

**NOTA TÉCNICA DE MEDICAMENTO
11/08/2022**

Atalureno para Distrofia Muscular de Duchene – DMD (CID-10 G71.0)

A nota técnica contém a análise farmacêutica (I) e a análise baseada em evidência científica (II).

I. ANÁLISE FARMACÊUTICA

1. O medicamento está registrado na ANVISA? () Não (X) Sim

2. Em caso de haver registro na ANVISA, quais são as indicações previstas na bula?

- Tratamento da Distrofia Muscular de Duchenne resultante de uma mutação sem sentido (*nonsense*) no gene da distrofina (DMDmn) em pacientes deambulatórios pediátricos a partir dos 2 anos de idade do sexo masculino.

A presença de uma mutação sem sentido no gene da distrofina deve ser determinada por testes genéticos.

Data da última publicação da bula profissional no sítio da ANVISA: 28/07/2022.

3. Ainda em caso de haver registro na ANVISA, a prescrição está de acordo com as indicações da bula? () Não (X) Sim

4. Existe medicamento genérico ou similar para o tratamento da enfermidade? Em caso positivo, qual(is)? (X) Não () Sim, _____

Trata-se de fabricante exclusivo: Translarna® (PTC Farmaceutica do Brasil Ltda).
Registro M.S. nº 1.5770.0001.

5. O medicamento está incluído na Relação Municipal de Medicamentos (REMUME), Relação Estadual de Medicamentos (RESME) ou na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)? Se sim, qual(is)?

(X) Não () Sim.

6. Há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) ou Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT), no âmbito do SUS, para a doença que acomete o paciente? Em caso positivo, especificar qual é.

(X) Não () Sim, _____

A distrofia muscular de Duchenne é uma doença genética rara e está inserida na Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras do SUS, instituída por meio da Portaria GM/MS nº199/2014, que oferece atenção integral a pacientes com anomalias

congenitas, problemas metabólicos, deficiência intelectual e doenças raras não genéticas, incluindo a promoção da saúde, a prevenção, o tratamento e a reabilitação nos casos indicados, em todos os níveis de atenção, possibilitando identificar e tratar os principais problemas de saúde relacionados às doenças raras.

Há o Programa de Assistência Ventilatória Não Invasiva aos Portadores de Doenças Neuromusculares, instituído pela PORTARIA GM/MS Nº 1.370/2008 que disponibiliza e realiza manutenção domiciliar de ventilador volumétrico tipo BILEVEL e assistência domiciliar por enfermeiro e/ou fisioterapeuta. Envolve os seguintes procedimentos na tabela do SUS:

- 03.01.05.001-5 - ACOMPANHAMENTO E AVALIAÇÃO DOMICILIAR DE PACIENTE SUBMETIDO À VENTILAÇÃO MECÂNICA NÃO INVASIVA paciente/mês;
- 03.01.05.006-6 – INSTALAÇÃO/ MANUTENÇÃO DE VENTILAÇÃO MECÂNICA NÃO INVASIVA DOMICILIAR.

Existem outros procedimentos disponibilizados pelo SUS, compatíveis com o tratamento da DMD e registrados na tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), como atendimento fisioterapêutico; cirurgias ortopédicas, órteses, próteses e materiais especiais como andadores, cadeira de rodas, muleta e outros.

7. Quais são os medicamentos disponibilizados pelo SUS para o tratamento da doença que acomete o paciente?

A Distrofia Muscular de Duchenne não tem cura, até o momento. Não há no SUS medicamentos com mecanismo de ação farmacológica equivalente ao atalureno (aumento da produção de distrofina). Atualmente os medicamentos fornecidos para o tratamento sintomático das manifestações são:

- ✓ corticosteroides, com a finalidade de retardar a progressão da perda de força e função da musculatura esquelética (prednisona, fosfato sódico de prednisolona, dexametasona, hidrocortisona);
- ✓ ranitidina e omeprazol para proteção gástrica;
- ✓ alendronato, carbonato de cálcio, carbonato de cálcio + colecalciferol e fosfato de cálcio tribásico + colecalciferol para osteoporose;
- ✓ furosemida, espironolactona, hidroclorotiazida (diuréticos);
- ✓ enalapril e captopril (inibidores da enzima conversora de angiotensina, simples), losartana, anlodipino, verapamil, propranolol, metoprolol, carvedilol, atenolol, metildopa, amiodarona, propafenona, hidralazina, isossorbida, digoxina e ácido acetilsalicílico para auxiliar na função cardiovascular e hipertensão arterial.

Todos por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF), que é a primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema (ver quadro 1).

No âmbito do SUS, os medicamentos disponíveis para o tratamento de doenças ou de agravos são aqueles padronizados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename). As responsabilidades das instâncias gestoras do SUS (Federal, Estadual e

Municipal), em relação aos medicamentos, estão definidas em 3 Componentes: Básico, Estratégico e Especializado (quadro 1).

Quadro 1 Componentes da Assistência Farmacêutica e responsabilidades das instâncias gestoras

	Componente Básico da AF (CBAF) PRC nº 2, de 28 de setembro de 2017, Capítulos I, II e III, Título III e PRC nº 6, de 28 de setembro de 2017, Capítulo I, Título V	Componente Estratégico da AF (CESAF)	Componente Especializado da AF (CEAF) PRC nº 2, de 28 de setembro de 2017, Capítulos I, II, III e IV, Título IV e PRC nº 6, de 28 de setembro de 2017, capítulo II, Título V
Finalidade	Medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em Saúde Ex.: Hipertensão, Diabetes	Medicamentos para tratamento de doenças de perfil endêmico Ex.: Tuberculose, Hanseníase, AIDS	Medicamentos para tratamento de doenças e agravos menos prevalentes e com alto impacto financeiro Ex.: Artrite Reumatoide, Alzheimer, Esclerose Múltipla, Hepatites B e C
Financiamento	Federal - R\$5,58/hab/ano* Estadual – R\$2,36/hab/ano* Municipal – R\$2,36/hab/ano*	Federal	Federal: Grupos 1A e 1B Estadual: Grupo 2 Municipal: Grupo 3
Gerenciamento	Federal: aquisição e distribuição aos Estados de medicamentos contraceptivos e insumos do Programa Saúde da Mulher e de Insulinas Humanas NPH e Regular Estadual: recebimento, armazenamento e distribuição aos municípios dos produtos adquiridos pelo Ministério da Saúde Municipal: aquisição dos medicamentos do elenco do CBAF; recebimento, armazenamento, distribuição e dispensação de todos os medicamentos aos usuários - quer sejam aqueles adquiridos pelo município quer sejam os adquiridos pelo Ministério da Saúde	Federal: aquisição e distribuição aos Estados Estadual: recebimento, armazenamento e distribuição aos municípios Municipal: recebimento, armazenamento e dispensação aos usuários	Federal: aquisição e distribuição aos Estados dos medicamentos do Grupo 1A e financiamento do Grupo 1B Estadual: aquisição dos medicamentos dos Grupos 1B e 2; armazenamento, distribuição e dispensação aos usuários dos medicamentos dos grupos 1A, 1B e 2 Municipal: aquisição, recebimento, armazenamento e dispensação aos usuários dos medicamentos do Grupo 3 (previstos no CBAF). Os medicamentos dos demais grupos (1 e 2) podem ser dispensados pelos municípios, conforme pactuação regional.
Locais de acesso	Municipal: Unidades Básicas de Saúde	Municipal: Unidades Básicas de Saúde	Estadual: Farmácias das Regionais de Saúde para medicamentos dos grupos 1A, 1B e 2 Municipal: Unidades Básicas de Saúde para medicamentos do Grupo 3

Sobre a política de incorporação de medicamentos no SUS

Com relação aos medicamentos não contemplados pelos Componentes da Assistência Farmacêutica salientamos que a legislação regente da matéria, a Lei nº 12.401/2011, no seu artigo 19Q, estabelece que “a incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de

diretriz terapêutica, são atribuições do Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS”.

O Decreto nº7.508/2011, no artigo 26, dispõe que “o Ministério da Saúde é o órgão competente para dispor sobre a RENAME e os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em âmbito nacional, observadas as diretrizes pactuadas pela CIT”.

Portanto, é competência do Ministério da Saúde atualizar a RENAME e os PCDT, inserir ou padronizar medicamentos no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, os quais, obrigatoriamente devem ser fornecidos de acordo com os critérios estabelecidos pelo mesmo.

8. O medicamento postulado foi submetido à análise da CONITEC? Em caso positivo, qual foi o parecer daquele órgão?

(X) Não () Sim, _____

Até o momento não consta solicitação de avaliação técnica para incorporação do atalureno no SUS, seja pelo fabricante ou outro tipo de demandante.

9. Qual o preço máximo do medicamento estabelecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)?

Apresentação	PF (ICMS 18%)	PMVG (*) (ICMS 18%)	PMC
TRANSLARNA (PTC DO BRASIL) 125 mg com 30 sachês	R\$ 22.827,20	R\$ 17.912,50	R\$ 30.412,87
TRANSLARNA (PTC DO BRASIL) 250 mg com 30 sachês	R\$ 45.654,41	R\$ 35.825,02	R\$ 60.825,75

Listas atualizadas em 05/08/2022.

Nota: PF = preço de fábrica com alíquota de ICMS para o Paraná. PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo com alíquota de ICMS para o Paraná. PMC = Preço Máximo ao Consumidor. NC = não consta na lista CMED.

(*) Preço Máximo de Venda ao Governo – PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF* (1-CAP)]. O CAP, regulamentado pela Resolução nº.3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado 6/2013 ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado nº 15/2018 o CAP é de 20,16%.

Conforme a prescrição, o paciente deverá utilizar 60 sachês/mês de atalureno 125 mg e 150 sachês/mês de atalureno 250 mg.

Se for considerado o preço fábrica (PF) atual da lista CMED, o custo mensal será de R\$ 273.926,46.

O tratamento por doze meses terá custo de até R\$ 3.287.117,52 (três milhões, duzentos e oitenta e sete mil, cento e dezessete reais e cinquenta e dois centavos).

10. Outras informações relevantes, a critério do órgão consultado.

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é uma forma rapidamente progressiva de distrofia muscular, com origem em mutação do gene de DMD, que é o responsável por codificar uma proteína muscular denominada distrofina. Afeta aproximadamente um em 3.500 nascimentos masculinos em todo o mundo e é considerada uma doença rara. É uma condição recessiva ligada ao cromossomo X, o que torna diferente a probabilidade de levar adiante a anormalidade do gene entre homens e mulheres (BRASIL, 2022; BRASIL, 2018; NICE, 2016). Há uma mutação específica denominada

mutação nonsense (nmDMD) que corresponde a 13% do total de doentes com DMD, e apenas para estes tem sido estudado o uso do atalureno (CNJ, 2018).

A não produção de distrofina nos músculos leva à perda progressiva da função muscular e fraqueza das pernas e músculos pélvicos e dos braços, pescoço e outras áreas, mas não tão severamente ou tão cedo quanto na metade inferior do corpo. É mais frequente em meninos e os sintomas geralmente têm início entre um e seis anos de idade, com característico atraso nos marcos motores sentar e permanecer estável independentemente. Se não tratada, os meninos afetados tornam-se dependentes de cadeira de rodas antes dos 13 anos de idade. Também ocorrem anormalidades no desenvolvimento dos ossos, cardiomiopatia que evolui para miocardiopatia dilatada, cujos sinais e sintomas incluem batimentos cardíacos irregulares (arritmia), falta de ar, cansaço extremo (fadiga) e inchaço das pernas e pés, que podem ser fatais na maioria dos casos. Não há nenhuma cura conhecida para a DMD. O tratamento visa controlar os sintomas para melhorar a qualidade de vida do indivíduo. O acompanhamento e o tratamento da DMD requerem abordagem multidisciplinar (BRASIL, 2022; BRASIL, 2018; NICE, 2016).

Uma mutação sem sentido do DNA resulta num códon de parada prematuro no interior de um RNA mensageiro, que faz com que a síntese da proteína muscular distrofina seja incompleta e termina a tradução antes de ser gerada uma proteína de comprimento completo, causando a doença. O atalureno permite a leitura ribossômica do RNAm que contém esse códon de parada prematuro, o que resulta na produção de uma proteína de comprimento completo. O uso do atalureno pode diminuir o impacto da referida mutação, permitindo a produção de um quantitativo de proteína distrofina de tamanho normal e, portanto, funcional (TRANSLARNA, 2021; BRASIL, 2018; NICE, 2016; UpToDate, 2022).

Em 2016 foi avaliado o uso do atalureno para o tratamento da distrofia muscular de Duchenne com uma mutação sem sentido no gene da distrofina pelo NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), órgão que avalia tecnologias em saúde para o sistema de saúde pública (NHS) do Reino Unido.

Diretriz publicada após análise detalhada da evidência científica aprovou o uso do atalureno para indivíduos com mais de cinco anos de idade e capacidade de andar preservada, sob condições de preço e desconto acordados entre o fabricante e o NHS *England*. Até janeiro de 2023 o NICE pretende publicar atualização desta diretriz, considerando novas evidências científicas e a manutenção do contrato de acesso do atalureno.

A CONITEC elaborou um alerta de monitoramento de horizonte tecnológico (MHT) de medicamentos para tratamento da DMD, recém registrados nas agências americana e/ou europeia de medicamentos (FDA/EMA), com atuação na causa da doença (mutações genéticas). Foram apresentados estudos clínicos sobre quatro medicamentos: eteplirsen, golodirsen, viltolarsen e casimersen (BRASIL, 2022).

II. ANÁLISE DE ESPECIALISTA EM SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Médicos e Farmacêuticos com formação em SBE

Quais as evidências sobre o impacto da tecnologia (descrever quais os estudos – Medicina Baseada em Evidências – e referência bibliográfica), seus níveis de evidência¹ e grau de recomendação de acordo com os estudos utilizados?

Com o objetivo de averiguar a melhor evidência científica para o caso em questão foi realizada uma busca de estudos científicos sobre a eficácia do atalureno para o tratamento da Distrofia muscular de Duchenne, conduzida por meio do PubMed em 08/08/2022.

- a) **McDonald et al, 2017:** ensaio clínico de fase 3 multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em 54 locais em 18 países localizados na América do Norte, Europa, região da Ásia-Pacífico e América Latina. Este estudo foi utilizado para o registro do medicamento. Foram avaliados 230 meninos com idade entre 7-16 anos com DMD, cujo desfecho clínico avaliado foi a alteração da Distância Caminhada durante Seis Minutos (DC6M) na Semana 48 em relação ao valor basal. O principal desfecho avaliado foi a mudança na DC6M do início até a semana 48. A alteração média dos mínimos quadrados na DC6M do período basal até a semana 48 foi de -47,7m (Desvio padrão 9,3) para pacientes tratados com atalureno e -60,7m (DP 9,3) para pacientes tratados com placebo (diferença 13,0 m [IC 95% -7,4 a 33,4; p = 0,213]. Ou seja, não houve diferença estatisticamente significativa na distância da marcha entre o grupo placebo e o grupo que recebeu atalureno. O medicamento foi geralmente bem tolerado e a maioria dos eventos adversos emergentes do tratamento foram de gravidade leve a moderada. Oito (3%) pacientes (n = 4 por grupo) relataram eventos adversos graves. Mais resultados do ensaio clínico podem ser encontrados em ClinicalTrials.gov, nº NCT01826487 (nível 1B, grau de recomendação A).
- b) **Pascual-Morena et al, 2020:** revisão sistemática de onze ensaios clínicos abordando o efeito de tratamentos restauradores da expressão de distrofina em crianças e adolescentes com DMD nos resultados funcionais distância de caminhada de 6 minutos [DTC6] e outros tempos testes funcionais [TFTs]; expressão de distrofina, função cardiorrespiratória e exames bioquímicos. Cinco estudos foram incluídos na meta-análise. O eteplirsen mostrou um efeito significativo na DTC6 com diferença média de 67,3 m (IC 95%: 27,32, 107,28) e 151,0 m (IC 95%: 36,15, 265,85) em 48 semanas e 3 anos, respectivamente. A meta-análise mostrou um efeito em DTC6 para atalureno de 18,3 m (IC 95%: 1,0, 35,5) e drisapersen de 21,5 m (IC 95%: 4,7, 38,3). Todas as drogas induziram uma síntese de distrofina. O eteplirsen também melhorou a capacidade vital forçada ($\Delta\%pFVC = 1,8\%$) e pressão inspiratória máxima ($\Delta\%pMIP = 4,4\%$). Escassez de estudos e resultados quanto à redução da doença para eteplirsen e atalureno. Em relação ao atalureno os autores concluem que mais ensaios são necessários para confirmar sua eficácia, bem como estudos de qualidade de vida e custo-utilidade (nível 1B, grau de recomendação A).

¹ Para melhor compreensão vide o anexo I, que demonstra os detalhes da classificação dos níveis de evidência científica, segundo o Centro Oxford de MBE, para Tratamento/Prevenção/Etiologia.

A Medicina Baseada em Evidências (MBE) ou Saúde Baseada em Evidências (SBE) é considerada o elo entre a boa pesquisa científica e a prática clínica, porque considera provas científicas atuais, de boa validade interna e externa e, ferramentas da estatística, epidemiologia clínica, informática e metodologia científica para serem utilizadas na prática clínica. O profissional que atua em sua prática clínica baseando-se nas melhores evidências disponíveis está claramente minimizando as possibilidades de ocorrência de resultados indesejáveis, associado a um menor desperdício de recursos, contribuindo para a melhoria da qualidade da assistência oferecida e disponibilizando tratamento mais correto e ético.

Para cada situação clínica existe uma classificação hierárquica das provas científicas, que parte dos estudos publicados com maior nível de evidência, as revisões sistemáticas com meta-análise de ensaios clínicos controlados (nível 1A). A evidência decresce passando por resultados de ensaios clínicos randomizados individuais (nível 1B), estudos de coorte, estudos de caso-controle, relato de casos, até o menor nível de evidência, a opinião de especialistas (nível 5).

Entretanto é importante ressaltar que qualquer terapia farmacológica só poderá ter sucesso individualmente se outros quesitos forem respeitados, como adesão, entendimento e acesso do paciente às terapias prescritas e adaptação às medidas não farmacológicas recomendadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. DATASUS. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Disponível em < <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp> >. Acesso em 08/08/2022.

BRASIL. CNJ - CONSELHO NACIONAL DE JUSTIÇA. Parecer Técnico-Científico 49/2018 NATS do Instituto Nacional de Cardiologia. Disponível em: < [Parecer Técnico-Científico 49 06516184607-20190322171729-atalureno-duchenne.ptc49.pdf](https://www.cnj.br/portal/parecer-tecnico-cientifico-49-06516184607-20190322171729-atalureno-duchenne.ptc49.pdf) >. Acesso 10/08/2022.

BRASIL. CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Tecnologias em avaliação. Disponível em: < <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>>. Acesso em 08/08/2022.

BRASIL. CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Alertas de monitoramento do horizonte tecnológico - Atalureno para Distrofia Muscular de Duchenne. 2018. Disponível em < http://conitec.gov.br/images/Radar/alerta_MHT_04_Atalureno_Duchenne.pdf>. Acesso 10/08/2022.

BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Alertas de monitoramento do horizonte tecnológico – Medicamentos para tratamento da Distrofia Muscular de Duchenne. 2022. Disponível em < https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20220505_informemht_distrofiamuscularduchene.pdf/view>. Acesso 10/08/2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais **Rename**. Brasília : Ministério da Saúde, 2022.

DARRAS, B. Duchenne and Becker muscular dystrophy: Glucocorticoid and disease-modifying treatment. In: Patterson, M.C ed. UpToDate. Waltham, Mass.: **UpToDate**, 2022.

MCDONALD CM, CAMPBELL C, TORRICELLI RE, FINKEL RS, et al. CLINICAL EVALUATOR TRAINING GROUP; ACT DMD STUDY GROUP. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Sep 23;390(10101):1489-1498. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31611-2. Epub 2017 Jul 17. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene. 2016. Disponível em: < <https://www.nice.org.uk/guidance/hst3>>. Acesso 10/08/2022.

PASCUAL-MORENA C, CAVERO-REDONDO I, ÁLVAREZ-BUENO C, MESAS AE, POZUELO-CARRASCOSA D, MARTÍNEZ-VIZCAÍNO V. Restorative treatments of dystrophin expression in Duchenne muscular dystrophy: A systematic review. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020 Sep;7(9):1738-1752. doi: 10.1002/acn3.51149. Epub 2020 Aug 10. PMID: 33325654; PMCID: PMC7480922.

TRANSLARNA®: Atalureno. Grânulos para suspensão oral 125, 250 ou 1000mg. Bula profissional de medicamento ANVISA. Atualização de 28/07/2022.

Núcleo de Apoio Técnico ao Judiciário da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste) - Indicação de Medicamentos e Evidência Científica

Declaramos não possuir conflitos de interesse

ANEXO I

Quadro 1 –Nível de Evidência Científica por “Oxford Centre for Evidence-based Medicine” para estudos sobre tratamento/prevenção/etiologia.

Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo - “Oxford Centre for Evidence-based Medicine”						
Grau de recomendação	Nível de evidência	Tratamento – Prevenção – Etiologia	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico Diferencial/ Prevalência de Sintomas	
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados	Revisão Sistemática de Coortes desde o início da doença. Critério Prognóstico validado em diversas populações.	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos nível 1. Critério Diagnóstico de estudos nível 1B, em diferentes centros clínicos.	Revisão sistemática de estudos de coorte (contemporânea ou prospectiva)	
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito	Coorte desde o início da doença, com perda < 20%. Critério prognóstico validado em uma única população.	Coorte validada, com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico testado em um único centro clínico.	Estudo de coorte com poucas perdas	
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”	Série de casos do tipo “tudo ou nada”	Sensibilidade e especificidade próximas de 100%	Série de casos do tipo “tudo ou nada”	
B	2A	Revisão Sistemática de Estudos de Coorte	Revisão Sistemática de coortes históricas (retrospectivas) ou de seguimento de casos não tratados de grupo controle de ensaio clínico randomizado	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >2	Revisão Sistemática de estudos sobre diagnóstico diferencial de nível >2	
	2B	Estudo de Coorte (incluindo Ensaio Clínico Randomizado de menor qualidade)	Estudo de coorte histórica, seguimento de pacientes não-tratados de grupo de controle de ensaio clínico randomizado. Critério Prognóstico derivado ou validado somente de amostras fragmentadas.	Coorte exploratória com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados	Estudo de coorte histórica ou com seguimento de casos comprometido (número grande de perdas)	
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>). Estudo Ecológico.	Observação de Evoluções Clínicas (<i>outcomes research</i>)	-----	-----	Estudo Ecológico
	3A	Revisão Sistemática de Estudos Caso-Controle	-----	-----	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >3B	Revisão Sistemática de estudos de nível >3B
	3B	Estudo Caso-Controle	-----	-----	Seleção não consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente	Coorte com seleção não consecutiva de casos, ou população de estudo muito limitada
C	4	Relato de Casos (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)	Série de casos (e coorte prognostica de menor qualidade)	Estudo de caso-controle ou padrão de referência pobre ou não independente	Série de casos, ou padrão de referência superado	
D	5	Opinião de especialistas desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)				

Fonte: CONITEC. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Oxford-Centre-for-Evidence-Based-Medicine.pdf.