

**NOTA TÉCNICA DE MEDICAMENTO  
12/05/2022**

Edoxabana para o tratamento de doença coronária (CID10 I20) e fibrilação atrial (CID10 I48)

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?**

- Reduzir o risco de acidente vascular cerebral (AVC) e/ou embolia sistêmica em pacientes adultos com fibrilação atrial não valvar (FANV);
- Tratamento de tromboembolismo venoso (TEV) incluindo trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) e prevenção de TEV recorrente (TVP e/ou EP).

*Data de publicação da bula profissional no sítio da ANVISA: 26/11/2020.*

**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: Lixiana® (DAIICHI SANKYO BRASIL).

Registro MS nº 1.0454.0185.

**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, \_\_\_\_\_

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

Varfarina, disponibilizada por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, distribuída pelo Município.

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

	<b>Componente Básico da AF (CBAF)</b> 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	<b>Componente Estratégico da AF (CESAF)</b>	<b>Componente Especializado da AF (CEAF)</b> 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
<b>Finalidade</b>	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
<b>Financiamento</b>	<b>Federal</b> - R\$5,58/hab/ano* <b>Estadual</b> – R\$2,36/hab/ano* <b>Municipal</b> – R\$2,36/hab/ano*	<b>Federal</b>	<b>Federal:</b> Grupos 1A e 1B <b>Estadual:</b> Grupo 2 <b>Municipal:</b> Grupo 3
<b>Gerenciamento</b>	<b>Federal:</b> aquisição e distribuição aos Estados de medicamentos contraceptivos e insumos do Programa Saúde da Mulher e de Insulinas Humanas NPH e Regular <b>Estadual:</b> recebimento, armazenamento e distribuição aos municípios dos produtos adquiridos pelo Ministério da Saúde <b>Municipal:</b> 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	<b>Federal:</b> aquisição e distribuição aos Estados <b>Estadual:</b> recebimento, armazenamento e distribuição aos municípios <b>Municipal:</b> recebimento, armazenamento e dispensação aos usuários	<b>Federal:</b> aquisição e distribuição aos Estados dos medicamentos do Grupo 1A e financiamento do Grupo 1B <b>Estadual:</b> aquisição dos medicamentos dos Grupos 1B e 2; armazenamento, distribuição e dispensação aos usuários dos medicamentos dos grupos 1A, 1B e 2 <b>Municipal:</b> 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.

<b>Locais de acesso</b>	<b>Municipal:</b> Unidades Básicas de Saúde	<b>Municipal:</b> Unidades Básicas de Saúde	<b>Estadual:</b> Farmácias das Regionais de Saúde para medicamentos dos grupos 1A, 1B e 2 <b>Municipal:</b> 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 há solicitação de avaliação por parte do fabricante ou outras instituições para as patologias indicadas (doença coronária e fibrilação atrial).*
- *Em 2016 foram analisados os medicamentos apixabana, rivaroxabana e dabigatrana para prevenção de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial crônica não valvar, com decisão de não incorporação no SUS.*
- *Em 2020 foram analisados os medicamentos dabigatrana para prevenção do acidente vascular cerebral em pacientes acima de 60 anos com fibrilação atrial não valvar que não conseguem permanecer na faixa terapêutica de RNI (razão normalizada internacional) com varfarina e idaracizumabe para reversão do efeito anticoagulante da dabigatrana, com decisão de não incorporação no SUS.*

Na avaliação de 2020, a Conitec recomendou a não incorporação devido ao custo e por alguns critérios de não superioridade da dabigatrana e/ou idaracizumabe perante a varfarina já fornecida no SUS:

*“A dabigatrana nas duas dosagens avaliadas no ECR mostrou-se não inferior ao tratamento com varfarina para o desfecho AVC/embolia sistêmica. Além disso, o tratamento com dabigatrana 150 mg foi superior ao tratamento com varfarina para o desfecho de AVC/embolia sistêmica. .... Por fim, os custos unitários da dabigatrana 110 mg ou 150 mg são 20 vezes maiores do que os custos atuais da varfarina (R\$ 2,01 e R\$ 0,10, respectivamente).”*

*“Do ponto de vista internacional, o American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA) e a European Society of Cardiology recomendam novos anticoagulantes orais - NOAC (p.e., dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e edoxabana) em detrimento do tratamento com antiagregantes, principalmente, o AAS em monoterapia. Além disso, as diretrizes internacionais sustentam o uso da terapia com antagonistas da vitamina K (AVK), principalmente a varfarina, pois o tratamento reduz o risco de AVC em dois terços e a mortalidade em um quarto em comparação ao tratamento com AAS. Além disso, ambos os tratamentos com NOAC e AVK são recomendados para a prevenção de AVC na FA pelas diretrizes internacionais (4,13). No entanto, a Sociedade Cardiovascular do Canadá (Canadian Cardiovascular Society) recomenda a varfarina em detrimento aos NOAC para A*

*fibrilação atrial não valvar - FANV (principalmente em pacientes ≥ 65 anos ou com pontuação no CHADS2 ≥1) (24,25).”*

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

<b>Apresentação</b>	<b>PF (ICMS 18%)</b>	<b>PMVG (*) (ICMS 18%)</b>	<b>PMC</b>
LIXIANA® (DAIICHI SANKYO BRASIL) 60 mg com 30 comprimidos revestidos	R\$ 307,30	R\$ 241,14	R\$ 409,42

*Listas atualizadas em 06/05/2022.*

*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 e se for considerado o preço fábrica (PF) atual da lista CMED, o custo mensal será de R\$ 307,30. O tratamento anual (considerando 12 caixas) será de até R\$ 3.687,60.

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

O tratamento da fibrilação atrial foi avaliado pelo NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) em 2021, que avalia tecnologias em saúde para o sistema de saúde pública (NHS) do Reino Unido.

Para a prevenção do infarto a diretriz recomenda oferecer anticoagulante oral de ação direta para pessoas com fibrilação atrial e uma pontuação CHA2DS2-VASc de 2 ou mais, levando em consideração o risco de sangramento. Apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana são todos recomendados como opções, quando utilizados de acordo com os critérios especificados.

O comitê considerou as evidências de uma revisão sistemática de vários estudos que demonstrou maior eficácia dos anticoagulantes orais de ação direta em relação à varfarina para uma série de resultados. Com o preço ofertado pela indústria farmacêutica no Reino Unido, o estudo econômico também mostrou um melhor equilíbrio entre benefícios e custos do que a varfarina. Não houve estudos comparando diretamente os anticoagulantes de ação direta, mas comparações indiretas (meta-análises em rede) com base nas evidências clínicas mostraram que os diferentes anticoagulantes orais de ação direta ofereciam benefícios dependendo do resultado considerado.

Entretanto, o comitê decidiu não recomendar um anticoagulante oral de ação direta sobre os demais, mas sim enfatizar que o tratamento deve ser adaptados às necessidades e preferências clínicas da pessoa e destacou que a escolha pode ser afetada por fatores como insuficiência renal e dificuldades de deglutição, e que os profissionais de saúde devem aconselhar sobre contra-indicações e precauções. Ressaltaram também a importância da adesão ao tratamento.

O NICE publicou diretriz sobre a prevenção do acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pessoas com fibrilação atrial não valvar com a edoxabana (2021). Foram utilizados os dados de eficácia clínica do estudo ENGAGE AF-TIMI 48 que comparou edoxabana com varfarina, estudo considerado como de boa qualidade. As limitações da

terapia com varfarina e o impacto considerável que pode ter sobre as pessoas que o tomam foram considerados, sendo a edoxabana, apixabana, dabigatrana e rivaroxabana alternativas à varfarina.

No Brasil estão disponíveis os anticoagulantes orais rivaroxabana, apixabana, dabigatrana e edoxabana. Atualmente estão disponíveis medicamentos genéricos para a rivaroxabana.

## **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 uma busca de estudos científicos sobre a eficácia do cinacalcete no tratamento do hiperparatireoidismo primário, com ou sem cirurgia prévia, conduzida por meio do PubMed em 12/05/2022. Foram selecionados estudos relevantes publicados após o documento de revisão do NICE.

- a) **Liang et al, 2022:** revisão sistemática e meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados (ECR) que relataram dados sobre a eficácia e segurança de antitrombóticos. Um total de 11.532 pacientes de cinco estudos foram analisados, sendo 8.426 do sexo masculino. Exceto para um estudo, o tempo de seguimento dos outros ECRs foi superior a 1 ano. Os ECR tiveram delineamento aberto, com randomização e cegamento para a avaliação dos resultados. Foram comparados os seguintes regimes de tratamento: antagonistas de vitamina K (varfarina ou femprocumona), ácido acetil salicílico, inibidores P2Y12 (clopidogrel, ticagrelor, prasugrel), rivaroxabana, apixabana, edoxabana e dabigatrana. Em relação à eficácia não houve diferença estatística entre os antitrombóticos nos desfechos: mortalidade por todas as causas ou mortalidade cardiovascular, infarto do miocárdio, trombose de stent e hospitalização. A apixabana mais inibidores de P2Y12 parecem estar associados a menos complicações hemorrágicas, mantendo a eficácia antitrombótica.
- b) **Deitelzweig et al, 2021:** revisão sistemática comparou a eficácia/segurança de anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K e antagonistas da vitamina K em pacientes com fibrilação atrial não valvar, com estudos de mundo real. Atenderam os critérios de inclusão 7.661 referências, que foram avaliadas quanto à relevância, sendo 55 estudos incluídos nas meta-análises de rede. Em comparação com antagonistas da vitamina K, apixabana, dabigatrana e rivaroxabana foram associados a um risco reduzido de acidente vascular cerebral ou embolia sistêmica, acidente vascular cerebral isquêmico, hemorragia e mortalidade por todas as causas. Apixabana, dabigatrana e edoxabana, mas não rivaroxabana, foram associadas a um risco reduzido de sangramento maior. Os autores sugerem que o estudo confirmou a eficácia e segurança de anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K para o tratamento da fibrilação atrial não valvar em contextos do mundo real, consistentes com evidências de ensaios clínicos.

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. 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 12/05/2022.

BRASIL. CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Tecnologias em avaliação. Disponível em: < <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>>. Acesso em 12/05/2022.

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.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Relatório de recomendação nº 560/2020 - Dabigatrana para prevenção do acidente cerebral vascular em pacientes acima de 60 anos com fibrilação atrial não valvar que não conseguem permanecer na faixa terapêutica de razão normalizada internacional com varfarina e idarucizumabe para reversão do efeito anticoagulante da dabigatrana. 2020. Disponível em: < [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20201001\\_Relatorio\\_Dabigatrana\\_Idarucizumabe\\_560.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20201001_Relatorio_Dabigatrana_Idarucizumabe_560.pdf)>. Acesso em 12/05/2022.

DEITELZWEIG S, BERGRATH E, DI FUSCO M, KANG A, SAVONE M, CAPPELLERI JC, RUSS C, BETTS M, CICHEWICZ A, SCHAIBLE K, TARPEY J, FAHRBACH K. Real-world evidence comparing oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis. *Future Cardiol*. 2022 May;18(5):393-405. doi: 10.2217/fca-2021-0120. Epub 2022 Apr 1. PMID: 35360925.

LIANG B, ZHU YC, GU N. COMPARATIVE SAFETY AND EFFICACY OF EIGHT ANTITHROMBOTIC REGIMENS FOR PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION UNDERGOING PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Mar 21;9:832164. doi: 10.3389/fcvm.2022.832164. PMID: 35387437; PMCID: PMC8978794.

LIXIANA® comprimidos de 60 mg de edoxabana. Bula profissional de medicamento ANVISA. 2020.

NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Atrial fibrillation: diagnosis and management NICE guideline [NG196]. 2021. Disponível em < <https://www.nice.org.uk/guidance/ng196>>. Acesso em 12/05/2022.

NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Edoxaban for preventing stroke and systemic embolism in people with non-valvular atrial fibrillation. 2021. Disponível em < <https://www.nice.org.uk/guidance/ta355/resources/edoxaban-for-preventing-stroke-and-systemic-embolism-in-people-with-nonvalvular-atrial-fibrillation-pdf-82602669987781>>. Acesso em 12/05/2022.

**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.

<b>Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo - “Oxford Centre for Evidence-based Medicine”</b>						
Grau de recomendação	Nível de evidência	Tratamento – Prevenção – Etiologia	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico Diferencial/ Prevalência de Sintomas	
<b>A</b>	<b>1A</b>	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)	
	<b>1B</b>	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	
	<b>1C</b>	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>B</b>	<b>2A</b>	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	
	<b>2B</b>	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)	
	<b>2C</b>	Observação de resultados terapêuticos ( <i>outcomes research</i> ). Estudo Ecológico.	Observação de Evoluções Clínicas ( <i>outcomes research</i> )	-----	-----	Estudo Ecológico
	<b>3A</b>	Revisão Sistemática de Estudos Caso-Controle	-----	-----	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >3B	Revisão Sistemática de estudos de nível >3B
	<b>3B</b>	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
<b>C</b>	<b>4</b>	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	
<b>D</b>	<b>5</b>	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](http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Oxford-Centre-for-Evidence-Based-Medicine.pdf).