

Diretrizes terapêuticas aplicadas em economia da saúde: avaliação bioética

Therapeutic guidelines applied to health economics: bioethics assessment

Marcos Santos¹

Palavras-chave:

diretrizes terapêuticas, indústria farmacêutica, sociedades de especialistas, SUS - bioética

Keywords:

guidelines, pharmaceutical industry, specialist societies, public health, bioethics

Introdução

Diretrizes terapêuticas, ou protocolos de conduta, têm sido cada vez mais empregados por agências governamentais, indústrias farmacêuticas ou sociedades de especialistas, com o objetivo de normatizar procedimentos frente a situações clínicas específicas, objetivando, idealmente, um melhor resultado para o paciente (Cluzeau, *et al.*, 2003), potencializando os benefícios e minimizando os riscos do ato médico, em

RESUMO

Diretrizes terapêuticas têm sido empregadas por agências governamentais, indústria farmacêutica ou sociedades de especialistas visando normatizar condutas frente a situações clínicas determinadas. A necessidade da produção destes documentos apareceu quando estudos começaram a constatar que a adequação da indicação de procedimentos médicos era incerta, com resultados finais sub-ótimos. Este texto propõe estudar a origem das diretrizes terapêuticas, sua relação com a orientação clínica escolhida e potenciais conflitos de interesses e, finalmente, analisar as implicações éticas, à luz da Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos da UNESCO, da atuação do profissional de saúde em conformidade ou não com o texto, quando há potencial antagonismo destas orientações com sua autonomia e responsabilidade social.

ABSTRACT

Government agencies, pharmaceutical companies or medical specialty societies have employed therapeutic guidelines in order to standardize practices, when facing specific, pre-determined clinical situations. The start of the production of such documents was needed because studies realized that the adequacy of various medical procedures was uncertain, with sub-optimal outcomes. This study proposes to investigate the importance of the origin of therapeutic guidelines and its potential conflicts of interest. In addition, we will investigate the ethical implications of the professional conduct, in accordance or not with therapeutic guidelines, when there is the potential antagonism between the document and professional autonomy and social responsibility, according to the Universal Declaration on Bioethics and Human Rights, from UNESCO.

consonância com o artigo 4 da Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos da UNESCO (DUBDH) (UNESCO, 2005). Uma diretriz é um documento que visa determinar um curso de ação, visa agilizar os processos particulares de acordo com uma rotina determinada, e deve ter sólido respaldo na literatura científica vigente (US Department of Veterans Health Affairs, 2015). A necessidade da produção de diretrizes terapêuticas, que resumissem o estado da arte para o tratamento de uma determinada patologia, apareceu quando es-

Recebido em: 21/10/2015. **Aprovado para publicação em:** 07/12/2015

1. Chefe do Serviço de Oncologia – Hospital Universitário de Brasília – Brasília/DF, MBA Economia da Saúde – Université Paris Descartes, Cátedra UNESCO de Bioética – Universidade de Brasília

Informação sobre auxílios recebidos: Este trabalho não recebeu auxílios financeiros

Conflitos de interesse: O autor declara não ter conflitos de interesse

Apresentações em congressos: O estudo foi apresentado (apresentação oral) no XI Congresso Brasileiro de Bioética, organizado pela Sociedade Brasileira de Bioética, na cidade de Curitiba, entre os dias 16 a 18 de setembro de 2015.

Autor correspondente: Marcos Santos MD. MSc Cátedra UNESCO de Bioética – Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Ciências da Saúde - Caixa Postal: 04451 - Asa Norte - Brasília/DF – Brasil - CEP 70.904-970 - Telefone: 61-83554308. E-mail: marcosrxt@gmail.com

todos começaram a constatar que a adequação da indicação de procedimentos médicos era incerta, dada a elevada variabilidade de condutas adotadas pelos profissionais de saúde. Por isso, uma parcela significativa dos pacientes estaria, em teoria, sujeita a ser submetida a procedimentos que não representavam o melhor nível de evidência disponível naquele momento (Chassin, *et al.*, 1987). Provavelmente, portanto, não experimentariam o melhor resultado possível esperado para sua condição clínica.

O conhecimento médico necessário para um desempenho ótimo é extenso e muito detalhado. Além de ser dinâmico, ou seja, muda rapidamente e com muita frequência. Assim sendo, é muito difícil que o profissional se mantenha consistentemente atualizado, mais do que sobre a indicação de um determinado tratamento, mas sobre a dose adequada de cada medicação específica, e sobre o período durante o qual esta deve ser utilizada (Andrejak, *et al.*, 2008). Diretrizes terapêuticas têm o objetivo, então, de regular e definir qual é a atitude correta em uma determinada circunstância, diminuindo a incidência do erro humano e aumentando a adesão ao que é considerado prática padrão; e o faz reduzindo a necessidade de cálculo ou ponderações imediatas, de improviso, protegendo o profissional de eventuais esquecimentos. Apresentam uma deliberação pronta, previamente pensada, que fica à espera da ocasião adequada para ser implementada. Estão na intersecção da educação médica, investigação científica e prática clínica. Construídas a partir de informação de pesquisa, têm, finalmente, uma função didática (Institute of Medicine, 2009).

Diretrizes terapêuticas não são, obviamente, intrinsecamente antiéticas. Tendem a respeitar, conforme dito acima, o artigo 4 da DUBDH. Porém, mais do que sumários da evidência, tais documentos acabam sendo, também, interpretação da mesma evidência, feita pelos autores que compõem o painel que desenvolve o texto (Powers, 2011). Se referem, normalmente, a problemas complexos, repletos de incertezas, alternativas e exceções. Os autores, com frequência, têm de lidar com estudos detentores de limitações metodológicas, e com resultados conflitantes (Guallar & Laine, 2014). E, ainda assim, dadas as incertezas envolvidas, estes documentos têm sido usados, com frequência, como definidores do tratamento standard em várias condições clínicas, como medidas de avaliação de performance do prescritor, para decisões a respeito de cobertura por seguros de saúde (ou governos, em países com sistema público de saúde), ou ainda, em testemunhos, em processos por má prática médica (Garber, 2005; Pauly, 1995). Assim, a aplicação de valores não médicos associada a pressões intensas e variadas de inúmeros “players” podem resultar em produção e uso indevido desses supracitados documentos (Berger & Rosner, 1996). Este estudo propõe, através de uma análise crítica da literatura, estudar a importância da origem das diretrizes terapêuticas,

a relação da orientação clínica inserida no documento com seus potenciais conflitos de interesses, assim como, finalmente, analisar as implicações éticas da atuação do profissional de saúde, em conformidade ou não com o texto, quando há potencial antagonismo destas orientações e sua autonomia e responsabilidade social.

A origem da diretriz terapêutica

Historicamente, dados de estudos patrocinados são sempre sujeitos a interpretações mais rigorosas, dada a necessidade de promoção do produto (Santos, Silva, & Paranhos, 2014; Tibau, *et al.*, 2015). Tal fato, já relativamente bem conhecido é bem discutido na comunidade acadêmica, e visto como inevitável e potencialmente positivo, se bem aproveitado, mantida a pré-condição fundamental da clareza e transparência (Kitsis, 2009; Thompson, 1993). Por outro lado, qualquer posicionamento coercitivo por parte de entidades governamentais, na definição de políticas públicas, ou por grupos de pagadores, no caso da medicina privada, quando da produção de diretrizes terapêuticas, traz consigo o peso de erros históricos, debitados, na melhor das hipóteses, na pouca prudência assumida diante da análise da evidência disponível, pelos responsáveis, no momento da composição do documento. E este tipo de atitude expõe o artigo a questionamentos outros, como a influência perniciosa de eventuais conflitos de interesse, perigosamente deslegitimando o processo de redação como um todo. Por exemplo, no início dos anos 90, o Instituto Nacional de Saúde norte-americano (NIH) divulgou documento para todos os centros de tratamento de emergências daquele país, indicando que doses elevadas de corticosteroides deveriam ser utilizadas imediatamente após traumatismos medulares agudos, embora esta conduta fosse objeto de questionamentos de muitos neurocirurgiões respeitados naquele momento (dado o risco de infecções ou sangramento gastrointestinal), e embora os dados do estudo pivotal, fonte alimentadora deste documento, ainda não tivessem sido publicados na íntegra. Os profissionais se sentiram coagidos a tomar esta atitude potencialmente danosa, uma vez que se viam, inesperadamente, sob o risco de processos por má prática profissional, dada a clara orientação governamental expressa na diretriz (Lenzer, NIH secrets: study break, 30 de outubro de 2006). Posteriormente, observou-se que as conclusões do estudo citado versavam somente sobre um subgrupo específico de pacientes (Bracken, *et al.*, 1990) e que tal conduta era, finalmente, deletéria se tomada como regra. Os guidelines atuais, como evidência do erro, apontam em direção inversa (Canadian Association of Emergency Physicians, 2003; Bydon, Lin, Macki, Gokaslan, & Bydon, 2014). Verificou-se posteriormente, também, que o autor principal do estudo, que foi (insuspeitavelmente) patrocinado por uma entidade governamental, recebia remuneração

ração de uma empresa farmacêutica, importante produtora de um dos corticosteroides mais prevalentes no mercado de então (Lanzer, 2013). Tinha, portanto, interesses outros na publicação e divulgação deste estudo.

Deveria a própria agência que, inicialmente, orientou uma determinada tomada de decisão, voltar atrás publicamente e esclarecer que os médicos que não seguiram suas orientações não estavam, finalmente, errados? E que os que seguiram, por consequência, estavam. Ou ainda: deve o paciente ser necessariamente informado pelo médico de que a sua conduta, eventualmente, contraria diretrizes terapêuticas governamentais publicadas, como medida de proteção contra possíveis processos futuros? E este, uma vez informado, deve, idealmente, assinar um termo de consentimento, aceitando (ou não) a conduta do médico, nestas circunstâncias? Pode o paciente, conhecedor de seu estado de saúde, cobrar que um procedimento, por parte do seu médico, esteja de acordo com os guidelines governamentais? São questionamentos éticos inevitáveis, e de difícil resposta, decorrentes deste tipo de postura proativa, por parte da entidade reguladora, que acabam por interferir negativamente na relação médico-paciente.

Um exemplo de decisão governamental de caráter discutível em terras brasileiras é o recente parecer da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) a respeito da utilização de Temozolomida para o tratamento adjuvante de pacientes portadores de gliomas de alto grau (CONITEC, Temozolomida para o tratamento adjuvante de pacientes portadores de glioma de alto grau, 2014). Ali, contraindica-se a utilização rotineira da droga por esta ter, segundo os pareceristas, eficácia comparável ao esquema de quimioterapia PCV (procarbazina, lomustina e vincristina) e cita-se, como referência bibliográfica sustentadora da conclusão, portaria anterior do Ministério da Saúde (Ministério da Saúde, Portaria nº 599, de 26 de junho de 2012, 2012), e não artigos publicados em revistas indexadas. Ao pesquisarmos a referida portaria, observa-se que a bibliografia que dá sustentação à afirmação anterior (2 artigos prospectivos e randomizados), estudaram somente gliomas grau III (Wick, *et al.*, 2009; Brada, *et al.*, 2010), e não gliomas grau IV, que representam pelo menos 80% dos casos de gliomas de alto grau (De Angelis, 2001). Quando se observa a evidência que se refere aos gliomas grau IV (glioblastomas multiformes), citadas no próprio parecer, vê-se que esta droga demonstrou ganho importante de sobrevida global, quando associada a radioterapia (Stupp, *et al.*, 2009). E, flagrantemente contrário ao que se afirma no parecer, tal droga é sim considerada standard no Reino Unido (NICE, 2007), além de assim ser em outros importantes países ao redor do globo. O estudo desta droga, em comparação com placebo, estava, portanto, eticamente justificado (neste subgrupo de pacientes, com gliomas grau IV), ao contrário do que afirmam os autores, uma vez que não

havia (e não há), neste grupo específico, demonstração de equivalência da temozolomida à quimioterapia supracitada (PCV). E os resultados não podem, portanto, ser desprezados na avaliação da aquisição tecnológica pelo país.

Outro exemplo de diretrizes terapêuticas produzidas por agentes governamentais nacionais são os PCDT (Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas), publicados pelo Ministério da Saúde. Os PCDT têm o objetivo de estabelecer claramente os critérios de diagnóstico de cada doença, o algoritmo de tratamento das doenças com as respectivas doses adequadas e os mecanismos para o monitoramento clínico em relação à efetividade do tratamento e a supervisão de possíveis efeitos adversos. Observando, segundo informa o site do Ministério da Saúde, ética e tecnicamente a prescrição médica, os PCDT objetivam criar mecanismos para a garantia da prescrição segura e eficaz (Ministério da Saúde, Portal da Saúde - Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, 2014). Entretanto, ao analisarmos, por exemplo, o PCDT que versa sobre a Doença de Gaucher, uma doença causada pela atividade deficiente da enzima beta-glicocerebrosidase, que compromete o metabolismo lipídico, resultando em acúmulo de glicocerebrosídeo nos macrófagos, constata-se que, dentre as opções terapêuticas presentes e aprovadas por entidades regulatórias no território nacional, há clara indução de escolha de uma delas (alfatiglicerase) em detrimento de outras (imiglucerase ou alfavelaglicerase). Apesar da ausência de estudos comparativos diretos, da ausência de qualquer superioridade, seja no quesito eficácia ou segurança e do maior conhecimento acumulado com uma das enzimas (o que é relevante, em se tratando de doenças raras) (Ministério da Saúde, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Doença de Gaucher, 2014). E, apesar também, do maior preço da terapêutica escolhida. Tal inconsistência foi mantida e referendada em documento posterior, da mesma Conitec (Ministério da Saúde & Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos, Alfatiglicerase para o tratamento da doença de Gaucher, 2014). Há, apenas, a promessa de redução futura de custos advinda de transferência tecnológica.

Sociedades de especialistas, por sua vez, normalmente se desagradam quando um guideline não recomenda um procedimento que praticam e pelo qual, são remunerados (Kopans, 2010). E não são, tampouco, fontes absolutamente confiáveis de documentos indicadores de condutas médicas ou paramédicas (Classen & Mermel, 2015). Vejamos, por exemplo, o caso das orientações a respeito do rastreamento de pacientes assintomáticos na busca de tumores de próstata, através do toque retal e exame de PSA: enquanto entidades governamentais, como o NIH americano (National Cancer Institute, 2015), a "US Preventive Services Task Force", também americana (Harris & Lohr, 2002), ou o Instituto Nacional de Câncer brasileiro (INCa) (Instituto Nacional de Câncer, 2013) são taxativos ao relatar a ausência de qualquer bene-

fício demonstrado na literatura, concluindo que a prática deve ser desencorajada, a Sociedade Americana de Urologia encontra evidências para dizer que, entre 55 e 69 anos, a decisão de efetuar ou não o rastreamento deve ser “compartilhada” entre médico urologista e paciente (Carter, *et al.*, 2013), decisão referendada pela Sociedade Brasileira de Urologia (Sociedade Brasileira de Urologia, 2015). Não se está afirmando, aqui, que os urologistas agem unicamente por interesse num aumento do número de pacientes em seus consultórios, com conseqüente aumento do número de procedimentos, gerando maior remuneração. Citamos a colocação do Conselho Americano de Ciência e Saúde: “não descartando completamente o ponto de vista do médico, seria negligente não observar que, para um martelo, tudo parece um prego”. Em outras palavras, muitos urologistas “se apaixonaram” pelo teste do PSA. Não apenas por causa do enorme aumento de biópsias de próstata e procedimentos relacionados, mas porque muitos deles sentiram que, ao extirpar cada pequeno câncer de próstata que poderiam diagnosticar, estavam fazendo um grande serviço ao público em geral (Conselho Americano de Ciência e Saúde, 2015). Muitos acreditam, realmente, no procedimento.

Nem sempre os eventuais erros (ou discordâncias em relação a outros profissionais) são intencionais. Frequentemente, um complexo mecanismo psicológico entra em funcionamento, comprometendo a análise final dos resultados. Pesquisadores descreveram, por exemplo, que uma confiança exagerada no próprio trabalho, também conhecida como “Efeito Pigmalião” leva à crença sincera de que os resultados são realmente bons, apesar de evidências em contrário, que são simplesmente ignoradas. Pigmalião, da mitologia grega, foi um escultor que se apaixonou pela própria escultura e foi premiado pela Deusa Vênus, que a deu vida (Trouilloud & Serazin, 2003). Da mesma maneira, o pesquisador se enamora dos seus resultados (e também de capacidade de análise), chegando a um resultado final obviamente enviesado. Mas não necessariamente de maneira intencional.

Outra falha comum no processo de definição de um tratamento padrão é uma tendência a ignorar dados contraditórios que, eventualmente venham a colocar em xeque a conclusão dos investigadores. Tal procedimento, observou-se na prática, contribuiu para comprometer a “sobrevivência” de revisões sistemáticas, dado o aparecimento de estudos semelhantes, sobre o mesmo, tema, com conclusões diversas, por maior acúmulo de informação, muitas vezes já disponíveis no momento da primeira avaliação (Shojania, Sampson, Ansari, Doucette, & Moher, 2007). Pesquisadores também estão expostos ao que se conhece como “ilusão de foco”. Quando se admite, erroneamente, que uma alteração em uma única variável teria importância sobrevalorizada no resultado final de um problema. No campo da psicologia, por exemplo, é senso comum de que pessoas que passam

a ganhar mais dinheiro tornam-se mais felizes, o que raramente é verdadeiro e, na melhor das hipóteses, passageiro (Kahneman, Krueger, Schkade, Schwarz, & Stone, 2006). Na clínica, o grande exemplo recente foi a crença disseminada de que a reposição hormonal com estrógeno isoladamente restauraria a juventude e preveniria doenças cardiovasculares, demência, ou outras complicações advindas do avançar da idade. O que se viu ser, posteriormente, seriamente enviesado (Prentice, 2014).

Segundo os autores Thaler e Sustain, o processo de escolha dos indivíduos frequentemente trilha caminhos incoerentes, contrariando seus próprios interesses. E a inércia acaba sendo um poderoso elemento a ser considerado em qualquer procedimento de tomada de decisão. Muitas pessoas acabam por escolher (e, no caso dos médicos, prescrever) o tratamento indicado simplesmente porque buscar alguma via alternativa implicaria em risco e necessidade de algum esforço. Tal tendência é ainda mais pujante se a alternativa escolhida for frequente e popular entre os pares (Thaler & Sustain, 2009). Há evidências de que mesmo que o médico creia que seguir a diretriz terapêutica possa ser danoso para o paciente, e que o documento possa ser o resultado de análises enviesadas, um número considerável de profissionais tende, finalmente, a segui-lo (Lanzer, 2013). Daí a ideia defendida pelos autores de que entidades regulatórias deveriam assumir um “paternalismo libertário” que, ciente das limitações acima, induziriam as decisões corretas (que seriam tomadas se as limitações de raciocínio não existissem) sem, no entanto, limitar as opções de escolha do indivíduo. Os autores são muito claros, no entanto, ao explicar que estas “induçãoes” devem sempre respeitar, em última análise, a liberdade de escolha do indivíduo. E que devem ser mais sutis do que mudanças grosseiras no incentivo econômico. Como, por exemplo, no pagamento por um ato médico, que não deve ser menor se puder ser justificado, pelo prescritor, como razoável, ainda que divergente de alguma diretriz terapêutica governamental (Thaler & Sustain, 2009). Há que se respeitar o princípio de que seguir uma orientação nunca é obrigatório. Orientações não são vinculativas e não são mandatórias (US Department of Veterans Health Affairs, 2015). Os autores, infelizmente, ignoram os riscos dos vieses advindos de documentos produzidos por entidades regulatórias mencionados.

Como medir a confiabilidade de um guideline

Segundo Thompson, conflito de interesse está caracterizado quando o julgamento de um profissional (ou de uma entidade produtora de uma diretriz terapêutica) a respeito de um interesse primário (supostamente o melhor resultado possível para o paciente) é influenciado indevidamente por um interesse secundário, não abertamente declarado (Thompson, 1993). O interesse primário de um profissional é

sempre determinado pelo seu dever no exercício da profissão. O interesse secundário nem sempre é ilegítimo, é preciso esclarecer. Mas passa a ser problemático quando adquire papel preponderante em relação ao primeiro. Isso evidencia a importância da clareza e transparência da declaração de conflitos de interesse quando da produção de uma diretriz terapêutica.

Os mesmos problemas, ainda que avaliados por entidades distintas, devem, idealmente, chegar a conclusões semelhantes, se partes têm interesses semelhantes (o benefício do paciente) e analisam a mesma literatura. Aquela que está publicada. Se, por um lado, guidelines preparados pela indústria podem ser resultado da análise seletiva dos dados mais favoráveis a respeito de um determinado medicamento, e se guidelines aprovados por sociedades de especialistas podem carregar o viés da recomendação de uma conduta potencialmente mais lucrativa (Emanuel & Fuchs, 2008), diretrizes governamentais trazem consigo o peso da responsabilidade de ser o governo o financiador da política pública de saúde, principalmente em um país com um sistema de atenção à saúde equânime, universal e integral, como o Brasil (Berlinger, Teixeira, & Campos, 1988). São, estes últimos, aqueles que gozam de menor confiança e influência entre os praticantes da medicina. Provavelmente por estarem sujeitos ao risco de utilização política das orientações clínicas presentes no documento. E ao histórico de utilização política pregressa dos mesmos documentos, justificando a preocupação anterior (Tunis, *et al.*, 1994).

Um bom guideline é, independente da fonte, obviamente aquele que, se obedecido, resultará no melhor desfecho possível para o tratamento de um paciente. Deve ser construído de maneira transparente, cientificamente viável, útil e confiável (Cluzeau, *et al.*, 2003). E deve ser ágil na renovação, sempre que uma nova descoberta científica se mostrar de grande valia para o grupo de pacientes a que se refere o documento. Com o grande aumento do número de guidelines disponíveis na literatura, cresceu também a necessidade de definição de critérios universais para a medição da qualidade desses documentos, uma vez que evidências mostravam que o processo de produção é vulnerável a interesses diversos (Grilli, Magrini, Penna, Mura, & Liberati, 2000), resultando, em última análise, em risco para o paciente ou para o sistema de saúde. Alguns instrumentos foram validados na Literatura internacional, como por exemplo, o AGREE (AGREE collaboration group) (Cluzeau, *et al.*, 2003), o IOM Standards for Trustworthiness (padrões de confiabilidade do Instituto de Medicina) (Graham, Mancher, Wolman, Greenfield, & Steinberg, 2011) ou o Manual do Instituto Nacional Britânico de Saúde e Excelência Clínica (NICE), publicado no ano de 2012 (National Institute for Health Clinical Excellence, 2012). Em todos os casos, cita-se um processo transparente de construção e financiamento do documento como algo absolutamente

fundamental. Além da discriminação dos conflitos de interesse, padrões elevados de revisão sistemática da Literatura, revisões externas e atualização permanente e independência editorial. Infelizmente, em análises posteriores, observa-se que uma mínima fração dos documentos atendem a estes critérios mínimos de razoabilidade (Reames, Krell, Ponto, & Wong, 2013).

Autonomia

O médico é, em última análise, o único responsável por sua prescrição. E não pode esconder-se atrás de guidelines, na hipótese de haver dano secundário a este ato médico, infringido a um paciente ou sujeito de pesquisa sob seu encargo. O documento não pode ser culpabilizado por um eventual desfecho desfavorável. Conforme Hanna Arendt, por ocasião do julgamento do criminoso nazista Adolf Eichmann, o argumento de que o indivíduo em questão é apenas um “dente” da engrenagem não é válido, pois, como os juízes se deram ao trabalho de apontar explicitamente, na sala de um tribunal não está em julgamento um sistema, uma história ou uma tendência histórica, um ismo, o antissemitismo, por exemplo, mas uma pessoa, e, se o réu é por acaso um funcionário, ele é acusado precisamente porque até um funcionário ainda é um ser humano, e é nesta qualidade que ele é julgado (Arendt, 1963). Em concordância com este princípio, no Código de Ética Médica, em seu capítulo III, artigo 1º, parágrafo único, lê-se: “A responsabilidade médica é sempre pessoal e não pode ser presumida”. E, no artigo 3º, vê-se que o profissional médico não pode “deixar de assumir responsabilidade sobre procedimento médico que indicou ou do qual participou, mesmo quando vários médicos tenham assistido o paciente”. Nem, tampouco, conforme o artigo 6º “Atribuir seus insucessos a terceiros e a circunstâncias ocasionais, exceto nos casos em que isso possa ser devidamente comprovado” (Conselho Federal de Medicina, 2009). O médico que, quando sua consciência indica direção inversa, acaba concordando com limitações de algum pagador, seja seguro de saúde ou o governo (no caso de um sistema público), sem fazer as considerações ou reclamações necessárias, está legalmente e moralmente ligado aos resultados do tratamento e ao bem-estar do paciente, não podendo distribuir a responsabilidade para os autores deste documento, ou promotores desta limitação (Berger & Rosner, 1996). Conforme o supracitado artigo 4 da DUBDH, que versa sobre “benefício e dano” (UNESCO, 2005).

A palavra autonomia, do grego “autos”, que significa “próprio”, e “nomos”, regra, refere-se, originalmente à auto governança das Cidade-Estado gregas. O significado foi, a partir da revolução iluminista do século XVIII, estendido para o indivíduo. E envolve uma autodeterminação livre de interferências externas, e livre de limitações externas que impeçam uma escolha significativa para o indivíduo. Como por exemplo a

falta de conhecimento específico sobre um tema. Pelo menos, duas condições são fundamentais para que o indivíduo exerça, completamente, sua autonomia: liberdade (independência de influência que interfira na sua decisão) e intencionalidade (capacidade de ação intencional) (Beauchamp & Childress, 2012). Orientações ou diretrizes terapêuticas podem, de fato, ser vistas como uma ameaça à autonomia do profissional. Ou como uma ameaça se, eventualmente, o documento não é seguido à risca. O que leva, conseqüentemente, a uma diminuição da satisfação profissional, advinda da prática médica. Ainda que a influência destes documentos, de fato, na prática médica, raramente seja graduada como “grande” ou “importante”, e que os clínicos com menos experiência sejam aqueles mais vulneráveis a este tipo de policiamento (Tunis, *et al.*, 1994). Desde o juramento de Hipócrates, há uma menção à autonomia e responsabilidade do médico, único responsável final pelos seus atos: “Aplicarei os regimes para o bem do doente segundo o meu poder e entendimento, nunca para causar dano ou mal a alguém” (Hipócrates, 2015).

Código de ética médica

No Brasil, o código de ética médica (resolução do CFM 1931/09), em seu capítulo I, artigo VII, respalda este posicionamento: “o médico exercerá a sua profissão com autonomia, não sendo obrigado a prestar serviços que contrariem os ditames de sua consciência ou a quem não deseje, excetuadas as situações de ausência de outro médico, em caso de urgência ou emergência, ou quando sua recusa possa trazer danos à saúde do paciente”. Posteriormente, no artigo VIII, lê-se: “o médico não pode, em nenhuma circunstância ou sob nenhum pretexto, renunciar liberdade profissional, nem permitir quaisquer restrições ou imposições que possam prejudicar a eficiência e a correção de seu trabalho”. Segue, posteriormente, no parágrafo XVI: “nenhuma disposição estatutária ou regimental de hospital ou de instituição, pública ou privada, limitará a escolha, pelo médico, dos meios cientificamente reconhecidos a serem praticados para o estabelecimento do diagnóstico e da execução do tratamento, salvo quando em benefício do paciente” (Conselho Federal de Medicina, 2009). Cabe acrescentar que, no supracitado Código, em seu Capítulo III, artigo 20º, lê-se: “É vedado ao médico permitir que interesses pecuniários, políticos, religiosos ou de quaisquer outras ordens, do seu empregador ou superior hierárquico ou do financiador público ou privado da assistência à saúde, interfiram na escolha dos melhores meios de prevenção, diagnóstico ou tratamento disponíveis e cientificamente reconhecidos no interesse da saúde do paciente ou da sociedade” (Conselho Federal de Medicina, 2009). O médico está, pois, obrigado moralmente

a empoderar o paciente, a partir do seu conhecimento e sua experiência, no exercício profissional.

Responsabilidade social

Segundo o artigo 14 da DUBDH, a promoção da saúde e do desenvolvimento social para a sua população é objetivo central dos governos, partilhado por todos os setores da sociedade. Considerando que usufruir do mais alto padrão de saúde atingível é um dos direitos fundamentais de todo ser humano, o progresso da ciência deve ampliar o acesso a cuidados de saúde de qualidade e a medicamentos essenciais, incluindo especialmente aqueles para saúde de mulheres e de crianças, uma vez que a saúde é essencial à vida em si e deve ser considerada como um bem social e humano (UNESCO, 2005). A justificativa para o direito dos cidadãos aos cuidados de saúde basear-se-ia, inicialmente, em duas premissas: a necessidade de proteção social e a necessidade da busca pela equidade de oportunidades. Em primeiro lugar, o Estado, tradicionalmente, sempre proveu proteção contra, por exemplo, crimes e incêndios. A necessidade de atenção à saúde também pode, então, por similaridade, ser entendida como um dever do Estado. Ações coletivas de proteção à saúde (que podem incluir proteção ambiental) existem em, virtualmente, todas as sociedades modernas (Beauchamp & Childress, 2012). Em segundo lugar, além da questão da proteção social, entende-se que a sociedade, como um todo, investiu na formação dos profissionais de saúde e na pesquisa biomédica. Se não na forma de universidades públicas, o fez através das inúmeras estratégias de renúncia fiscal das entidades privadas. Os benefícios daí advindos devem, portanto, ser compartilhados. E, pela regra da “oportunidade justa”, formulada por John Rawls, a Sociedade tem o dever moral de contrabalancear a falta de oportunidade originada de infortúnios para as quais as pessoas não têm, em absoluto, nenhum controle. E são, sob a ótica moral, produto da aleatoriedade (Rawls, 1971). A saúde cumpre mais do que um papel distributivo: trata-se de um bem fundamental para garantir a igualdade entre as pessoas, e a plena realização da liberdade. Porque sua ausência ataca diretamente a possibilidade de realização das expectativas de cada um de nós, ao longo de nossas vidas, complementa Norman Daniels (Daniels, 2008).

Segundo o eminente sanitário italiano Giovane Berlinguer, falecido no início do ano de 2015, historicamente, a mesma sociedade que cria as doenças, as distribui desigualmente entre os homens e permite que eles as tratem na proporção direta de suas riquezas materiais, mas na medida inversa às suas próprias necessidades de saúde (Berlinguer, Teixeira, & Campos, 1988). Equidade em saúde implica, então, no ideal de que cada pessoa tenha a mesma oportunidade de obter seu máximo potencial e, mais pragmaticamente, que ninguém esteja em desvantagem no alcance deste po-

tencial, se isto for viável. A expressão ativa da equidade em saúde é promover a diminuição das brechas nos indicadores de saúde que diferenciam grupos sociais através da ação de determinantes sociais, econômicos, tecnológicos e culturais. Que afetam preferencialmente os grupos mais desfavorecidos (Montoya & Barilari, 1998). Universalidade, na mesma direção, significa que todas as pessoas devem ter acesso aos cuidados médicos, independentemente de suas condições financeiras. Para tanto, segundo a OMS, o sistema de saúde deve: ser eficiente para atingir as prioridades definidas; informar e encorajar as pessoas a manterem-se, na medida do possível, saudáveis; ser capacitado para o diagnóstico precoce, para tratamentos complexos e na ajuda a pacientes em sua reabilitação; ser economicamente viável; ser composto por uma equipe de profissionais bem treinada e motivada, para que os serviços oferecidos atinjam a necessidade da população atendida (World Health Organization, 2014). A integralidade, por fim, é concebida como um conjunto articulado de ações e serviços de saúde, preventivos e curativos, individuais ou coletivos, em cada caso, nos níveis de complexidade do sistema. E deve considerar a pessoa como um todo, atendendo a todas as suas necessidades. A integralidade é um atributo do sistema de atenção. Um modelo integral é aquele que dispõe de estabelecimentos, unidades de prestação de serviços, pessoal capacitado e recursos necessários à produção de ações de saúde, que vão desde ações inespecíficas em grupos populacionais definidos, até ações específicas de vigilância ambiental, sanitária e epidemiológica, dirigidas ao controle de riscos e danos, além de ações de assistência e recuperação de indivíduos enfermos. Para tanto, é de fundamental importância a integração entre as ações de promoção à saúde, prevenção de doenças, tratamento e reabilitação (Teixeira, 2012).

Ninguém vive em estado de plena saúde. E a vida, o viver simplesmente, é enfermidade. É um estado de contínuo envelhecimento, de adaptação ao mundo exterior, que levará, cedo ou tarde, ao desfecho letal. Enfermo, do latim "infirmus", significa "não firme", uma constante na vida do homem como espécie. Saúde é, enfim, segundo Orgaz, um estado de perfeita harmonia, que não se realiza (Orgaz, 2007). Todo indivíduo necessitaria, então, de cuidados perenes do sistema de saúde, buscando a ilusão da saúde perfeita? A resposta óbvia é "não", porque o "sim" figura no terreno da utopia. Algum grau de enfermidade faz parte da vida (Howell & Frederick, 2000). O problema é definir, na prática, qual é o limite a partir do qual a intervenção (com seu respectivo custo para a sociedade) estaria justificada. Emmanuel & Fuchs enumeram fatores que, em conjunto, têm contribuído, além dos já anteriormente mencionados, para um perigoso aumento dos custos em saúde, que poderia levar à sua inviabilização, principalmente no contexto de saúde pública. São eles: altos custos administrativos, altos salários dos profissio-

nais (médicos) associados à sua relativa (e comum) raridade no mercado e, principalmente, a superutilização de recursos, frequentemente para além daquilo que, comprovadamente, necessita o paciente. Tal superutilização é estimulada, comumente, por um sistema que remunera o médico pela quantidade de procedimentos efetuados, e não pelo resultado alcançado pelo seu procedimento. O fato de o paciente não ser o responsável direto pelo pagamento do tratamento também é, reconhecidamente, um fator estimulante, por ser gerador ativo de demanda (Emmanuel & Fuchs, 2008). Barro, em um texto de 1978 (mas que se mantém muito atual), diz que o primeiro inimigo a ser identificado na lógica da mudança na direção da consolidação da saúde como direito é a "ideologia da quantidade". O novo, segundo o autor, e ainda novo nos dias de hoje, deve diferenciar-se do velho rechaçando qualquer presunção de que a sociedade deva responder aos problemas da saúde com mais consultas médicas, mais análises laboratoriais, mais exames diagnósticos, mais procedimentos, mais tratamentos ou mais medicamentos (Barro, 1978). A massificação, com subsequente mercantilização da medicina, converteu o enfermo em um consumidor como outro qualquer, cujo direito de requerer segundo seu próprio desejo (e de escolher diante de possibilidades que ele mesmo julga disponíveis), deve, obviamente, ser limitado (e pactuado democraticamente). Ainda que qualquer política que trabalhe nesta direção se converta, instantaneamente, em bastante antipática (Quirós & Puerta, 2009).

Qual deve ser, então, a atuação do profissional de saúde, compatível com a garantia de um direito universal à saúde? Quais são os limites deste direito? Em outras palavras, e como bem pontua Daniels, pessoas razoáveis podem discordar em quanto peso que deve se dar a diferentes estratégias de tratamento, em um cenário de recursos escassos. Teria o cidadão, por exemplo, direito ao acesso a refinadas técnicas de fertilização in vitro, em um contexto de insuficiente distribuição de medicamentos básicos, de uso contínuo, para doenças crônicas? Ou a cirurgias exclusivamente estéticas, mas para condições limitantes da qualidade de vida da pessoa, como por exemplo, cirurgias de redução (ou aumento) do volume das mamas, quando faltam salas ou cirurgiões para procedimentos curativos de patologias letais? Ou então, a terapêuticas experimentais que visem, por exemplo, retardar o envelhecimento? Deve o governo optar por um remédio mais caro, numa situação de restrição de recursos, com a justificativa de transferência de tecnologia, quando há outras tecnologias mais acessíveis e com perfil de segurança e efetividade mais claramente demonstrados? O que dizer, então, de uma gama enorme de medicações com alto apelo e popularidade, mas sem nenhum efeito prático comprovado (Quirós & Puerta, 2009)? São exemplos inúmeros suplementos vitamínicos e infundáveis xaropes para tosse, que recebemos para crianças com viroses, mas sem absolutamente

nenhuma eficácia comprovada (Arroll, 2008; Isbister, Prior, & Kilham, 2012). No ano de 2000, por exemplo, na Inglaterra, havia mais médicos praticantes de medicina alternativa registrados, com consultas pagas pelo sistema público de saúde local, do que, por exemplo, clínicos gerais (Quirós & Puerta, 2009). Manter a saúde pública e gratuita exige um processo contínuo de racionalização que não pode satisfazer a todos. O mais alto padrão de saúde atingível pode não incluir os exemplos citados e há, ainda, uma infinidade de outros (Daniels, 2008). Em um cenário no qual os recursos disponíveis para financiamento são, como vimos, escassos, e os custos, crescentes, regras para prioridades devem ser urgentemente definidas. Precisamos de princípios gerais que possam resolver esta disputa. Precisamos, portanto, de limites (justos) para tornar o sistema financiável. Seriam as diretrizes terapêuticas governamentais a forma adequada de definição destes limites?

O agente público que tem, legitimamente, o poder de tomar decisões, deve estabelecer parâmetros e decidir, visando não somente o controle de custos, mas o fornecimento da melhor assistência à saúde atingível, dado o poder econômico e político pré-pactuado daquela Sociedade, e mais especificamente, naquele momento histórico vivido, enquanto se toma a decisão (Rascati, 2009; Stefani, Brust, & Santos, 2014), sob pena da falência do sistema ou de injustiças em casos individuais. É fundamental, ressalta-se, transparência na definição de critérios, na definição de limites, e nos esclarecimentos da população a respeito das escolhas implementadas. No caso de eficácia e segurança equivalente, o tratamento menos custoso deve ser o escolhido, e eventuais malabarismos, como promessas de redução de custo futuro, devem ser evitados, dados os riscos envolvidos, que podem contemplar, inclusive, mudanças na administração, e na incapacidade de comprovação presente do benefício do ganho futuro, principalmente numa situação de restrição orçamentária. Neste cenário, sempre haverá ganhadores e perdedores. O agente público não age, então, como limitador da liberdade do médico, mas deve assumir para si a responsabilidade da negativa, no caso da falência da oferta do tratamento, antes de que haja personalização do problema, antes que se saiba, pessoalmente, quem é que não vai receber o medicamento (ou a tecnologia, ou o procedimento) por financiamento público. Não fornecer um determinado medicamento ou tecnologia pode ser ético, apesar de doloroso e antipático, caso as circunstâncias impeçam saída alternativa. Mas o peso da decisão deve deitar-se sobre as costas do Estado, legítimo gestor dos recursos da sociedade. Nunca do médico, em sua prática particular. Que deve ter liberdade e o dever moral de comunicar ao seu paciente qual é o melhor tratamento disponível, à luz do conhecimento científico da ocasião, para o tratamento de sua condição ou patologia. E o cidadão deve buscar, por meios próprios, aquilo que a sociedade pactua

em não lhe disponibilizar. Que deve estar, idealmente, para além do que é razoável, para que mantenha, na medida do possível, seu mais perfeito estado de saúde. Caso contrário, medidas restritivas em outras áreas que não a saúde, devem ser rapidamente planejadas e implementadas.

Conclusão

Os médicos estão moralmente obrigados a fornecer cuidados e assistência de alta qualidade e eficácia para seus pacientes, de acordo com a melhor evidência disponível, mas também de acordo com os limites dos recursos disponíveis, pactuados democraticamente. E documentos que resumem os dados mais relevantes da literatura em um assunto específico podem ser úteis nesta tarefa. Consensos são, portanto, legítimos, mas devem ser dinâmicos, mutáveis, não coercitivos, e o processo de produção deve ser transparente e permanentemente questionável. Devem servir de guia sem jamais serem autoritários, nem condicionantes. É fundamental a transparência na declaração de conflitos de interesse. Imaginar que incertezas ou particularidades de um determinado paciente podem ser ignoradas por consensos de especialistas é um erro conceitual. Diretrizes terapêuticas não podem, conseqüentemente, substituir o julgamento autônomo do profissional de saúde, único responsável pelo seu ato, para com o paciente. Que deve auferir o máximo benefício e o mínimo dano possível secundário a práticas médicas ou tecnologias associadas. Cabe ao Estado, legitimamente empoderado, definir os limites do seu sistema de saúde. Com critérios claros, de maneira transparente e pactuada democraticamente.

Referências bibliográficas

- Andrejak, M, Bader, J, Bamberger, M, Bergmann, J, Billbault, P, Bordet, R, Zylberman, M (2008). Good medical practice for drugs. Definition, guidelines, references, field of action and applications. *Thérapie*, 63(4), pp. 267-80.
- Arendt, H. (1963). *Eichmann em Jerusalém, um relato sobre a banalidade do mal* (éd. 1a). Nova York: The Viking Press.
- Arroll, B. (2008). Common cold. *Clinical Evidence*, 6: 1510.
- Barro, G. (1978). *La qualità de la salute*. Roma: Napoleoni.
- Beauchamp, T., & Childress, J. (2012). *Principles of Biomedical Ethics* (éd. 7a). Washington: Oxford University Press.
- Berger, J., & Rosner, F. (1996). The Ethics of Practice Guidelines. *Arch Inter Med*, 156(18), pp. 2051-6.
- Berlinguer, G., Teixeira, S., & Campos, G. (1988). *Reforma Sanitária - Itália e Brasi*. São Paulo: Hucitec.
- Bracken, M., Shepard, M., Collins, W., Holford, T., Young, W., Baskin, D., ... Winn, H. (1990). A randomized controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. *N Eng J Med*, 322(20), pp. 1405-11.

- Brada, M., Stenning, S., Gabe, R., Thompson, L., Levy, D., Rampling, R., . . . Lee, S. (2010). Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. *J Clin Oncol*, 28(30), pp. 4601-8.
- Bydon, M., Lin, J., Macki, M., Gokaslan, Z., & Bydon, A. (2014). The current role of steroids in acute spinal cord injury. *World Neurosurg*, 82(5), pp. 848-54.
- Canadian Association of Emergency Physicians. (2003). Steroids in acute spinal cord injury. *CJEM*, 5(1), pp. 7-9.
- Carter, H., Albertsen, P., Barry, M., Etzioni, R., Freedland, S., Greene, K., . . . Zietman, A. (2013). Early detection of prostate cancer: AUA guideline. *J Urol*, 190(2), pp. 419-26.
- Chassin, M., Kosecoff, J., Park, R., Winslow, C., Kahn, K., Merrick, N., . . . Brook, R. (1987). Does inappropriate use explain geographic variations in the use of health care services? A study of three procedures. *JAMA*, 258(18), pp. 2533-7.
- Classen, D., & Mermel, L. (2015). Specialty society clinical practice guidelines - Time for evolution or revolution? *JAMA*, 314(9), pp. 871-2. Récupéré sur Specialty Society Clinical Practice Guidelines - Time for evolution or revolution?
- Cluzeau, F., Burgers, J., Brouwers, M., Grol, R., Littlejohns, P., Grimshaw, J., & Hunt, C. (2003). Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care*, 12(1), pp. 18-23.
- CONITEC. (2014). Consulté le agosto 24, 2015, sur Temozolomida para o tratamento adjuvante de pacientes portadores de glioma de alto grau: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Temozolomida_FINAL.pdf
- Conselho Americano de Ciência e Saúde. (2015). Consulté le julho 29, 2015, sur Urologist calls for a re-evaluation of PSA for prostate cancer screening. Really?: <http://acsh.org/2015/07/urologist-calls-for-a-re-evaluation-of-psa-for-prostate-ca-screening-really/>
- Conselho Federal de Medicina. (2009). Código de Ética Médica: resolução CFM nº 1831/09. Brasília/DF: CFM.
- Daniels, N. (2008). *Just Health: meeting health needs fairly*. New York: Cambridge University Press.
- De Angelis, L. (2001). Brain tumors. *N Eng J Med*, 344(2), pp. 114-23.
- Emanuel, E., & Fuchs, V. (2008). The perfect storm of overutilization. *JAMA*, pp. 299: 2789-91.
- Garber, A. (2005). Evidence-based guidelines as a foundation for performance incentives. *Health Aff (Millwood)*, 24(1), pp. 174-9.
- Graham, R., Mancher, M., Wolman, D., Greenfield, S., & Steinberg, E. (2011). *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington DC: National Academies Press.
- Grilli, R., Magrini, N., Penna, A., Mura, G., & Liberati, A. (2000). Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal. *Lancet*, 355(9198), pp. 103-6.
- Guallar, E., & Laine, C. (2014). Controversy over clinical guidelines: listen to the evidence, not the noise. *Ann Int Med*, 160(5), pp. 361-2.
- Harris, R., & Lohr, K. (2002). Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Int Med*, 137(11), pp. 917-29.
- Hipócrates. (2015). CREMESP - Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo. Consulté le julho 20, 2015, sur Juramento de Hipócrates: <https://www.cremesp.org.br/?siteAcao=Historia&esc=3>
- Howell, J., & Frederick, W. (2000). *Life choices: a Hastings Center introduction to bioethics*. Washington: Georgetown University Press.
- Institute of Medicine. (2009). Conflicts of interest and development of clinical practice guidelines. Dans B. Lo, & M. Field, *Conflict of interest in medical research, education and practice* (pp. 189-215). Washington DC: The National Academies Press.
- Instituto Nacional de Câncer. (2013). Consulté le julho 29, 2015, sur Rastreamento do Câncer de Próstata: http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/rastreamento_prostata_resumido.2013.pdf
- Isbister, G., Prior, F., & Kilham, H. (2012). Restricting cough and cold medicines in children. *J Paediatr Child Health*, 48: 91-8.
- Kahneman, D., Krueger, A., Schkade, D., Schwarz, N., & Stone, A. (2006). Would You Be Happier If You Were Richer? A Focusing Illusion. *Science*, 312(5782), pp. 1908-10.
- Kitsis, E. (2009). Rx for the pharmaceutical industry: call your doctors. *Hastings Center Report*, 39(4), pp. 18-21.
- Kopans, D. (2010). The recent US Preventive Services Task Force guidelines are not supported by the scientific evidence and should be rescinded. *J Am Coll Radiol*, 7(4), pp. 260-4.
- Lanzer, J. (2013). Why we can't trust clinical guidelines. *BMJ*, 346, p. f3830.
- Lenzer, J. (30 de outubro de 2006). NIH secrets: study break. *New Republic*.
- Ministério da Saúde. (2012). Consulté le agosto 24, 2015, sur Portaria nº 599, de 26 de junho de 2012: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2012/prt0599_26_06_2012.html
- Ministério da Saúde. (2014). Consulté le julho 4, 2015, sur Portal da Saúde - Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/840-sctie-raiz/daf-raiz/cgceaf-raiz/cgceaf/13-cgceaf/11646-pcdt>
- Ministério da Saúde. (2014). Consulté le 08 17, 2015, sur Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Doença de Gaucher: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/15/Doen--a-de-Gaucher.pdf>
- Ministério da Saúde, & Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos. (2014). Consulté le 08 17, 2015, sur Alfatilglicerase para o tratamento da doença de Gaucher: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Alfatilglicerase-Gaucher_FINAL.pdf
- Montoya, C., & Barilari, E. (1998). Medición de la inequidad en la situación y atención de salud: el ejemplo del Chile. *Rev Chil Salud Publica*, pp. 2: 122-8.
- National Cancer Institute. (2015). Consulté le julho 29, 2015, sur Prostate Cancer Screening—for health professionals : http://www.cancer.gov/types/prostate/hp/prostate-screening-pdq#section/_1
- National Institute for Health Clinical Excellence. (2012). *The Guidelines Manual*. London: National Institute for Health and Clinical Excellence.
- NICE, N. a. (2007). Consulté le agosto 24, 2015, sur Carmustine implants and temozolomide for the treatment of newly diagnosed high-grade glioma: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta121>
- Orgaz, J. (2007). *Escritos sobre medicina*. Universidad Nacional de Córdoba.
- Pauly, M. (1995). Practice Guidelines: can they save money? should they? *J Law Med Ethics*, 23(1), pp. 65-74.
- Powers, J. (2011). Practice Guidelines: belief, criticism and probability. *Arch Intern Med*, 171(1), pp. 15-7.
- Prentice, R. (2014). Postmenopausal Hormone Therapy and the Risks of Coronary Heart Disease, Breast Cancer, and Stroke. *Semin Reprod Med*, 32(6), pp. 419-25.
- Quirós, J., & Puerta, J. (2009). Tecnología, demanda social y medicina del deseo. *Med Clin (Barc)*, pp. 133: 671-5.
- Rascati, K. (2009). *Essentials of Pharmacoeconomics*. Baltimore, United States: Lippincott Williams & Wilkins.
- Rawls, J. (1971). *A Theory of Justice*. Cambridge: The Belknap Press of Harvard University.
- Reames, B., Krell, R., Ponto, S., & Wong, S. (2013). Clinical evaluation of oncology clinical practice guidelines. *J Clin Oncol*, 31(20), pp. 2563-8.
- Santos, M., Silva, D., & Paranhos, F. (2014). Conflito de interesses em ensaios clínicos iniciais envolvendo pacientes com neoplasia de pulmão. *Revista Bioética*, 22(3), pp. 500-8.

- Shojania, K., Sampson, M., Ansari, M., Doucette, S., & Moher, D. (2007). How quickly do systematic reviews go out of date? A survival analysis. *Ann Int Med*, 147(4), pp. 224-33.
- Sociedade Brasileira de Urologia. (2015). Consulté le julho 29, 2015, sur Diretrizes: <http://www.sbu.org.br/index.php?diretrizes>
- Stefani, S., Brust, L., & Santos, M. (2014). *Economia da Saúde em Oncologia*. Brasília: Elsevier.
- Stupp, R., Mason, W., van den Bent, M., Weller, M., Fisher, B., Taphoorn, M., . . . Mirimanoff, R. (2009). Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*, 10, pp. 459-66.
- Teixeira, C. (2012, abril 12). Os princípios do sistema unico de saúde. Consulté le dezembro 26, 2014, sur Texto de apoio elaborado para subsidiar o debate nas Conferências Municipal e Estadual de Saúde: http://www.saude.ba.gov.br/pdf/OS_PRINCIPIOS_DO_SUS.pdf
- Thaler, R., & Sustein, C. (2009). *Nudge: Improving Decisions About Health, Wealth, and Happiness*. New York: Penguin Books.
- Thompson, D. (1993). Understanding financial conflicts of interest. *N Eng J Med*, 329(8), pp. 573-6.
- Tibau, A., Bedard, P., Srikanthan, A., Ethier, J., Vera-Basillo, F., Templeton, A., . . . Amir, E. (2015). Author financial conflicts of interest, industry funding, and clinical practice guidelines for anticancer drugs. *J Clin Oncol*, 33(1), pp. 100-6.
- Trouilloud, D., & Serrazin, P. (2003). Les connaissances actuelles sur l'effet Pygmalion: processus, poids et modulateurs. *Revue Française de Pédagogie*, 145, pp. 89-119.
- Tunis, S., Hayward, R., Wilson, M., Rubin, H., Bass, E., Johnston, M., & Steinberg, E. (1994). Internists' attitudes about clinical practice guidelines. *Ann Inter Med*, 120(11), pp. 956-63.
- UNESCO. (2005). UNESCO. Consulté le maio 10, 2014, sur Declaração Universal de Bioética e Direitos Humanos: <http://www.sbbioetica.org.br/wp-content/uploads/2011/11/TEXTODADUBDH.pdf>
- US Department of Veterans Health Affairs. (2015). Consulté le julho 4, 2015, sur Glossary: <http://www.va.gov/trm/TRMGlossaryPage.asp>
- Wick, W., Hartmann, C., Engel, C., Stoffels, M., Felsberg, J., Stockhammer, F., . . . Weller, M. (2009). NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol*, 27(35), pp. 5874-80.
- World Health Organization. (2014). What is universal health coverage? Consulté le dezembro 26, 2014, sur http://www.who.int/features/qa/universal_health_coverage/en/