	24	1	19	0	0,04	0,06	-0,08	0,15
Abreu	2005	ECA	100	16,6	RF Irr	12	42	0	28	1	-0,04	0,04	-0,13	0,05
Akpinar	2003	ECA	'(2,81)	nr	RF portaccess	10	33	2	34	3	-0,03	0,07	-0,16	0,10
Deneke	2002	ECA	nr	nr	RF	12	15	2	15	0	0,13	0,10	-0,07	0,31
Mantovan	2003	SC prospect	67,3	24	RF	12	103	0	27	2	-0,08	0,05	-0,19	0,02
Guang	2002	SC prospect	100	15	RF	36	96	2	87	1	-0,02	0,03	-0,07	0,04
Chen	2001	SC retrospect	nr	nr	RF	3	61	0	58	0	0,00	0,02	-0,03	0,03

CS Profiles test for homogeneity: Chi-square = 6.5179, d.f. = 6, p = 0.3677

RF Profiles test for homogeneity: Chi-square = 4.7694, d.f. = 5, p = 0.4447

Todos Profiles test for homogeneity: Chi-square = 16.962, d.f. = 13, p = 0.2010

Figura 44. Eficácia em diminuir a ocorrência de acidentes vasculares cerebrais ou evento embólico transitório no período peri-operatório

Um dos principais objetivos desta intervenção é prevenir a ocorrência de eventos trombo-embólicos. O agregado dos estudos com a técnica de corte e sutura reforça a evidência que *maze* efetivamente pode prevenir a ocorrência de eventos em 4% a 14% nos pacientes tratados, o que não ficava evidenciado apenas no sub-grupo dos estudos randomizados. O agregado dos estudos com radiofrequência, no entanto, não demonstra diferença na prevenção da ocorrência de eventos trombo-embólicos comparativamente aos controles. Agregando-se todos os estudos, igualmente não se observa diferença na prevenção da ocorrência de eventos trombo-embólicos comparativamente aos controles.

Figura 45. Diferença de Probabilidade de requerer marcapasso

Embora quatro dos estudos utilizando a técnica de corte e sutura apontem para a tendência de utilizar mais marcapassos nos pacientes tratados, apenas a série retrospectiva japonesa aumentou esta tendência significativamente, em média, de 5% mais implantes de marcapasso. Isto contrasta com a estimativa de -2% no *pool* dos estudos randomizados, diferença não significativa com os controles, evidenciando o quanto estes pacientes diferem dos demais estudados [Bando et al., 2003 e 2005, também relatam implante de válvulas mecânicas em todos os pacientes]. Por isto, o regupamento dos estudos com esta técnica resultou em uma estimativa igualmente significativa de 3% mais marcapassos implantados nos casos tratados. Retirando-se este estudo, a análise resulta no mesmo valor que a estimativa obtida apenas com os estudos randomizados. O *pool* dos estudos com radiofrequência mantém a mesma tendência de utilização de marcapassos entre os grupos. Agregando-se todos os quinze estudos, a tendência de haver requerimento de marcapassos permanece similar entre os grupos tratados e controles.

2º.) Análise de sensibilidade: Cenário com todos estudos, probabilidade posterior de ocorrência de evento em cada grupo / braço de pacientes estudados

Efetividade em restaurar o ritmo sinusal observada na análise como um braço incluindo as séries de casos sem controle

Figura 46. Probabilidade de restaurar ritmo sinusal nos controles

Figura 47. Probabilidade de restaurar ritmo sinusal nos pacientes com intervenção utilizando micro-ondas

Para a verificação e o estudo da variabilidade dos dados publicados, calculou-se a diferença de probabilidade de restaurar o ritmo sinusal utilizando cada conjunto de dados como um braço isolado, mantendo-se a técnica de meta-análise sob o modelo hierárquico Bayesiano.

Entre os 632 controles, 374, 19 e 374, operados apenas com correção do problema da valva mitral subjacente e utilizados como comparadores nos estudos com técnica de corte e sutura, intervenções com micro-ondas e radiofrequência, respectivamente, estimou-se uma probabilidade de $0,24 \pm (\text{intervalo de } 0,17 \text{ a } 0,31 \text{ com } 95\% \text{ de confiança})$; teste de homogeneidade $Chi-square = 54,923$, com 14 graus de liberdade e $p = 0.0000008924$). Isto representa que entre 17% até 31% dos pacientes recuperaram ritmo sinusal após sua cirurgia valvar, sem outras intervenções.

Avaliando os 459 pacientes, em um estudo randomizado, três séries prospectivas e quatro séries de casos em retrospectiva, nos quais houve intervenções com micro-ondas para a correção da fibrilação atrial além da correção do problema da valvar, congênito ou arterial coronariano concomitante, observou-se a probabilidade de $0,60 \pm 0,06$ (intervalo de 0,48 a 0,72 com 95% de confiança; teste de homogeneidade $Chi-square = 66,333$, com 7 graus de liberdade e $p = 0$). Ou seja, segundo estes dados, entre 48% até 72% dos pacientes tratados com intervenções adicionais utilizando micro-ondas recuperaram ritmo sinusal.

Figura 48. Efetividade em restaurar o ritmo sinusal observada na análise como um braço, Probabilidade de restaurar ritmo sinusal nos pacientes com intervenção utilizando radio-freqüência

Agregando-se as 32 séries de casos sem controles, 17 prospectivas e 15 retrospectivas, aos 7 estudos comparativos, um total de 3.029 foram estudados com tratamento cirúrgico *maze* por corte e sutura para a correção da fibrilação atrial além da correção do problema da valvar, congênito ou arterial coronariano subjacente. A probabilidade resultante foi de $0,71 \pm 0,02$ (intervalo de 0,66 a 0,76 com 95% de confiança; teste de homogeneidade *Chi-square* = 406,71, com 37 graus de liberdade e $p = 0$). Isto representa que entre 66% até 76% dos pacientes recuperaram ritmo sinusal após as intervenções *maze* e cirurgia para correção do problema estrutural subjacente.

No caso do uso de técnica com auxílio de radiofrequência, um total de 3.039 pacientes foram estudados, descritos no 8 estudos comparativos e 28 séries de casos, 12 prospectivas e 16 retrospectivas. A estimativa da probabilidade, com um braço, de recuperar o ritmo sinusal no agregado foi de $0,58 \pm 0,03$ (intervalo de 0,51 a 0,65 com 95% de confiança; teste de homogeneidade *Chi-square* = 673,43, com 35 graus de liberdade e $p = 0$). Isto representa que entre 51% até 65% dos pacientes recuperaram ritmo sinusal após as intervenções *maze* e cirurgia para correção do problema estrutural subjacente.

Apesar da variabilidade distinta entre as três técnicas de *maze*, observa-se que os intervalos de confiança se sobrepõem denotando diferença não significativa entre a probabilidade de restaurar o ritmo sinusal. Comparativamente aos controles, esta análise reforça a diferença de probabilidades de cerca de entre 39% e 57% mais pacientes recuperar o ritmo sinusal estimada com o cenário de base, onde apenas os estudos comparativos são considerados.

Figura 49. Efetividade em reduzir a dependência de medicamentos antiarrítmicos

Probabilidade de ainda necessitar medicamentos antiarrítmicos no último seguimento nas séries de casos *maze* com a técnica de corte e sutura, micro-ondas e radiofrequência

Ao examinar os 7 estudos comparativos e as 36 séries de casos como um braço (ver Tabela 8, a seguir) sob a técnica de meta-análise hierárquica Bayesiana, a probabilidade evidenciada no último seguimento foi em média de $0,23 \pm 0,02$ (intervalo de 0,18 a 0,27 com 95% de confiança; teste de homogeneidade *Chi-square* = 356.61, d.f. = 42, $p = 0$; estimativas incluindo 592 pacientes requerendo antiarrítmicos dentre 3387 *maze*) comparativamente a $0,74 \pm 0,05$ nos controles dos estudos comparativos (intervalo de 0,63 a 0,81 com 95% de confiança; teste de homogeneidade *Chi-square* = 13.259, d.f. = 6, $p = 0.03910$; considerando 198 pacientes requerendo antiarrítmicos dentre 311 controles). Embora com este número reduzido de controles, as estimativas parecem robustas, pois ao analisar os sub-grupos por tipo de estudo ou assumindo uma

probabilidade a priori, como chance simples de $0,50 \pm 0,05$, não houve modificação significativa nos resultados da média da análise, modificando-se apenas a variabilidade em torno das estimativas (ver parte inferior da figura 49 e a 50 que segue, dos controles).

Isto significa que entre 60 a 80% dos controles, apresentados nos estudos comparativos, necessitaram medicamentos antiarrítmicos. A efetividade das intervenções *maze* seria, então, estimada reduzir entre 30% até 60% a necessidade de utilização de medicamentos antiarrítmicos nos pacientes tratados, considerando a variabilidade e que em apenas a metade dos estudos houve publicação desta variável.

Figura 50. Probabilidade de necessidade de medicamentos antiarrítmicos nos controles apenas com cirurgia valvar.

Além disto, na Tabela 8 que segue, se pode observar o panorama das lacunas nestas publicações, o que nos conduz à discussão sobre as limitações nestas estimativas, como segue.

Tabela 36. Uso de medicamentos antiarrítmicos e anticoagulantes						NYHA III ou IV							Meds			Rit mo Si nu sal (n)	Meds	
1º. Autor	Ano	Grupo	País	Desenho	Técnica	pré-op % ou (média)	Operação cardíaca anterior (%)	Seguimento (n meses)	MA-Z E (n)	Com pl(%)		Ritmo Sinu- sal (n)	(n AntiCoags)	(n AntiArritmico)	CON- TROL- ES		(n AntiCoags)	(n AntiArritmico)
Jessurun	2003	St Antonius H	Holanda	ECA	CS	nr	0	12	25	100%	25	22	nr	13	10	2	nr	9
De Lima	2004	IC-UFRGS	Brasil	ECA	CS+elet rocoag	70	0	10	20	65%	Risco (n)	11	6	6	10	2	10	5
Gaita	2005	Asti-Rozzano	Itália	ECA	Crio 3 tipos	(2,7)	nr	3	105	49%	51	31	nr	23	0			
Manasse	2003	Humanitas Milan	Itália	SC prospect	CS+crio	67,3	24	36	95	91%	86	70	18	19	0			
Jessurun	2000	St Antonius H	Holanda	SC prospect	CS	nr	0	24	41	66%	27	23	nr	6	0			
Kalil	2002	IC-UFRGS	Brasil	SC prospect	CS	70,3	0	12	15	100%	15	13		6	0			
Gaynor ^{a1} , Ishii	2004	Washington U	USA	SC prospect	CS	9	nr	6	240	93%	223	205	45	43	0			
Chiappini	2004	Orsola-Malpighi-Bologna U	Itália	SC prospect	CS	88	nr	6	30	93%	28	19	12	10	0			
Sandoval	1996	Shaio-Bogotá	Colombia	SC prospect	CS	62	nr	6	21	95%	20	18	6	2	0			
Gillinov, McCarthy	2005 ^b	Cleveland InCor-HC/FMUSP	USA	SC retrosp	CS+crio	25	15	36	263	94%	247	198	11 1	25	0			
Jatene	1999		Brasil	SC retrosp	CS	100	0	36	20	95%	19	18	7	9	35	8	27	26
Raanani	2001	Toronto U	Canada	SC retrosp	CS	87	8,6	26	47	96%	45	38	17	18	47	9	32	39
Prasad	2003	Washington U	USA	SC retrosp	CS loneXa djunct	nr	nr	24	198	93%	184	171	30	35	0			
Chen ^b	2004	Sun Yat Sen U	Taiwan	SC retrosp	CS	nr	40	15	10	90%	9	7	nr	2	0			
Gammie	2005	Maryland	USA	SC retrosp	CS+crio	nr	nr	12	38	50%	19	17	5	5	0			
Kim	1999	Seoul NC	Korea	SC retrosp	CS	nr	19	12	75	97%	73	66	20	6	0			
Gregori	1995	Londrina-Paraná	Brasil	SC retrosp	CS	100	15	10	20	100%	20	15	nr	2	0			
Theodoro	1998	Mavo Clinic	USA	SC retrosp	CScongen	nr	44,4	9	18	100%	18	15	nr	10	0			

E) Discussão e Limitações

As análises, de base e de sensibilidade, citadas acima estimaram probabilidades de ocorrência de eventos relevantes para uma visão panorâmica da literatura publicada sobre ablação *maze* para a correção da fibrilação atrial, entre 1995 e dezembro de 2005. As informações, para a maioria dos pacientes tratados com estas intervenções, se encontram relatadas em estudos pequenos e não controlados. As tabelas mostram explicitamente que variáveis importantes, como a gravidade dos casos, elencadas como operações anteriores e classificação de risco segundo escores *New York*, estão incompletas na literatura, impossibilitando a estratificação por estes parâmetros. Outras variáveis estão codificadas *nr*, não relatadas, nas tabelas a fim de transparecer a qualidade da publicação. Desta forma, estudos apresentando informação relevante em uma ou diversas variáveis foram qualificados para a análise com o conteúdo apresentado, evitando excluir pacientes tratados. O tipo de lesão realizada para o tratamento também variou entre os estudos, mas não isto afetou de maneira significativa o nível de heterogeneidade entre os estudos (ver teste de homogeneidade sob cada figura com agregação de estudos). Uma outra meta-análise (Reston, 2005, restrita aos seis primeiros estudos comparativos), analisou estes tipos de lesão separadamente e não encontrou diferenças significativas. Reston, 2005, utilizou duas outras medidas de efeito: h de Cohen, uma transformação *arcsin* de diferenças entre proporções, e as razões entre os logaritmos das chances de eventos, chegando às mesmas conclusões que o presente estudo apresentado no cenário de base. Embora as técnicas de estatística para meta-análise também agreguem e aumentem toda a heterogeneidade presente nas publicações, as estimativas de diferenças de probabilidade e probabilidade de ocorrência de eventos são mais próximas ao entendimento habitual do leitor, permitindo uma leitura mais crítica das análises. As lacunas reforçam a conclusão de que o conhecimento sobre esta tecnologia está incompleto. Sobretudo na última década, por estímulo da indústria, os vários grupos capacitados vêm publicando dezenas de pequenos estudos com as mesmas lacunas. Claramente, existe o requerimento de seguimento, a mais longo prazo, em estudos comparativos padronizados para avaliar probabilidade de recidivas e outros aspectos de segurança. Considerando que a tecnologia se encontra em evolução, é um alvo móvel que requer maior estruturação de relato de casos e controles.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Okunad AA, Murthy VN. Technology as a 'major driver' of health care costs: a cointegration analysis of the Newhouse conjecture. *J Health Econ.* 2002;21(1):147-59.
- ² Callahan D. The technology trap. Our American love for medical gadgetry blinds us to its hidden costs. *Health Prog.* 2002 Jan-Feb;83(1):44-6.
- ³ Simanis JG, Coleman JR. Health Care Expenditures in Nine Industrialized Countries, 1960-1976. *Social Security Bulletin.* 1980;43(3):10.
- ⁴ Ministério da Saúde, DATASUS. *Despesas com Ações e Serviços Públicos de Saúde financiada por recursos próprios - 2000 a 2002, em R\$ milhões correntes e % do PIB, por esfera de governo.* [26/4/2004] Disponível no site da Internet www.datasus.gov.br.
- ⁵ Albuquerque EM, Cassiolato JE. *As especificidades do sistema de inovação do setor saúde: uma resenha da literatura como introdução a uma discussão sobre o caso brasileiro.* Belo Horizonte: Federação de Sociedades de Biologia Experimental, FESBE; 2000. (Estudos FESBE, 1).
- ⁶ Rosenberg, N. *Perspectives on technology.* Cambridge: Cambridge University; 1976.
- ⁷ Organisation for Economic Co-Operation and Development. Economic Aspects of Biotechnologies Related to Human Health. In: *Part II: Biotechnology, Medical Innovation and the Economy: The Key Relationships.* Paris, France: Organisation for Economic Co-operation and Development; 1998.
- ⁸ Roberge FA, Groupe Interuniversitaire de prospective québécoise. Les soins de santé au Québec: perception du présent et contribution anticipée de la science et technologie. In: *Prospective Technologique du Québec à l'horizon 1995.* Office de Planification et de Développement du Québec. Québec: Imprimerie Officielle du Québec; 1976.
- ⁹ Congress of the United States of America. Office for Health Technology Assessment. *Assessing the efficacy and safety of medical Technologies.* Publication N°. OTA-H-75. Washington, DC: Government Printing Office; 1978.
- ¹⁰ Fineberg HV, Hiatt HH. Evaluation of medical practices – the case for technology assessment. *NEJM.* 1979;301:1086-1091.
- ¹¹ Banta HD, Behney CJ, Willens JS. *Toward rational technology in medicine.* New York: Springer Publishing; 1981.
- ¹² Committee for Evaluating Medical Technologies in Clinical Use. Division of Health Sciences Policy. Division of Health Promotion and Disease Prevention. Institute of Medicine. *Assessing medical Technologies.* Washington, DC: National Academy Press; 1985.
- ¹³ National Academy of Sciences. Committee on Technology and Health Care, Assembly of Engineering. *Medical technology and the health care system: A study of the diffusion of equipment-embodied technology.* Washington, DC: National Research Council and Institute of Medicine; 1979.
- ¹⁴ Congresso Nacional do Brasil. Lei nº 9782, de 26 de janeiro de 1999. D.O.U. - *Diário Oficial da União.* Brasília: Poder Executivo, de 27 de janeiro de 1999.
- ¹⁵ Rosenthal G. Anticipating the costs and benefits of new technology. In: *Medical Technology: the culprit behind health care costs?* Washington, DC: U.S. Printing Office; 1977.

-
- ¹⁶ National Academy of Sciences. Committee on Technology and Health Care, Assembly of Engineering. *Medical technology and the health care system: A study of the diffusion of equipment-embodied technology*. Washington, DC: National Research Council and Institute of Medicine; 1979.
- ¹⁷ Feeny D. New health technologies: their effect on health and the cost of health care. In: *Health care technology: effectiveness, efficiency and the public policy*. Washington, DC: Institute for Research and Public Policy; 1986:5-24.
- ¹⁸ Battista R, Commission d'Enquête sur les Services de Santé et les Services Sociaux. La dynamique de l'innovation et de la diffusion des technologies dans le domaine de la santé. In: *Le développement de la technologie*. Québec: Les Publications du Québec. Gouvernement du Québec; 1987:1-57.
- ¹⁹ McGregor M. *Conseil d'Évaluation de technologies de la Santé*. Québec: Gouvernement du Québec. Personnel communication; 1989.
- ²⁰ Jönsson E. Development of health technology assessment in Europe. *Int J Technol Assess Health Care*. 2002;18(2):171-183.
- ²¹ Meyers, S. Technology: Vying for Dollars. *Health Forum, Hospitals & Health Networks*. 2004;78(7):18.
- ²² Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil. Resolução RDC nº 56, de 06 de abril de 2001. D.O.U. - *Diário Oficial da União*. Brasília: Poder Executivo, de 10 de abril de 2001.
- ²³ Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil. Resolução - Resolução RDC nº 59, de 27 de junho de 2000. D.O.U. - *Diário Oficial da União*. Brasília: Poder Executivo, de 29 de junho de 2000.
- ²⁴ Silva LJ. Revista de Saúde Pública: 30 anos de evolução. *Rev. Saúde Pública*. 1996;30(6):503-505 .
- ²⁵ *Report of The 9th Conference of the Global Harmonization Task Force (GHTF)*. Australia's Therapeutic Goods Administration (TGA) hosted the 9th GHTF Conference in Singapore from 12 - 16 May 2002, with the support of Singapore's Health Sciences Authority (HSA). Disponível no site da Internet <http://www.ghtf.org/conferences/9thconference/9c-report.pdf>.
- ²⁶ United States Food and Drug Administration. Center for Devices and Radiological Health. *OHIP FY2000 Annual Report*. Disponível no site da internet <http://www.fda.gov/cdrh/annual/fy2000/ohip/internationalactiv.html>.
- ²⁷ Feigal D. Presentation: Evaluating Breakthrough Technology: An FDA Perspective. *FDA on-line publications*. Disponível no site da Internet <http://www.fda.gov/cdrh/present/AdvaMedPreSubmissionl.html>
- ²⁸ Conselho Federal de Medicina. *Resolução CFM Nº 1.246/88* Art. 124. Brasília: CFM; 1988.
- ²⁹ Rogers E.M. *Diffusion of Innovations* 1st edition,. New York: Free Press; 1962.
- ³⁰ Greer AL. Advances in the study of diffusion of innovation in health care organizations. *Milkbank Memorial Fund Quarterly*. 1977;55:505-532.
- ³¹ Greer AL. The state of the art versus the state of The Science: The diffusion of new medical technologies into practice. *Int J of Technology Assessment in Health Care*. 1988;4:5-26.

-
- ³² Kaluzny AD. Innovation in health services: Theoretical framework and review of research. *Health Serv Research*. 1974;9:101-120.
- ³³ Rogers EM, Shoemaker FF. *Communications of Innovations: A cross-Cultural Approach*. 2nd. Ed. New York (NY): Free Press; 1971.
- ³⁴ Warner KE. The need for some innovative concepts of innovation: An examination of research on the diffusion of innovations. *Policy Science*. 1974;5:433-451.
- ³⁵ Fendrick MA, Schwartz JS. Physician's decisions regarding the acquisition of technology. In: Gelijns AC, Dawkins HV, Eds. *Adopting new medical technology*. Washington, DC: National Academies Press; 1994:71-84.
- ³⁶ Institute of Medicine, Committee on Technological Innovation in Medicine. *The Changing Economics of Medical Technology*. Gelijns AC, Halm EA, Eds. Washington, DC: National Academies Press; 1991. Disponível no site da internet : <http://www.nap.edu/catalog/1810.html>.
- ³⁷ Greer AL. The state of the art versus the state of the science: the diffusion of new medical technologies into practice. *Int J Technol Assess Health Care*. 1988;4:5-26.
- ³⁸ Greer AL. The shape of resistance ... the shapers of change. *Jt Comm J Qual Improv*. 1995;21(7):328-32.
- ³⁹ Greer AL. Adoption of medical technologies: The hospital's three decision systems. *Int J Technol Assess Health Care*. 1985;4:5-26.
- ⁴⁰ Teplensky JD, Pauly MV, Kimberly JR, Hillman AL, Schwartz JS. Hospital adoption of medical technology: an empirical test of alternative models. *Health Serv Res*. 1995;30(3):437-65.
- ⁴¹ Greenberg D, Pliskin JS, Peterburg Y. Decision making in acquiring medical technologies in Israeli medical centers: a preliminary study. *Int J Technol Assess Health Care*. 2003;19(1):194-201.
- ⁴² Conrad P. Types of medical social control. *Sociology of Health and Illness*. 1979;1:1-11.
- ⁴³ Timmermans S, Berg M. The practice of medical technology. *Sociology of Health and Illness*. 2003;25:97-114.
- ⁴⁴ Callon M, Law J. On interests and their transformation: enrolment and counter-enrolment. *Social Studies of Science*. 1982;12:612-625.
- ⁴⁵ Van der Ploeg I. Hermaphrodite patients: in vitro fertilization and the transformation of male infertility. *Science, Technology and Human Values*. 1995;20(4):460-481.
- ⁴⁶ Tellioglu H, Wagner I. Work practices surrounding PACS: the politics of space in hospitals. *Computer Supported Cooperative Work*. 2001;10:163-188.
- ⁴⁷ Blume SS. *Insight and Industry: on the Dynamics of Technological Change in Medicine*. Cambridge, MA: MIT Press;1992.
- ⁴⁸ Wang SS, Mendelson DN, Schulman KA, Mark DB. Exploring options for improving healthcare. *Am Heart J*. 2004;147(1):23-30.
- ⁴⁹ Newhouse JP. Medical care costs: How much welfare loss. *J Econom Perspect*. 1992;6:3-21.

-
- ⁵⁰ Pallas G, Simon F, Sockeel P, Chapuis O, Jancovici R. Inguinal hernia in Africa and laparoscopy: utopia or realism? *Med Trop*. 2000;60(4):389-94.
- ⁵¹ Brouselle A. Controlling Health expenditures: what matters. In: *Striking a Balance: Health Care Systems in Canada and elsewhere*. Canada Health Action: Building on the Legacy – The National Forum on Health, Health Canada and Canadian Government Publishing, Public Works and Government Services Canada. Sainte-Foy, Québec: MultiMondes Eds. 1998; vol 4:33-84.
- ⁵² Menon D, Marshall D. Technology assessment in teaching hospitals. *Dimens Health Serv*. 1990;67:26-28.
- ⁵³ Trindade E. Sistema Nacional de Tecnovigilância e Hospitais Sentinelas da ANVISA. *Documentos consolidados -I^a. Oficina de Boas Práticas de Tecnovigilância*. 2001. Disponível no site da Internet www.anvisa.gov.br/tecnovigilancia/eventos/la
- ⁵⁴ House, R., D.M. Rousseau, and M. Thomas-Hunt. The Meso Paradigm: A Framework for the Integration of Micro and Macro Organisational Behaviour. *Research in Organizational Behaviour*. 1995;17:71–114.
- ⁵⁵ Champagne, F., J-L. Denis, R. Pineault, and A. Contandriopoulos. Structural and Political Models of Analysis of the Introduction of an Innovation in Organizations: The Case of the Change in the Method of Payment of Physicians in Long-Term Care Hospitals. *Health Services Management Research*. 1991; 4(42):94–111.
- ⁵⁶ Barnsley, J., L. Lemieux-Charles, and M.M. McKinney. Integrating Learning into Integrated Delivery Systems. *Health Care Management Review*. 1998;23(1):18–28.
- ⁵⁷ Zahra, A.S., and G. George. Absorptive Capacity: A Review, Reconceptualization and Extension. *Academy of Management Review*. 2002;27(2):185–203.
- ⁵⁸ Dopson, S., L. Fitzgerald, E. Ferlie, J. Gabbay, and L. Locock. No Magic Targets. Changing Clinical Practice to Become More Evidence Based. *Health Care Management Review*. 2002;37:35–47.
- ⁵⁹ Pettigrew, A.M., and L. McKee. *Shaping Strategic Change. Making Change in Large Organisations*. London: Sage; 1992.
- ⁶⁰ Gosling, A.S., J.I. Westbrook, and J. Braithwaite. Clinical Team Functioning and IT Innovation: A Study of the Diffusion of a Point-of-Care Online Evidence System. *Journal of the American Medical Information Association*. 2003;10(3):244–51.
- ⁶¹ Nystrom, P.C., K. Ramamurthy, and A.L. Wilson. Organizational Context, Climate and Innovativeness: Adoption of Imaging Technology. *Journal of Engineering and Technology Management*. 2002;19(3–4):221–47.
- ⁶² Van de Ven, A.H., D.E. Polley, R. Garud, and S. Venkataraman. *The Innovation Journey*. Oxford: Oxford University Press; 1999.
- ⁶³ Gustafson, D.H., F. Sainfort, M. Eichler, L. Adams, M. Bisognano, and H. Steudel. Developing and Testing a Model to Predict Outcomes of Organizational Change. *Health Services Research*. 2003;38(2):751–76.
- ⁶⁴ Arrow KJ. Problems of resource allocation in United States medical care. *Experientia Suppl*. 1972;17:392-410.

-
- ⁶⁵ McLaughlin CP, Penchansky R. Diffusion of Innovation in Medicine: A Problem of Continuing Medical Education. *J Med Educ*. 1965 May;40:437-47.
- ⁶⁶ Moore GA. *Crossing the Chasm*. 1st and 2nd eds. New York: Harper Business; 1991, 1995.
- ⁶⁷ Silverberg, G. Adoption and diffusion of technology as a collective evolutionary process. Freeman, C.; Soete, L. (eds.) *New explorations in the economics of technological change*. London: Pinter Publishers; 1990:177-192.
- ⁶⁸ Rogers E. *Diffusion of Innovations*. New York: Free Press; 1962; 1995.
- ⁶⁹ Dirksen CD, Ament AJ and Go PM. Diffusion of six surgical endoscopic procedures in the Netherlands. *Health Policy*. 1996;37(2):91-104.
- ⁷⁰ Meyer M, Johnson D and Etthington Contrasting attributes of preventive health innovations. *Journal of Communication*. 1997;47:112-131.
- ⁷¹ Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan J, Fraser C, Ramsay CR, Vale I, Whitty P, Eccles MP, Matowe L, Shirran L, Wensing M, Dijkstra R, Donaldson C and Huchinson A. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technology Assessment Report*. 2004;8(6):1-72.
- ⁷² Fennel ML and Warnecke RB. *The diffusion of Medical Innovations: An Applied Network Analysis*. New York: Plenum; 1988.
- ⁷³ Foy R, MacLennan G, Grimshaw J, Penney G, Campbell M and Grol R. Attributes of Clinical Recommendations That Influence Change in Practice Following Audit and Feedback. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2002;55(7):717-22.
- ⁷⁴ Ferlie E, Gabbay J, Fitzgerald L, Locock L, and Dopson S. Evidence-Based Medicine and Organisational Change: An Overview of Some Recent Qualitative Research. In *Organisational Behaviour and Organisational Studies in Health Care: Reflections on the Future*. Edited by L. Ashburner. Basingstoke: Palgrave; 2001.
- ⁷⁵ Aubert BA and Hamel G. Adoption of Smart Cards in the Medical Sector: The Canadian Experience. *Social Science & Medicine*. 2001;53(7):879-94.
- ⁷⁶ Denis JL, Hebert Y, Langley A, Lozeau D and Trottier LH. Explaining Diffusion Patterns for Complex Health Care Innovations. *Health Care Management Review*. 2002;27(3):60-73.
- ⁷⁷ Grilli R, and Lomas J. Evaluating the Message: The Relationship between Compliance Rate and the Subject of a Practice Guideline. *Medical Care*. 1994;32(3):202-13.
- ⁷⁸ Meyer AD and Goes JB. Organisational Assimilation of Innovations: A Multi-Level Contextual Analysis. *Academy of Management Review*. 1988;31:897-923.
- ⁷⁹ Rogers EM. A prospective and retrospective look at the diffusion model. *J Health Commun*. 2004;9 Suppl 1:13-9.
- ⁸⁰ Watts HG. The transfer of appropriate orthopaedic technology to less developed countries a philosophy of involvement. *Instr Course Lect*. 2000;49:579-83.
- ⁸¹ Plsek, P. Complexity and the Adoption of Innovation in Health Care. Paper presented at *Accelerating Quality Improvement in Health Care: Strategies to Accelerate the Diffusion of*

-
- Evidence-Based Innovations*. Washington, D.C.: National Institute for Healthcare Management Foundation and National Committee for Quality in Health Care; 2003.
- ⁸² Yetton P, Sharma R and Southon G. Successful IS Innovation: The Contingent Contributions of Innovation Characteristics and Implementation Process. *Journal of Information Technology*. 1999;14(1):53–68.
- ⁸³ Øvretveit J, Bate P, Cleary P, Cretin S, Gustafson D, McInnes K, McLeod H, Molfenter T, Plsek P, Robert G, Shortell S and Wilson T. Quality Collaboratives: Lessons from Research. *Quality and Safety in Health Care*. 2002;11:345–51.
- ⁸⁴ Dearing JW and And O. Portraying the New: Communication between University Innovators and Potential Users. *Science Communication*. 1994;16(1):11–42.
- ⁸⁵ Arthur WB. Competing technologies, increasing returns, and lock-in by historical events. *Economic Journal*. 1989;99:116–131.
- ⁸⁶ James AE, Perry S, Warner SE, Chapman JE, Zaner RM. The diffusion of medical technology: free enterprise and regulatory models in the USA. *J Med Ethics*. 1991 Sep;17(3):150–5.
- ⁸⁷ Robinson MA. Issues and strategies for faculty development in technology and biomedical informatics. *Adv Dent Res*. 2003Dec;17:34–7.
- ⁸⁸ May C, Ellis NT. When protocols fail: technical evaluation, biomedical knowledge, and the social production of 'facts' about a telemedicine clinic. *Soc Sci Med*. 2001;53(8):989–1002.
- ⁸⁹ Valente TW. Social Network Thresholds in the Diffusion of Innovations. *Social Networks*. 1996;18(1):69–89.
- ⁹⁰ West E, Barron DN, Dowsett J and Newton JN. Hierarchies and Cliques in the Social Networks of Health Care Professionals: Implications for the Design of Dissemination Strategies. *Social Science & Medicine*. 1999;48(5):633–46.
- ⁹¹ Fitzgerald L, Ferlie E, Wood M and Hawkins C. Interlocking Interactions, the Diffusion of Innovations in Health Care. *Human Relations*. 2002;55(12):1429–49.
- ⁹² Becker MH. Factors Affecting the Diffusion of Innovation among Health Professionals. *American Journal of Public Health*. 1970; 60:294–304.
- ⁹³ Coleman JS, Katz E and Menzel H. *Medical Innovations: A Diffusion Study*. New York: Bobbs-Merrill; 1966.
- ⁹⁴ Locock L, Dopson S, Chambers D and Gabbay J. Understanding the Role of Opinion Leaders in Improving Clinical Effectiveness. *Social Science & Medicine*. 2001;53:745–57.
- ⁹⁵ Thomson O'Brien MA, Oxman AD, Davis DA, Haynes RB and Freemantle N. Local Opinion Leaders. *Cochrane Database Systems Review*. 2003;1.
- ⁹⁶ Backer TE and Rogers EM. Diffusion of Innovations Theory and Work-Site AIDS Programs. *Journal of Health Communication*. 1998;3(1):17–28.
- ⁹⁷ Markham SK. A Longitudinal Examination of How Champions Influence Others to Support Their Projects. *Journal of Product Innovation Management*. 1998;15(6):490–504.

-
- ⁹⁸ Schon DA. Champions for Radical New Inventions. *Harvard Business Review*. 1963;41:77–86.
- ⁹⁹ Shane S. Uncertainty Avoidance and the Preference for Innovation Championing Roles. *Journal of International Business Studies*. 1995;26(1):47–68.
- ¹⁰⁰ Kimberly JR and Evanisko JM. Organisational Innovation: The Influence of Individual, Organisational and Contextual Factors on Hospital Adoption of Technological and Administrative Innovation. *Academy of Management Journal*. 1981;24(4):689–713
- ¹⁰¹ Bashshur RL. Critical issues in telemedicine. *Telemed J*. 1997;3(2):113–26.
- ¹⁰² Pedersen T, Møller AM and Cracknell J. The Mission of the Cochrane Anesthesia Review Group: Preparing and Disseminating Systematic Reviews of the Effect of Health Care in Anesthesiology. *Anesth Analg*. 2002;95:1012–8.
- ¹⁰³ Hailey D and Menon D. A short history of INAHTA. International Network of Agencies for Health Technology Assessment. *Int J Technol Assess Health Care*. 1999;15(1):236–42.
- ¹⁰⁴ Ryden L, Stokoe G, Breithardt G, Lindemans F and Potgieter A. Task Force 2 of the Cardiovascular Round Table of the European Society of Cardiology. Patient access to medical technology across Europe. *Eur Heart J*. 2004;25(7):611–6.
- ¹⁰⁵ [No authors listed] Proceedings of the 26th Annual ISCE Conference: Research and Technology Transfer in Computerized Electro-Cardiology. April 21–26, 2001. Stuart, Florida. *J Electrocardiol*. 2001;34 Suppl:1–269.
- ¹⁰⁶ Giddens A. *As conseqüências da modernidade*. São Paulo: Editora UNIFESP; 1991:12–113.
- ¹⁰⁷ [No authors listed] Perspectives. Americans love medical innovation ... *Med Health*. 2001 Nov 5;55(40):7–8.
- ¹⁰⁸ Ferguson JH, Dubinsky M and Kirsch PJ. Court-Ordered Reimbursement For Unproven Medical Technology: Circumventing Technology Assessment [Review] *JAMA*. 1993;269(16):2116–2121.
- ¹⁰⁹ Coile RC Jr. Technowave 2010: hospitals compete on high-tech care. *Mich Health Hosp*. 2003;39(6):12–5.
- ¹¹⁰ Cosgrove DM. The innovation imperative. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000 Nov;120(5):839–42.
- ¹¹¹ Hofmann B. Is there a technological imperative in health care? *Int J Technol Assess Health Care*. 2002;18(3):675–89.
- ¹¹² Muraskas J, Marshall PA, Tomich P et al. Neonatal viability in the 1990s: Held hostage by technology. *Camb Q Healthc Ethics*. 1999;8:160–170.
- ¹¹³ Weller RE. Changing the health care equation through technological innovation . *P R Health Sci J*. 1995;14(2):131–6.
- ¹¹⁴ Goodman CS and Gelijns AC. The changing environment for technological innovation in health care. *Baxter Health Policy Rev*. 1996;2:267–315.
- ¹¹⁵ Hagland M. Up & comers. Whether with newer tools or familiar technology with a new twist, companies have a solution for everything. *Healthc Inform*. 2004 Jun;21(6):67–71.

-
- ¹¹⁶ Becker C. If you have it, you use it. Latest Blues association study finds new technology not only drives demand but also increases spending. *Mod Healthc*. 2003 Nov 10;33(45):9-11.
- ¹¹⁷ Hall GE and Hord SM. *Change in Schools*. Albany: State University of New York Press; 1987.
- ¹¹⁸ Gladwin J, Dixon RA and Wilson TD. Rejection of an Innovation: Health Information Management Training Materials in East Africa. *Health Policy & Planning*. 2002;17(4):354-61.
- ¹¹⁹ Wejnert B. Integrating Models of Diffusion of Innovations: A Conceptual Framework. *Annual Review of Sociology*. 2002;28:297-326.
- ¹²⁰ Eveland JD. Diffusion, Technology Transfer and Implementation. *Knowledge: Creation, Diffusion, Utilisation*. 1986;8(2):303-22.
- ¹²¹ [No authors listed] NBIC Convergence 2003: Converging Technologies for Improving Human Performance. February 5-7, 2003, Los Angeles, California, USA. Proceedings. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 May;1013:1-259.
- ¹²² Roco MC. Science and technology integration for increased human potential and societal outcomes. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 May;1013:1-16.
- ¹²³ Lymberis A, Olsson S. Intelligent biomedical clothing for personal health and disease management: state of the art and future vision. *Telemed J E Health*. 2003 Winter;9(4):379-86.
- ¹²⁴ Ogilvie DB. Requirements for a biotechnology future: the current position of Australia and the United Kingdom. *Aust N Z J Med*. 2000;30(6):718-23.
- ¹²⁵ Narin F, Hamilton KS and Olivastro D. The increasing linkage between U.S. technology and public science. *Research Policy*. 1997;26(3):317-330.
- ¹²⁶ Ikegami N and Campbell JC. Health care reform in Japan: the virtues of muddling through. *Health Aff*. 1999; 18 (3): 56-75.
- ¹²⁷ Ikegami N, Drummond M, Fukuhara S, Nishimura S, Torrance GW, Schubert F. Why Has the Use of Health Economic Evaluation in Japan Lagged Behind that in Other Developed Countries? *Pharmacoeconomics*. 2002;20Suppl.2:1-7
- ¹²⁸ Richardson J. Economic Assessment of Medical Technology: problems and solutions. *Workshop on Technologies in Health Care*. Sidney: Australian National University; 1985.
- ¹²⁹ Roy D, Commission d'Enquête sur les Services de Santé et les Services Sociaux. Limitless innovation and limited resources. In: *Le développement de la technologie*. Québec: Les Publications du Québec. Gouvernement du Québec; 1987:160-248.
- ¹³⁰ Costa NR. Inovações organizacionais e de financiamento: experiências a partir do cenário internacional. In *Brasil: Radiografia da saúde*. Negri B e Di Giovanni, Eds. Campinas: Núcleo de Estudos de Políticas Públicas, UNICAMP; 2001:291-305.
- ¹³¹ Gold M. The Changing US Health Care System: Challenges for Responsible Public Policy. *The Milbank Quarterly*. 1999;77(1):3-37.

-
- ¹³² Docteur E, Suppanz H, Woo J. *The Us Health System: An Assessment and Prospective Directions for Reform*. Organisation for Economic Co-operation and Development Eds. London: Economics Department Working Papers No. 350; ECO/WKP; 2003:4.
- ¹³³ Strunk BC, Ginsburg PB. Tracking health care costs: trends turn downward in 2003. Bethesda, Md.: *Health Affairs*. 2004. Disponível no site da Internet, acesso em 24 de setembro de 2004, <http://content.healthaffairs.org/cgi/reprint/hlthaff.w4.354v1>.
- ¹³⁴ Hill SC, Wolfe BL. Testing the HMO competitive strategy: an analysis of its impact on medical resources. *J Health Econ*. 1997;16(3):261-86.
- ¹³⁵ Center for Diseases Control. *Health, United States, 2003. Chartbook on Trends in the Health of Americans*. Disponível no site da Internet <http://www.cdc.gov/nchs/hus.htm>
- ¹³⁶ Kerry J. Ensuring Access to Health Care: The Kerry Plan *JAMA*. 2004;292,(16):2000-2010.
- ¹³⁷ Health Canada. *Healthy Canadians - A Federal Report on Comparable Health Indicators 2002*. Ottawa: Health Canada On-line Eds; 2003. Disponível no site da Internet <http://www.hc-sc.gc.ca/iacb-dgiac/arad-draa/english/accountability/indicators.html>.
- ¹³⁸ Evans RG. *Strained mercy : the economics of Canadian health care*. Toronto: Butterworths; 1984, 390 p.
- ¹³⁹ Hanson EJ. *The public finance aspects of health services in Canada*. Ottawa : Queen's Printer; 1963, 206 p.
- ¹⁴⁰ Barer ML and Evans RG. The meeting of the twain: Managing Health Care Capital, Capacity and Costs in Canada. In: *Technology and Health Care in an Era of Limits. Medical Innovation at the Crossroads*. Institute of Medicine, Committee on Technological Innovation in Medicine. Washington, DC: National Academy Press; 1992 Vol.III:97-119.
- ¹⁴¹ **Dalhousie University. Division of Cardiovascular Surgery, Department of Surgery, Cardiovascular Research. Resource Requirements for Cardiovascular and Thoracic Services in Canadá. Dalhousie: Dalhousie University On-Line; 2003. Disponível no site da Internet <http://www.dal.ca/~gefengli/cvshow/index.htm>.**
- ¹⁴² Fournier M-A. The Impact of health care infrastructures and human resources on health expenditures. In: *Striking a Balance: Health Care Systems in Canada and elsewhere*. Canada Health Action: Building on the Legacy – The National Forum on Health, Health Canada and Canadian Government Publishing, Public Works and Government Services Canada. Sainte-Foy, Québec: MultiMondes Eds; 1998 vol 4:253-284.
- ¹⁴³ Evans RG. Beyond the Medical Marketplace: Expenditure, Utilization and Pricing of Insured Health Care in Canada. In: *The Role of Health Insurance in the Health Services Sector*. New York: National Bureau of Economics Research. Rosett RN (Eds); 1976:437-492.
- ¹⁴⁴ Scott G. International Comparison of the Hospital Sector. In: *Striking a Balance: Health Care Systems in Canada and elsewhere*. Canada Health Action: Building on the Legacy – The National Forum on Health, Health Canada and Canadian Government Publishing, Public Works and Government Services Canada. Sainte-Foy, Québec: MultiMondes Eds; 1998 vol 4:1-31.

-
- ¹⁴⁵ Evans RG, Lomas J, Barer ML, Labelle RJ, Fooks C, Stoddart GL, Anderson GM, Feeny D, Gafni A, Torrance GW, et al. Controlling health expenditures--the Canadian reality. *N Engl J Med*. 1989 Mar 2;320(9):571-7.
- ¹⁴⁶ Evans RG, Barer ML, Hertzman C. The 20-year experiment: accounting for, explaining, and evaluating health care cost containment in Canada and the United States. *Annu Rev Public Health*. 1991;12:481-518.
- ¹⁴⁷ Evans RG. Canada: the real issues. *J Health Polit Policy Law*. 1992 Winter;17(4):739-62. (Evans RG. User fees for health care: Why a bad idea keeps coming back. Ottawa: CCOHTA; 1993 draft.)
- ¹⁴⁸ Klein R. *The new politics of the NHS*. London: Longman; 1996.
- ¹⁴⁹ Oxley H and MacFarland M. *Health care reform controlling spending and increasing efficiency*. Paris: Organisation for Economic Co-Operation and Development; 1994.
- ¹⁵⁰ Klein R. Why Britain is reorganizing its national health service- yet again. *Health Affairs*. 1998;17(4):111-125.
- ¹⁵¹ Ribeiro JM. Regulação e contratualização no setor saúde. In *Brasil: Radiografia da saúde*. Negri B e Di Giovanni, Eds. Campinas: Núcleo de Estudos de Políticas Públicas, UNICAMP; 2001:409-433.
- ¹⁵² Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2004. *Informações em Saúde Suplementar: Relatório Nacional. Competência : MAIO/2004*. Disponível no site da Internet www.ANS.gov.br.
- ¹⁵³ Costa NR. A descentralização do sistema público de saúde no Brasil: balanço e perspectiva. In *Brasil: Radiografia da saúde*. Negri B e Di Giovanni, Eds. Campinas: Núcleo de Estudos de Políticas Públicas, UNICAMP; 2001:307-321.
- ¹⁵⁴ Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. *Sistema de Informações sobre Orçamento Público em Saúde — Siops*. Dados referem-se ao ano de 1998. Disponível no site da Internet www.IPEA.gov.br.
- ¹⁵⁵ Martins Jr F, Silva AM, Solla J, Santos NR. O impacto potencial da atual estrutura de financiamento da gestão descentralizada do SUS na redução de desigualdades regionais. *Ciência e Saúde Coletiva*. 2003;8(2):645-648.
- ¹⁵⁶ Melamed C, Costa NR. Inovações no financiamento federal à Atenção Básica. *Ciência e Saúde Coletiva*. 2003;8(2):393-401.
- ¹⁵⁷ Ministério Da Saúde, Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria/SAS/Nº 055 de 24 de fevereiro de 1999. D.O.U. - *Diário Oficial da União*. Brasília: Poder Executivo, 24 de fevereiro de 1999.
- ¹⁵⁸ Maslove AM. National goals and the federal role in health care. In: *Striking a Balance: Health Care Systems in Canada and elsewhere*. Canada Health Action: Building on the Legacy – The National Forum on Health, Health Canada and Canadian Government Publishing, Public Works and Government Services Canada. Sainte-Foy, Québec: MultiMondes Eds; 1998 vol 4:370-421.
- ¹⁵⁹ Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil. Resolução RDC nº 185, de 08 de março de 1999. D.O.U. - *Diário Oficial da União*. Brasília: Poder Executivo, 15 de março de 1999.

-
- ¹⁶⁰ Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil. Resolução RDC nº 349, de 03 de dezembro de 2003. D.O.U. - *Diário Oficial da União*. Brasília: Poder Executivo, 03 de dezembro de 2003.
- ¹⁶¹ Congresso Nacional do Brasil. Lei nº 8080, de 19 de setembro de 1990. D.O.U. - *Diário Oficial da União*. Brasília: Poder Executivo, 20 de setembro de 1990.
- ¹⁶² Congresso Nacional do Brasil. Lei nº 6360, de 23 de setembro de 1976. D.O.U. - *Diário Oficial da União*. Brasília: Poder Executivo, 24 de setembro de 1976.
- ¹⁶³ Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 1.541/98: "*Estatuto para os Conselhos de Medicina*". . Brasília: CFM; 1998. Disponível no site da Internet http://www.portalmédico.org.br/resolucoes/cfm/1998/1541_1998.htm.
- ¹⁶⁴ Thomas LG. Implicit industrial policy: the triumph of Britain over France in global pharmaceuticals. *Industrial and Corporate Change*. 1994;3(2).
- ¹⁶⁵ Weisbrod B. The health care quadrilemma: an essay on technological change, insurance, quality of care, and cost containment. *Journal of Economic Literature*. 1991;29(2):523-552.
- ¹⁶⁶ Dosi G. Sources, procedures and microeconomic effects of innovation. *Journal of Economic Literature*. 1978;26(3):1120-1171.
- ¹⁶⁷ Rutter T. Thalidomide ban to be lifted in the US. *BMJ*. 1997 Sep;315:697-702.
- ¹⁶⁸ CELGENE. System for Thalidomide Education and Prescribing Safety. In: *Balancing the Benefits and the Risks*. CELGENE On-Line; 1999, CG057 Monograph.11.QXD 3/26/99. Disponível no site da Internet <http://www.celgene.com/thalomid/>
- ¹⁶⁹ Hagland M. Up & comers. Whether with newer tools or familiar technology with a new twist, companies have a solution for everything. *Healthc Inform*. 2004;21(6):67-71.
- ¹⁷⁰ Scenario Commission on Future Health Care Technology. In: *Anticipating and Assessing Health Care Technology*. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers (eds.); 1998, volumes I e II.
- ¹⁷¹ Trindade E, Topfer LA, De Giusti M. Internet information sources for the identification of emerging health technologies. A starting point. *Int J Technol Assess Health Care*. 1998;14(4):644-51.
- ¹⁷² Trindade E, Topfer LA. Troglitazone for Type II Diabetes. *Issues In Emerging Health Technologies*, nº. 1. Ottawa, Canada: CCOHTA Publications; 1997, October:1-4.
- ¹⁷³ Trindade E, Topfer LA. Abdominal Aortic Aneurysm: Endovascular Grafts offer a potential alternative to open surgery. *Issues in Emerging Health Technologies*, nº. 2. Ottawa, Canada: CCOHTA Publications; 1998, Winter.
- ¹⁷⁴ Glennie J, Trindade E, Topfer LA. Antileukotrienes: An emerging generation of drug therapies for asthma. *Issues in Emerging Health Technologies*, nº. 3. Ottawa, Canada: CCOHTA Publications; 1998, Spring.
- ¹⁷⁵ Trindade E, Topfer LA, Sanders J. CCOHTA's "Early Warning System" for New and Emerging Health Technologies. In: *Yearbook of Outcomes Research*. New York, USA: Sanders; 1998.

-
- ¹⁷⁶ Carlsson P, Hultin H & Törnwall J. The experience of a national system for the identification and assessment of emerging healthcare technologies in Sweden. *Int J Technol Assess Health Care*. 1998;14:687-94.
- ¹⁷⁷ Sheldon TA & Faulkner A. Vetting new technologies: Those whose efficacy and safety have not been established will not be registered and evaluated. *British Medical Journal*. 1996;313:508.
- ¹⁷⁸ Hutcheson WL. Socialized medicine is no bargain. *J Am Med Assoc*. 1950 Dec 9;144(15):1269-70.
- ¹⁷⁹ Baxter JW. Setting hospital program priorities. *Top Health Care Financ*. 1981 Spring;7(3):67-79.
- ¹⁸⁰ Williams A. Inequalities in health and intergenerational equity. *Ethical Theory Moral Pract*. 1999;2(1):47-55.
- ¹⁸¹ Dolan P, Gudex C, Kind P, Williams A. The time trade-off method: results from a general population study. *Health Econ*. 1996 Mar-Apr;5(2):141-54.
- ¹⁸² Williams A. Priority setting in public and private health care. A guide through the ideological jungle. *J Health Econ*. 1988 Jun;7(2):173-83.
- ¹⁸³ Williams A. Priorities and research strategy in health economics for the 1990s. *Health Econ*. 1993 Dec;2(4):295-302.
- ¹⁸⁴ Williams A. Economics, QALYs and medical ethics--a health economist's perspective. *Health Care Anal*. 1995 Aug;3(3):221-6.
- ¹⁸⁵ Bentham WD, Cai L, Schulman KA. Characteristics of hospitalizations of HIV-infected patients: an analysis of data from the 1994 healthcare cost and utilization project. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999 Dec 15;22(5):503-8.
- ¹⁸⁶ Hutcheson WL. Socialized medicine is no bargain. *J Indiana State Med Assoc*. 1951 Jan;44(1):41-2.
- ¹⁸⁷ Loughlin M. Rationing, barbarity, and the economist's perspective. *Health Care Analysis*. 1996;4:146-156.
- ¹⁸⁸ van der Wilt GJ. Cost-effectiveness analysis of health care services, and concepts of distributive justice. *Health Care Analysis*. 1994;2:296-305.
- ¹⁸⁹ Williams A. Cost-effectiveness analysis: Is it ethical? *Journal of Medical Ethics*. 1992;18:7-11.
- ¹⁹⁰ Singer P, McKie J, Kuhse H, Richardson J. Double jeopardy and the use of QALYs in health care allocation. *Journal of Medical Ethics*. 1995;21:144-50.
- ¹⁹¹ Drummond M, Torrance G, Mason J. Cost-effectiveness league tables: More harm than good? *Social Science & Medicine*. 1993;37:33-40.
- ¹⁹² Eddy DM. Benefit language: criteria that will improve quality while reducing costs. *JAMA*. 1996;275:650-7.

-
- ¹⁹³ Mitchell JB, Haber SG, Khatutsky G, Donoghue S. Health Economics Research, Inc. Children in the Oregon Health Plan: How Have They Fared? *Medical Care Research and Review*. 2002;59(2):166-183.
- ¹⁹⁴ Russel LB, Gold MR, Siegel JE, Daniels N, Weinstein MC., Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *Journal of the American Medical Association*. 1996;276:1172-7.
- ¹⁹⁵ Institute of Medicine. *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century*. Washington, D.C.: National Academy Press. 2001.
- ¹⁹⁶ Institute of Medicine. *Priority Areas for National Action: Transforming Health Care Quality*. Washington, D.C.: National Academy Press; 2003.
- ¹⁹⁷ Rico R, Asua J, Panel Delphi de expertos multiprofesionales. *Priorización de los temas a evaluar. Método IOM adaptado*. País Vasco, España: Ed. OSTEBa; 1996.
- ¹⁹⁸ NHS Standing Group on Health Tecnology. London: NHS On-Line; 1994.
- ¹⁹⁹ Freemantle N. Dealing with uncertainty: will science solve the problems of resource allocation in the U.K. NHS? *Soc Sci Med*. 1995;40(16):1365-1370.
- ²⁰⁰ Daniels N, Sabin JE: The ethics of accountability in managed care reform. *Health Affairs*. 1998;17(5):50-64.
- ²⁰¹ Daniels N: Accountability for reasonableness in private and public health insurance. In *The global challenge of health care rationing*. A. Coulter and C. Ham Eds. Buckingham, UK: Open University Press; 2000:89-106.
- ²⁰² Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. *Reforma do Sistema da Atenção Hospitalar Brasileira*. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.
- ²⁰³ Gadelha CAG. *Cadeia: complexo da saúde*. Campinas: UNICAMP/ Instituto de Economia; 2002.
- ²⁰⁴ Eastaugh SR. Hospital Diversification. *Journal of Health Care Finance*. 2005;31(4):1-13.
- ²⁰⁵ Stacey RD. *Complexity and Creativity in Organizations*. San Francisco, CA: Berrett-Koehler; 1996.
- ²⁰⁶ Easton D. *The political system*. New York: Willey; 1953.
- ²⁰⁷ Dagnino R. *Metodologia de Análise de Políticas Públicas*. Campinas: GAPI – UNICAMP; 2002.
- ²⁰⁸ Ham C, Hill M. *The policy process in the modern capitalist state*. London: Sage; 1993.
- ²⁰⁹ Rhydderch M, Elwyn G, Marshall M, Grol R. Organisational change theory and the use of indicators in general practice. *Qual Saf Health Care*. 2004;13:213-217.
- ²¹⁰ Matus C. *Política, planejamento e governo*. 2ª. Ed. Brasília: IPEA; 1996.
- ²¹¹ Forester J. *Planning in the face of power*. Los Angeles: Univ. of California Press; 1989.
- ²¹² Matus C. *Política, planejamento e governo*. 2ª. Ed. Brasília: IPEA; 1996.
- ²¹³ Forester J. *Planning in the face of power*. Los Angeles: Univ. of California Press; 1989.

-
- ²¹⁴ Medronho RA, Carvalho DM, Bloch KV, Luiz RR, Werneck GL. *Epidemiologia*. São Paulo : Editora Atheneu, 2003;c.5:73-89.
- ²¹⁵ Martin DK, Pater JL, Singer PA. Priority-setting decisions for new cancer drugs: a qualitative case study. *The Lancet*. 2001;358:1676-81
- ²¹⁶ Pouwer F, van der Ploeg HM, Bramsen I. Straying in the methodology. II. Bias introduced by questionnaires. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1998 Jul 4;142(27):1556-8. Comment: *Ned Tijdschr Geneesk*. 1998 Jul 4;142(27):1554-5.
- ²¹⁷ Eddy DM, Hasselblad V. *Fast*Pro software for meta-analysis*. Boston: Academic Press; 1992.
- ²¹⁸ Souza MCD, 2005. *Comunicação Pessoal*.
- ²¹⁹ Babbie E. Field Research. In: *The practice of Social Research*. 4th. Edition Belmont, California: Wadsworth Publishing Co.; 1986:238-264.
- ²²⁰ Gold R. Roles in sociological field observation. In: *Issues in participant observation*. McCall GJ and Simmons JL Eds. Reading, Mass.: Addison-Wesley; 1969:30-39.
- ²²¹ Miettinen OS. The study of occurrence problems in Medicine. In *Theoretical Epidemiology: Principles of occurrence research in Medicine*. Washington and Montreal: Willey Medical Publication; 1985:1-24.
- ²²² Hellreigel D, Slocum JW, Woodman RW. *Organizational behavior*. St-Paul: West Publishing Company; 1992.
- ²²³ Okunad AA, Murthy VN. Technology as a 'major driver' of health care costs: a cointegration analysis of the Newhouse conjecture. *J Health Econ*. 2002;21(1):147-59.
- ²²⁴ Callahan D. The technology trap. Our American love for medical gadgetry blinds us to its hidden costs. *Health Prog*. 2002 Jan-Feb;83(1):44-6.
- ²²⁵ Dosi, G. Sources, procedures and microeconomic effects of innovation. *Journal of Economic Literature* 1978;26(3):1120-1171.
- ²²⁶ Birkmeyer J, Stukel T, Siewers A, Goodney P, Wennberg D, Lucas F. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2003; 349 (22): 2117- 2127.
- ²²⁷ Caro JJ and Trindade E. "Heart Transplantation: Survival, Costs and Cost-Effectiveness". Québec: Québec Government, MSSS - CETS Publications; 1992, February.
- ²²⁸ Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação – Brasil. Taxa mortalidade por Ano competência segundo Procedimento; Procedimento: 46800018 TRANSPLANTE DE CORACAO; Período: Jan/2004-Dez/2004. Disponível no *site* da Internet <http://www.datasus.gov.br>, acesso em 12 de maio de 2005.
- ²²⁹ ISHLT. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24: 945-982.
- ²³⁰ Pham SM, Kormos RL, Kawai A, Murali S, Hattler BG, Demetris AJ, Griffith BP. *Tacrolimus* (FK 506) in clinical cardiac transplantation: a five-year experience. *Transplant Proc*. 1996 Apr;28(2):1002-4.

-
- ²³¹ Stovin PGI, Sharples L, Hutter JA, Wallwork J, English TAH. Some prognostic factors for the development of transplant-related coronary artery disease in human cardiac allografts. *J Heart Lung Transplant*. 1991;10:38–44.
- ²³² Bacal F, Lima MG, Manrique R, Higuchi ML, Brofman P, Tenório D, Souza JD, Carvalho AC, Souza MM. Rejeição. *I Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Transplante Cardíaco*. Eds. Bocchi EA, Fiorelli A, Moreira LF, Bacal F, Dohmann HJF presidindo a Comissão Científica, sob a coordenação geral de Bodanese LC. *Arq Bras Cardiol*. 1999;73(Supl V):1-57. Disponível no site da Internet <http://www.sbc.org.br>, acesso em 22 de março de 2006.
- ²³³ Steinbüchel N von, Limm H, Leopold C, Carr D. Assessment of health-related quality-of-life in patients after heart transplantation under therapy with *tacrolimus* or cyclosporine. *Transpl Int*. 2000;13(Suppl 1):S609-S614.
- ²³⁴ Dew MA, Harris RC, Simmons RG, Roth LH, Armitage JM, Griffith BP. Quality of life advantages of FK 506 vs conventional immunosuppressive drug therapy in cardiac transplantation. *Transplant Proc*. 1991;23(6):3061-3064.
- ²³⁵ Ware J. Measures for a new era of health assessment. In: Stewart AL, Ware J (eds) *Measuring functioning and wellbeing: the medical outcomes study approach*. Duke, USA: Duke University Press; 1992:pp 3-11.
- ²³⁶ Larsson PA, Moller A, Karlsson I, Stolz-Lofgren M, Pettersson G, William-Olsson EB, Shapiro PA. Toward a model for quality assessment in heart transplantation. *Int J Technol Assess Health Care*. 1994;10:305-311.
- ²³⁷ Ochiai T, Nakajima K, Nagata M, et al. Effect of a new immunosuppressive agent, FK 506, on heterotopic cardiac allotransplantation in the rat. *Transplant Proc*. 1987;19:1284–1286.
- ²³⁸ Starzl TE, Fung J, Venkataramman R, Todo S, Demetris AJ, Jain A. FK506 for liver, kidney and pancreas transplantation. *The Lancet*. 1989;ii:1000-4.
- ²³⁹ Armitage JM, Fricker FJ, Del Nido P, Cipriani L, Starzl TE. The clinical trial of FK 506 as primary and rescue immunosuppression in pediatric cardiac transplantation. *Transplant Proc*. 1991 Dec;23(6):3058-60.
- ²⁴⁰ Armitage JM, Kormos RL, Fung J, Starzl TE. The clinical trial of FK 506 as primary and rescue immunosuppression in adult cardiac transplantation. *Transplant Proc*. 1991 Dec;23(6):3054-7.
- ²⁴¹ Lindenfeld JA, Miller GG, Shakar SF, Zolty R, Lowes BD, Wolfel EE, Mestroni L, Page RL II, Kobashigawa J. Drug Therapy in the Heart Transplant Recipient: Part II: Immunosuppressive Drugs. *Circulation*. 2004;110(25):3858-3865.
- ²⁴² Taylor DO, Barr ML, Meiser BM, Pham SM, Mentzer RM, Gass AL. Suggested guidelines for the use of *tacrolimus* in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20:734 –738.
- ²⁴³ Armitage JM, Kormos RL, Griffith BP, Hardesty RL, Fricker FJ, Stuart RS, Marrone GC, Todo S, Fung J, Starzl TE. A clinical trial of FK 506 as primary and rescue immunosuppression in cardiac transplantation. *Transplant Proc*. 1991;23(1):1149-52.
- ²⁴⁴ Starzl TE, Fung J, Todo S, Tzakis AG. Notes on FK 506. *Transplant Proc*. 1991;23(4):2178-9.

-
- ²⁴⁵ Armitage JM, Kormos RL, Morita S, Fung J, Marrone GC, Hardesty RL, Griffith BP, Starzl TE. Clinical trial of FK 506 immunosuppression in adult cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg*. 1992 Aug;54(2):205-10; discussion 210-1.
- ²⁴⁶ Tzakis AG, Reyes J, Todo S, Nour B, Shapiro R, Jordan M, McCauley J, Armitage J, Fung JJ, Starzl TE. Two-year experience with FK 506 in pediatric patients. *Transplant Proc*. 1993 Feb;25(1 Pt 1):619-21.
- ²⁴⁷ Swenson JM, Fricker FJ, Armitage JM. Immunosuppression switch in pediatric heart transplant recipients: cyclosporine to FK 506. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Apr;25(5):1183-8.
- ²⁴⁸ Wagner K, Oliver MC, Boyle GJ, Miller SA, Law YM, Pigula F, Webber SA. Endomyocardial biopsy in pediatric heart transplant recipients: a useful exercise? (Analysis of 1,169 biopsies). *Pediatr Transplant*. 2000 Aug;4(3):186-92.
- ²⁴⁹ English RF, Pophal SA, Bacanu SA, Fricker J, Boyle GJ, Ellis D, Harker K, Sutton R, Miller SA, Law YM, Pigula FA, Webber SA. Long-term comparison of *tacrolimus*- and cyclosporine-induced nephrotoxicity in pediatric heart-transplant recipients. *Am J Transplant*. 2002 Sep;2(8):769-73.
- ²⁵⁰ Taylor DO, Barr ML, Radovancevic B, et al.: Randomized, multicenter comparison of *tacrolimus* and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation; decreased hyperlipidemia and hypertension with *tacrolimus*. *J Heart Lung Transplant*. 1999;18:336–345.
- ²⁵¹ Reichart B, Meiser BM, Viganò M, et al.: European multicenter *tacrolimus* (FK506) heart pilot study; one-year results – European *tacrolimus* multicenter heart study group. *J Heart Lung Transplant*. 1998;17:775–781.
- ²⁵² Yamani MH, Starling RC, Pelegrin D, Platt L, Majercik M, Hobbs RE, McCarthy P, Young JB. Efficacy of *Tacrolimus* in Patients with Steroid-Resistant cardiac allograft cellular rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19:337-342.
- ²⁵³ Knoop C, Antoine M, Vachiery JL, Yernault JC, Estenne M. FK 506 rescue therapy for irreversible airway rejection in heart-lung transplant recipients: report on five cases. *Transplant Proc*. 1994;26(6):3240-1.
- ²⁵⁴ Meiser BM, Uberfuhr P, Fuchs A, Schulze C, Mair H, Reichenspurner H, Kreuzer E, Reichart B. *Tacrolimus*: A Superior Agent to OKT3 for Treating Cases of Persistent Rejection After Intrathoracic Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1997;16:795-800.
- ²⁵⁵ Meiser BM, Uberfuhr P, Schulze C, Fuchs A, Mair H, Reichenspurner H, Kreuzer E, Reichart B. *Tacrolimus* (FK506) Proves Superior to OKT3 for Treating Episodes of Persistent Rejection Following Intrathoracic Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 1997;29:605-606.
- ²⁵⁶ Meiser BM, Groetzner J, Kaczmarek I, et al. *Tacrolimus* or cyclosporine: Which is the better partner for mycophenolate mofetil in heart transplant recipients? *Transplantation*. 2004; 78: 591-598.
- ²⁵⁷ Hachida M, Hoshi H, Maeda T, Koyanagi H, Takahashi K, Yoyama N. The rescue effect of FK506 in refractory rejection after cardiac transplantation. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi*. 1994;42(10):1972-6.

- 258 Boyer O, Le Bidois J, Dechaux M, Gubler MC, Niaudet P. Improvement of renal function in pediatric heart transplant recipients treated with low-dose calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil. *Transplantation*. 2005 May 27;79(10):1405-10.
- 259 Marcus N, Khaghani A, Burke M, Yacoub M, Banner N. Medium-term outcome of *tacrolimus* immunosuppression following rejection or graft dysfunction in heart transplant patients. *Transplant Proceed*. 1998;30(4):1134-5.
- 260 Mathieu P, Carrier M, White M, Pellerin M, Perrault LP, Pelletier G, Pelletier LC. Conversion of cyclosporine A to *tacrolimus* following heart transplantation. *Can J Cardiol*. 1999 Nov;15(11):1229-32.
- 261 Cairn J, Yek T, Banner NR, Khaghani A, Hodson ME, Yacoub M. Time-related changes in pulmonary function after conversion to *tacrolimus* in bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant*. 2003 Jan;22(1):50-7.
- 262 Ko WJ, Chou NK, Chen YS, Hsu RB, Wang SS, Chu SH. Clinical trial of FK506 in heart transplant patients in Taiwan: report of 7 cases with immunosuppression switch from cyclosporine to FK506. *Transplant Proc*. 1998 Nov;30(7):3339-41.
- 263 De Bonis M, Reynolds L, Barros J, Madden BP. *Tacrolimus* as a rescue immunosuppressant after heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001;19(5):690-5.
- 264 Keogh AM, Arnold RH, MacDonald PS, Hawkins RC, Morgan GW, Spratt PM. A randomized trial of *tacrolimus* (FK506) versus total lymphoid irradiation for the control of repetitive rejection after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20:1331-1334.
- 265 Mentzer RMJr, Jahania MS, Lasley RD, the U.S. Multicenter FK506 Study Group. *Tacrolimus* as a Rescue Immunosuppressant after Heart and Lung Transplantation. *Transplantation*. 1998;65(1):109-113.
- 266 Walker RE, McCrindle BW, Coles JG, West LJ. Clinical outcomes associated with conversion to *tacrolimus*-based immunosuppression in pediatric cardiac transplantation. *Transplantation Proc*. 1998;30:1116-1117.
- 267 Pollock-Barziv, Stacey M, Dipchand A, Mccrindle BW, Nalli N, West LJ. Allograft Rejection In Pediatric Heart Transplant Recipients On *Tacrolimus* Or Cyclosporine Primary Immunosuppression: Results Of A Randomized Trial At Mean 25 Month Follow-Up. *American Journal Of Transplantation*. 2004 March;4(Supplement 8):177.
- 268 Onsager DR, Canver CC, Jahania MS, Welter D, Michalski M, Hoffman AM, Mentzer RM Jr, Love RB. Efficacy of *tacrolimus* in the treatment of refractory rejection in heart and lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 1999 May;18(5):448-55.
- 269 Taylor DO. Immunosuppressive therapies after heart transplantation: best, better, and beyond. *Curr Opin Cardiol*. 2000;15:108-114.
- 270 Baran DA, Galin I, Sandler D et al. *Tacrolimus* in cardiac transplantation: efficacy and safety of a novel dosing protocol. *Transplantation*. 2002;74:1136-1141.
- 271 Meiser BM, Pfeiffer M, Schmidt D, et al.: Combination therapy with *tacrolimus* and mycophenolate mofetil following cardiac transplantation; importance of mycophenolic acid therapeutic drug monitoring. *J Heart Lung Transplant*. 1999;18:143-149.

-
- ²⁷² Meiser BM, Groetzner J, Müller M, et al.: *Tacrolimus* and sirolimus: a new therapeutic approach for immunosuppression after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21:84(A83).
- ²⁷³ Deierhoi MH, Marcus III H. Review of select transplant subpopulations at high risk of failure from standard immunosuppressive therapy. *Clinical Transplantation*. 2000; 14(5):439-448.
- ²⁷⁴ Mehra MR, Uber PA, Scott RL, Park MH. Ethnic disparity in clinical outcome after heart transplantation is abrogated using *tacrolimus* and mycophenolate mofetil-based immunosuppression. *Transplantation*. 2002 Dec 15;74(11):1568-73.
- ²⁷⁵ Secretaria de Estado da Saúde / Governo do Estado de São Paulo. *Protocolo Técnico – Micofenolato mofetil*. Disponível no site da Internet <http://www.farma.saude.sp.gov.br/protocolo/micofenolato.htm>, acesso em 22 de março de 2006.
- ²⁷⁶ Dobrolet NC, Webber SA, Blatt J, Michaels M, Kiaffas M, Kurland G, Boyle GJ. Hematologic abnormalities in children and young adults receiving *tacrolimus*-based immunosuppression following cardiothoracic transplantation. *Pediatr Transplant*. 2001 Apr;5(2):125-31.
- ²⁷⁷ Thom N, Haase N, Adams R, Friday G et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2006 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2006. Disponível no site da Internet: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.171600
- ²⁷⁸ CDC/NCHS, *Vital Health Stat 10*. 2005 July;10:225.
- ²⁷⁹ NCHS. *Vital Health Stat*. 2004;13:157.
- ²⁸⁰ Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), Internações por Ano competência segundo Lista Morb CID-10, e Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS) - Produção Ambulatorial do SUS - Brasil. *DATASUS*. Disponível no site da Internet: <http://www.datasus.gov.br>. Consulta em 08/03/2006.
- ²⁸¹ Ministério da Saúde – Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria do Gabinete do Ministro, Nº. 210. D.O.U. - *Diário Oficial da União*. Brasília: Poder Executivo. 2004;1:1.
- ²⁸² Schuijf J, Bax JJ, Shaw LJ, de Roos A, Lamb HJ, van der Wall EE, Wijns W. Meta-analysis of comparative diagnostic performance of magnetic resonance imaging and multislice computed tomography for noninvasive coronary angiography. *Am Heart J*. 2006;151(2):404-411.
- ²⁸³ Housenfield GN. Computerized transverse axial scanning (tomography): Part I: Description of system. *Bri J Radiol*. 1973;46:1016-1022.
- ²⁸⁴ Godfrey N. Housenfield - Autobiography. *Nobel e-museum*. Disponível no site da Internet: <http://www.nobel.se/medicine/laureates/1979/housenfield-autobio.html>.
- ²⁸⁵ Kachelriess M, Kalender WA. Electrocardiogram-correlated image reconstruction from subsecond spiral CT scans of the heart. *Med Phys*. 1998;25(12):2417-2431.
- ²⁸⁶ Kachelriess M, Ulzheimer S, Kalender WA. ECG-correlated imaging of the heart with subsecond multi-slice spiral CT. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 2000;19(9):888-901.

- 287 Stanford W, Rooholamini AS, Galvin JR. Ultrafast computed tomography for detection of intracardiac thrombi and tumors. In: Elliott LP (ed), *Cardiac Imaging in Infants, Children and Adults*. Philadelphia: JB Lippincott; 2001:494-500.
- 288 Stanford W. Computed tomography and ultrafast computed tomography in pericardial disease. In: Elliott LP (ed), *Cardiac Imaging in Infants, Children and Adults*. Philadelphia: JB Lippincott; 2001:415-420.
- 289 Stanford W. Electron-beam computed tomography in the evaluation of ischemic heart disease. In: Taveras JM, Ferrucci JT (eds), *Radiology on CD-ROM: Diagnosis-Imaging-Intervention*. Philadelphia: JB Lippincott; Williams and Wilkins; 2002, Chapter 19:2.
- 290 O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF et al. American College of Cardiology / American Heart expert consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:326-340.
- 291 Rumberger JA, Simmons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation*. 1995;92(8):2157-2162.
- 292 Achenbach S, Moshage W, Ropers D et al. Value of electro-beam computed tomography for the noninvasive detection of high-grade coronary artery stenosis and occlusions. *N Engl J Med*. 1998;339:1964-1971.
- 293 Brix G, Nagel HD, Stamm G, Veit R, Lechel U, Griebel J, Galanski M. Radiation exposure in multi-slice versus single-slice spiral CT: results of a nationwide survey. *Eur Radiol*. 2003;Apr 10.
- 294 Koller CJ, Eatough PJ, Bettridge A. Variations in radiation dose between the same model of multislice CT scanner at different hospitals. *Br J Radiol*. 2003;76:798-802.
- 295 Starck G, Lonn L, Cederbald A, Forssell-Aronsson E, Sjostrom L, Alpsten M. A method to obtain the same levels of CT image noise for patients of various sizes, to minimise radiation dose. *Br J Radiol*. 2002;75:140-50.
- 296 Center for Devices and Radiological Health. *FDA public health notification: reducing radiation risk from computed tomography for pediatric and small adult patients*. Rockville, MD: U. S. Food and Drug Administration; 2001,Nov 2, 5p.
- 297 U.S. National Cancer Institute e a Society for Pediatric Radiology. Screening for coronary heart disease: recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2004;140(7):569-72.
- 298 Morin RL, Gerber TC, McCollough CH. Radiation Dose in Computed Tomography of the Heart. *Circulation*. 2003;107:917-922.
- 299 Hausleiter J, Meyer T, Hadamitzky M, Huber E, Zankl M, Martinoff S, Kastrati A, Schömig A. Radiation Dose Estimates From Cardiac Multislice Computed Tomography in Daily Practice Impact of Different Scanning Protocols on Effective Dose Estimates. *Circulation*. 2006;113:1305-1310.
- 300 Emergency Care Institute, ECRI/USA. Multislice computed tomography systems. *Health Devices*. 2002;31(5):161-188.
- 301 Frost & Sullivan. *U.S. cardiac and vascular X-ray equipment markets*. Research Report summary and table of contents. New York (NY): Frost & Sullivan; 2004, Oct 28 [cited 2005 Mar 7], [5 p]. Disponível na internet: <http://www.frost.com>.

-
- ³⁰² Trindade E, Direx, Divisões de Cirurgia, Cardiologia Intervencionista, Imagem e Informática do InCor. *Análise da produção, 2003 a 2005*.
- ³⁰³ Lemos P, Rochitte CE. Entrevistas – estimativas educadas sobre a realidade da população assistida no InCor. *Comunicação pessoal*.
- ³⁰⁴ Cordeiro MAS, Lardo AC, Brito MSV, Rosário Neto MA, Siqueira MHA, Parga JR, Ávila LF, Ramires JAF, Lima JAC, Rochitte CE. CT angiography in highly calcified arteries: 2D vs. Modified automated 3D approach to identify coronary stenoses. *Int J Cardiovasc Imaging* 2006;DOI 10.1007/s10554-005-9044-9.
- ³⁰⁵ Stein PD, Beemath A, Kayali F, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Multidetector computed tomography for the diagnosis of coronary artery disease: a systematic review. *Am J of Med*. 2006;119:203-216.
- ³⁰⁶ Frost L, Molgaard H, Christiansen EH, Hjortholm K, Paulsen PK, Thomsen PEB. Atrial fibrillation and flutter after coronary artery by-pass surgery: epidemiology, risk factors and preventive trials. *International Journal of Cardiology*. 1992;36:253-61.
- ³⁰⁷ Fuller JA, Adams GG, Buxton B. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting Is it a disorder of elderly? *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1989;97:821-5.
- ³⁰⁸ Lauer MS, Eagle KA., Atrial fibrillation following cardiac surgery. In: Falk RN, Podrid PJ. (Eds) *Atrial Fibrillation: Mechanisms and Management*. New York: Raven Press; 1992, p:127-43.
- ³⁰⁹ Mathew JP, Parks R, Savino JS, Friedman AS, Koch C, Mangano DT et al. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery. Predictors, outcomes, and resource utilization. *JAMA*. 1996;276:300-6.
- ³¹⁰ Ommen SR, Odell JA, Stanton M. Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. *New England Journal of Medicine*. 1997;336(20):1429-34.
- ³¹¹ Page PL, Pym J. Atrial fibrillation following cardiac surgery. *Canadian Journal of Cardiology*. 1996;12 (Supl A):40A-4A.
- ³¹² Taylor GJ et al. Determinants of hospital charges for coronary artery bypass surgery: the economic consequences of postoperative complications. *American Journal of Cardiology*. 1990;65:309-13.
- ³¹³ Vasconcelos JTM, Scanavacca MI, Sampaio RO, Grinberg M, Sosa EA, Oliveira SA. Tratamento cirúrgico da fibrilação atrial por isolamento da parede posterior do átrio esquerdo em doentes com valvopatia mitral reumática crônica. Um estudo randomizado com grupo controle. *Arq Bras de Cardiol*. 2003;83(3):203-210.
- ³¹⁴ Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. *Circulation*. 2001 Oct 23;104(17):2118-50.
- ³¹⁵ Chugh SS, Blackshear JL, Shen WK, Hammill SC, Gersh BJ. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Feb;37(2):371-8.

-
- ³¹⁶ Werkö L. Atrial fibrillation: introduction. In Olsson SB, Alessie MA, Campbell RWF (Eds) *Atrial Fibrillation: Mechanisms and therapeutic strategies*. Armonk[NY]: Futura; 1994:1-13.
- ³¹⁷ Lake FR, Cullen KJ, Klerk NH, McCall MG, Rosman DL. Atrial fibrillation and mortality in elderly population. *Austr N Z J Med*. 1989;19:321-326.
- ³¹⁸ Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Eng J Med*. 1982;306:1018-1022.
- ³¹⁹ Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology*. 1978;28:973-977.
- ³²⁰ Torres RPA. Febre reumática: epidemiologia e prevenção. *Arq Bras Cardiol*. 1994;63:439-40.
- ³²¹ Flugelman MY, Hasin Y, Katznelson N et al. Restoration and maintenance of sinus rhythm after mitral surgery for mitral stenosis. *Am J Cardiol*. 1984; 54: 617-9.
- ³²² Jessurun ER, Van Hemel NM, Kelder JC et al. Mitral valve surgery and atrial fibrillation: is atrial fibrillation surgery also needed? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000; 17: 530-7.
- ³²³ The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation. *New England J Med*. 2002;347(23):1825-1833.
- ³²⁴ Coyne K, Margolis MK, Grandy S, Zimetbaum P. The State of Patient-Reported Outcomes in Atrial Fibrillation: A Review of Current Measures. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(7):687-708.
- ³²⁵ Hagens VE, Ranchor AV, Van Sonderen E, et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(2):241-7.
- ³²⁶ Goldberg A, Menen M, Mickelsen S, et al. Atrial fibrillation ablation leads to long-term improvement of quality of life and reduced utilization of healthcare resources. *J Interv Card Electrophysiol*. 2003;8(1):59-64.
- ³²⁷ Lonnerrholm S, Blomstrom P, Nilsson L, et al. Effects of the maze operation on health-related quality of life in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2000;101(22):2607-11.
- ³²⁸ Cox JL, Schuessler RB, D'agostino H.J et al. The surgical treatment of atrial fibrillation III: development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991; 101: 569-83.
- ³²⁹ Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB et al. Surgical interruption of atrial reentry as a cure for atrial fibrillation. In: Olsson SB, Alessie MA, Campbell RWF Eds. *Atrial fibrillation: mechanisms and therapeutic strategies*. Armonk [NY]: Futura; 1994:373-404.
- ³³⁰ Kalil RAK, Albrecht A, Lima GG et al. Resultados do tratamento cirúrgico da fibrilação atrial crônica. *Arq Bras Cardiol*. 1999; 73: 139-43.
- ³³¹ Jatene MB, Marcial MB, Tarasoutchi F et al. Influence of the maze procedure on the treatment of rheumatic atrial fibrillation: evaluation of rhythm control and clinical outcome in a comparative study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000; 17: 117-24.

-
- ³³² Kim YJ, Sohn DW, Park DG et al. Restoration of atrial mechanical function after maze operation in patients with structural heart disease. *Am Heart J*. 1998; 136: 1070-4.
- ³³³ Melo J, Adragão P, Neves J et al. Surgery for atrial fibrillation using radiofrequency catheter ablation: assessment of results at one year. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999; 15: 851-4.
- ³³⁴ Kottkamp H, Hindricks G, Hammel D et al. Intraoperative radiofrequency ablation of chronic atrial fibrillation: a left atrial curative approach by elimination of anatomic "anchor" reentrant circuits. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999; 10: 772-80.
- ³³⁵ Sueda T, Nagata H, Orihashi K et al. Efficacy of a simple left atrial procedure for chronic atrial fibrillation in mitral valve operations. *Ann Thorac Surg*. 1997; 63: 1070-5.
- ³³⁶ Kottkamp H, Hindricks G, Hammel D et al. Intraoperative radiofrequency ablation of chronic atrial fibrillation: a left atrial curative approach by elimination of anatomic "anchor" reentrant circuits. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999;10:772-80.
- ³³⁷ Melo J, Adragão P, Neves J et al. Surgery for atrial fibrillation using radiofrequency catheter ablation: assessment of results at one year. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15:851-4.
- ³³⁸ Mohr FW, Fabricius AM, Falk V et al. Curative treatment of atrial fibrillation with intraoperative radiofrequency ablation: short-term and midterm results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123:919-27.
- ³³⁹ Ruchat P, Schlaepfer J, Delabays A et al. Left atrial radiofrequency compartmentalization for chronic atrial fibrillation during heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;50:155-9.
- ³⁴⁰ Deneke T, Khargi K, Grewe PH et al. Left atrial versus bi-atrial Maze operation using intraoperatively cooled-tip radiofrequency ablation in patients undergoing open-heart surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1644-50.
- ³⁴¹ Kalil RAK, Lima GG, Leiria TLL et al. Simple surgical isolation of pulmonary veins for treating secondary atrial fibrillation in mitral valve disease. *Ann Thorac Surg*. 2002;73:1169-73.
- ³⁴² Oral H, Knight BP, Tada H, et al. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2002;105:1077-1081.
- ³⁴³ Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation*. 2000;102:2463-2465.
- ³⁴⁴ MarroucheNF, Pavia S, Dresing T, et al. Pulmonary veins isolation for treatment of atrial fibrillation: results with paroxysmal, persistent and chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;104:II-459.
- ³⁴⁵ Mangrum JM, Mounsey JP, Kok LC, et al. Intracardiac echocardiography-guided, anatomic based radiofrequency ablation of focal atrial fibrillation originating from pulmonary veins. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1973-1983.
- ³⁴⁶ Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiologic characteristics, pharmacologic response, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation*. 1999;100:1879-1886.
- ³⁴⁷ Yu WC, Hsu TL, Tai CT, et al. Acquired pulmonary vein stenosis after radiofrequency catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12:887-892.

-
- ³⁴⁸ Lin WS, Prakash VS, Tai CT, et al. Pulmonary vein morphology in patients with paroxysmal atrial fibrillation initiated by ectopic beats originating from the pulmonary veins: implications for catheter ablation. *Circulation*. 2000;101:1274-1281.
- ³⁴⁹ Ho SY, Cabrera JA, Tran VH, et al. Architecture of the pulmonary veins: relevance to radiofrequency ablation. *Heart*. 2001;86:265-270.
- ³⁵⁰ Tsao HM, Wu MH, Yu WC, et al. Role of right middle pulmonary vein in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12:1353-1357.
- ³⁵¹ Jatene AD, Sosa E, Tarasoutchi F, Jatene MB, Pomerantzeff PMA - Tratamento cirúrgico da fibrilação atrial. Procedimento do "labirinto": experiência inicial. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 1992;7:107-111.
- ³⁵² Jatene MB, Sosa E, Jatene FB et al. - Evolução tardia da operação de Cox para fibrilação atrial em valvopatia mitral. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 1995;10:18-24.
- ³⁵³ Gregori FJr, Cordeiro C, Goulart M et al. - Técnica de Cox sem crioablação para tratamento cirúrgico da fibrilação atrial. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 1993;8:220-224.
- ³⁵⁴ Kosakai Y, Kawaguchi AT, Isobe F et al. - Cox maze procedure for chronic atrial fibrillation associated with mitral valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;108:1049-1055.
- ³⁵⁵ McCarthy PM, Castle LW, Maloney JD et al. - Initial experience with the maze procedure for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;105:1077-1087.
- ³⁵⁶ Sandoval N, Velasco VM, Orjuela H et al. - Concomitant mitral valve or atrial septal defect surgery and the modified Cox-maze procedure. *Am J Cardiol*. 1996;77:561-566.
- ³⁵⁷ Jatene MB. *A operação de Cox no tratamento da fibrilação atrial em valvopatia mitral reumática: análise dos resultados imediatos e a longo prazo*. Tese(doutorado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Cardio-Pneumologia. Área de concentração: Cirurgia Torácica e Cardiovascular. Orientador: Miguel Lorenzo Barbero Marcial. São Paulo: USP/FM/SBD-196/97; 1997, 110p.
- ³⁵⁸ Abreu Filho CAC, Lisboa LAF, Dallan LAO, Spina GS, Grinberg M, Scanavacca M, Sosa E, Ramires JAF, Oliveira SA. Effectiveness of the Maze Procedure Using Cooled-Tip Radiofrequency Ablation in Patients With Permanent Atrial Fibrillation and Rheumatic Mitral Valve Disease *Circulation*. 2005;112[suppl I]:I-20-I-25.
- ³⁵⁹ Hueb WA, Ramires JAF, Wajchenberg BL, Oliveira AS, Martinez Fº. EE, César LAM, Luz PL, Soares PR, Lopes NHM, Cícero C. The design, patient population and outcomes from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI 2D) randomized trial and registries. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(2):241-7.
- ³⁶⁰ Zweig MH. ROC plots display test accuracy. *Clin. Chem*. 1993;39(6):1345-6.
- ³⁶¹ Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology*. 1983;148(3):839-43.
- ³⁶² Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem*. 1993; 39(4):561-77.
- ³⁶³ Blakeley DD, Oddone EZ, Hasselblad V, Simel DL, Matchar DB. Noninvasive carotid artery testing. A meta-analytic review. *Ann Intern Med*. 1995;122(5):360-7.

-
- ³⁶⁴ Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, McGoon DC, Murphy ML, Roe BB. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation*. 1975;51(Suppl.4):5–40.
- ³⁶⁵ American Heart Association. *American Heart Association Annual Meeting 2005, Book of Abstracts*. Dallas, USA: American Heart Association; 2005.