

NOTA TÉCNICA DE MEDICAMENTO
24/06/20201

Estiripentol para tratamento de Síndrome de Dravet (CID10 – G40)

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? (X) Não () Sim

Também não consta, atualmente, alguma solicitação de registro pelo fabricante.

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

Não há bula registrada no Brasil. As bulas aprovadas pelas agências reguladoras EMA (*European Medicines Agency*) e FDA (*Food and Drug Administration*) aprovaram a seguinte indicação:

“Diacomit está indicado para utilização concomitante com clobazam e valproato como tratamento adjuvante de convulsões refractárias tônico-clônicas generalizadas, em doentes com epilepsia mioclônica grave da infância (síndrome de Dravet), cujas convulsões não são adequadamente controladas com clobazam e valproato.”

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

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

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.

() Não (X) Sim, _____

PCDT DE EPILEPSIA (Portaria Conjunta MS/SAS/SCTIE nº 17 – 27/06/2018).

CID 10 contemplados neste PCDT:

- G40.0 Epilepsia e síndromes epiléticas idiopáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises de início focal;
- G40.1 Epilepsia e síndromes epiléticas sintomáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises parciais simples;
- G40.2 Epilepsia e síndromes epiléticas sintomáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises parciais complexas;
- G40.3 Epilepsia e síndromes epiléticas generalizadas idiopáticas;
- G40.4 Outras epilepsias e síndromes epiléticas generalizadas;
- G40.5 Síndromes epiléticas especiais;
- G40.6 Crises de grande mal, não especificada (com ou sem pequeno mal);
- G40.7 Pequeno mal não especificado, sem crises de grande mal;
- G40.8 Outras epilepsias.

Medicamentos padronizados no PCDT:

- Ácido valproico (valproato de sódio): comprimidos ou cápsulas de 250 mg, comprimidos de 500 mg e solução e xarope de 50 mg/mL;
- Carbamazepina: comprimidos de 200 e 400 mg, suspensão oral de 20 mg/mL;
- Clobazam: comprimidos de 10 e 20 mg;
- Clonazepan: solução oral (2,5 mg/ml);
- Etossuximida: xarope de 50 mg/mL;
- Fenitoína: comprimidos de 100 mg, suspensão oral 20 mg/mL;
- Fenobarbital: comprimidos de 100 mg e solução oral 40 mg/mL;
- Gabapentina: cápsulas de 300 e 400 mg;
- Lamotrigina: comprimidos 25, 50 e 100 mg;
- Levetiracetam: comprimidos de 250 e 750 mg; solução oral 100 mg/mL;
- Primidona: comprimidos de 100 e 250 mg;
- Topiramato: comprimidos 25, 50 e 100 mg;
- Vigabatrina: comprimidos de 500 mg.

Outras informações do PCDT:

Tratamento dos espasmos infantis - As recomendações atuais para tratamento de espasmos epiléticos são:

1. Se espasmos são suspeitados, um EEG deve ser realizado dentro de poucos dias;
2. Se espasmos são diagnosticados, tratamento deve ser iniciado imediatamente;
3. A resposta ao tratamento de primeira linha deve ser avaliada clinicamente e com EEG em vigília e sono, após 14 dias;
4. Corticosteroide ou vigabatrina devem ser os fármacos de primeira linha utilizados para tratamento de espasmos epiléticos;
5. Em crianças portadoras do complexo Esclerose Tuberosa, a vigabatrina deve ser o fármaco de primeira escolha;
6. Topiramato, ácido valproico e benzodiazepínicos podem ser utilizados, quando os fármacos de primeira linha forem ineficazes. Dieta cetogênica também deve ser considerada;
7. Crianças refratárias à farmacoterapia devem ser avaliadas para possível tratamento cirúrgico, especialmente se uma lesão focal estiver presente.

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

São disponibilizados os medicamentos previstos no PCDT apresentado no item 6 acima.

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, _____

A CONITEC não avalia incorporação ao SUS de medicamentos sem registro no Ministério da Saúde do Brasil, conforme Decreto nº 7.646/2011, que “dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde - SUS, e dá outras providências”.

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

Como o medicamento não tem registro sanitário no Brasil, não há preço regulamentado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED/ANVISA).

De acordo com a prescrição médica de 02/03/2021, a menor deverá utilizar Diacomit 250 mg, um sachê via oral de 12h em 12h, por tempo indeterminado. Inicialmente solicitou medicamentos para seis meses de tratamento.

Segundo orçamento apresentado no documento “outros 14” juntado em 13/04/2021, o custo de 60 sachês de 250 mg é de € 180,00 (cento e oitenta euros), o que será suficiente para 30 dias de tratamento. A cotação de um euro em 15/06/2021 é R\$ 6,16¹. Porém o documento juntado apresenta o preço a partir de 2007 e pode estar desatualizado.

Dessa forma, o custo mensal do tratamento será de aproximadamente R\$ 1.108,80 e para seis meses de tratamento, R\$ 6.652,80.

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

A paciente em questão foi diagnosticada com Síndrome de Dravet (CID 10 G40) confirmada por estudo genético que demonstrou alteração no gene SCN1A. O médico que a acompanha relata que a paciente já utilizou os medicamentos clobazam, levetiracetam, fenobarbital, topiramato, ácido valpróico (todos fornecidos pelo SUS conforme PCDT) e o canabidiol (não faz parte das listas do SUS).

No Reino Unido, o NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), em seu guia de diagnóstico e manejo da epilepsia, atualizado em 2021, recomenda para o

¹ Fonte: Banco Central do Brasil. Disponível em: < <https://www.bcb.gov.br/>>.

tratamento de primeira linha da síndrome de Dravet o topiramato (para mulheres e meninas com potencial para engravidar), o valproato de sódio ou topiramato para meninos, homens e mulheres que não tem potencial para engravidar e consideram o clobazam ou o estiripentol como tratamento adjuvante. Recomendam que para a síndrome de Dravet não seja realizado tratamento com carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina, fenitoína, pregabalina, tiagabina ou vigabatrina (NICE, 2021).

A revisão de medicamentos realizada pelo comitê de experts do CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) recomendou que o governo canadense forneça o estiripentol, para ser utilizado em combinação com clobazam e valproato, como terapia adjuvante para convulsões tonico-clônicas generalizadas e refratárias em pacientes com síndrome de Dravet, cujas convulsões não sejam adequadamente controladas com clobazam e valproato isoladamente, se as seguintes condições forem atendidas: o paciente deverá estar sob os cuidados de um neurologista e que o fabricante realize redução de preço para melhorar a relação custo-benefício a um nível aceitável. O comitê também aponta lacunas de conhecimento sobre este medicamento e recomenda estudos de comparação direta do estiripentol com outros tratamentos adjuvantes e sobre a eficácia de longo prazo e dados de segurança do uso de estiripentol (CADTH, 2014).

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 evidência 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 por meio do PubMed, em 15/06/2021, uma busca de ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises sobre a eficácia do estiripentol no tratamento de convulsões por síndrome de Dravet. Citamos aqui os principais ensaios clínicos e revisões sistemáticas até o momento:

- a) Atualização de revisão sistemática Cochrane (2020):** uma atualização de revisão sistemática Cochrane, publicada pela primeira vez em 2014 e com última atualização em 2018, teve como objetivos avaliar a eficácia e tolerabilidade do estiripentol como tratamento adjuvante para pessoas com epilepsia focal resistente a medicamentos antiepilépticos. Foram selecionados ensaios clínicos randomizados e controlados de estiripentol, em pessoas com epilepsia focal resistente a medicamentos, cujos resultados incluíssem 50% ou mais de redução na frequência das crises, efeitos adversos, suspensão do tratamento e mudanças na qualidade de vida. Não foram incluídos novos estudos nesta atualização porque não foram conduzidos novos ensaios clínicos. Somente foi incluído um estudo da revisão anterior, que adicionou resultados obtidos com os pacientes considerados respondedores. Não foi encontrada nenhuma evidência clara de redução na frequência de convulsões ($\geq 50\%$ de redução de convulsões) (razão de risco (RR) 1,51, intervalo de confiança de 95% (IC) 0,81 a 2,82; evidência de baixa certeza) quando o estiripentol adicionado foi comparado ao placebo. O estiripentol levou a um maior risco de efeitos adversos considerados como um todo (RR 2,65, IC 95% 1,08 a 6,47; evidência de baixa certeza). Quando

consideramos eventos adversos específicos, os intervalos de confiança foram muito amplos e mostraram a possibilidade de aumentos substanciais e pequenas reduções nos riscos de efeitos adversos neurológicos (RR 2,65, IC 95% 0,88 a 8,01; evidência de baixa certeza) e efeitos adversos gastrointestinais (RR 11,56, IC de 95% 0,71 a 189,36; evidência de baixa certeza). A validade externa deste estudo foi limitada porque apenas os respondedores ao estiripentol (ou seja, pacientes que experimentaram uma redução $\geq 50\%$ na frequência das crises em comparação com a linha de base) foram incluídos na fase aleatória, adicional, controlada por placebo e duplo-cega. Além disso, os efeitos de transferência e retirada provavelmente influenciaram os resultados relacionados à frequência das crises. Informações muito limitadas derivadas do único estudo incluído mostram que os efeitos adversos considerados como um todo pareceram ocorrer significativamente mais frequentemente com o estiripentol adicionado do que com o placebo. Os autores concluem que não é possível tirar conclusões que apoiem o uso de estiripentol como tratamento complementar para epilepsia focal resistente a medicamentos e que ensaios adicionais grandes, randomizados e bem conduzidos são necessários (Brigo et al, 2020).

- b) STICLO study group (2000):** um ensaio clínico randomizado pequeno (nível 1B) avaliou tratamentos com placebo (n = 20 participantes) ou estiripentol (n = 21 participantes) adicionados ao valproato e clobazam durante um período duplo-cego² de dois meses. A partir daí, os pacientes receberam estiripentol de forma aberta (não cega). Foram considerados respondedores ao medicamento 15 (71%) dos pacientes do grupo estiripentol. O grupo que recebeu estiripentol teve redução na quantidade de convulsões ao fim do estudo (considerando os resultados a partir da linha de base) convulsivas) de forma estatisticamente significativa maior (-69%) do que com placebo (+ 7%), $p < 0,0001$. Durante o período duplo-cego, nove (43%) pacientes com estiripentol, mas nenhum com placebo, ficaram livres de convulsões clônicas (ou tônico-clônicas). Efeitos colaterais moderados ocorreram em 21 pacientes em estiripentol (sonolência, perda de apetite) em comparação com oito com placebo. Os autores consideraram que a adição do estiripentol à terapia com valproato e clobazam foi considerada eficaz (Chiron et al, 2000).
- c) STP-1 Study Group (2015):** estudo de seguimento realizado com poucos pacientes (nível 2B) no Japão foi conduzido para verificar os resultados a longo prazo da adição do estiripentol ao clobazam e valproato para a síndrome de Dravet inadequadamente controlada. Foram selecionados pacientes com síndrome de Dravet com ≥ 4 crises clônicas/tônico-clônicas, para seguimento por 30 dias enquanto tomavam clobazam e valproato e recebiam estiripentol como complemento por 16 semanas. Aqueles que se beneficiam do estiripentol (50mg / kg / dia; até 2500mg / dia) continuaram a terapia por mais 40 semanas. Os respondedores foram definidos como aqueles cujas convulsões clônicas/tônico-clônicas tornaram-se $\leq 50\%$ frequentes em comparação com a linha de base. De 24 pacientes que iniciaram o estiripentol, 21 receberam o medicamento por > 16 semanas e 19 completaram o estudo. Ao fim do estudo, a taxa de resposta foi de 54%, com dois pacientes permanecendo livres de crises clônicas/tônico-clônicas. Vinte e dois pacientes apresentaram eventos adversos relacionados ao estiripentol, como sonolência (79%), perda de apetite (67%), ataxia (58%) e gama-

² Desenho de estudo clínico onde nem o examinado nem o examinador sabem o que está sendo utilizado como tratamento em um dado momento, tem por objetivo evitar interferências conscientes ou não quando são realizados experimentos com seres humanos (reduzir o viés decorrente do conhecimento sobre o grupo).

glutamyltransferase elevada (38%). Nenhum evento adverso levou à interrupção do estudo, mas 19 pacientes necessitaram de redução da dos. Os autores concluem afirmando que apesar da necessidade de se manter o cuidado com os eventos adversos do stiripentol, as respostas duráveis por até 56 semanas sugerem que o stiripentol pode ser considerado bom adjuvante do clobazam e do valproato no tratamento da síndrome de Dravet (Inoue et al, 2015).

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

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Tecnologias em avaliação. Disponível em: < <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>>. Acesso em 15/06/2021.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Epilepsia. Disponível em < http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Epilepsia_2018.pdf>. Acesso em 15/06/2021.

BRIGO F, IGWE SC, BRAGAZZI NL. Stiripentol add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2020 May 26;5(5):CD009887. doi: 10.1002/14651858.CD009887.pub5. PMID: 32468572; PMCID: PMC7386790.

CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Stiripentol. Common Drug Review. 2014. Disponível em: <https://www.cadth.ca/stiripentol>. Acesso em: 21/06/2021.

CHIRON C, MARCHAND MC, TRAN A, REY E, D'ATHIS P, VINCENT J, DULAC O, PONS G. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. Lancet. 2000 Nov 11;356(9242):1638-42. doi: 10.1016/s0140-6736(00)03157-3. PMID: 11089822.

INOUE Y, OHTSUKA Y; STP-1 STUDY GROUP. Long-term safety and efficacy of stiripentol for the treatment of Dravet syndrome: A multicenter, open-label study in Japan. *Epilepsy Res.* 2015 Jul;113:90-7. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2015.03.012. Epub 2015 Apr 6. PMID: 25986195.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence. *Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline.* Published: 11 January 2012. Last updated 12 May 2021. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/resources/epilepsies-diagnosis-and-management-pdf-35109515407813>. Acesso em: 21/06/2021.

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.