

**NOTA TÉCNICA DE MEDICAMENTO  
05/07/2022**

Romozumabe para Osteoporose pós-menopáusia com fratura patológica (CID-10 M80.0)

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 osteoporose em mulheres na pós-menopausa com alto risco de fratura, definido como histórico de fratura osteoporótica ou múltiplos fatores de risco para fratura; ou pacientes que falharam ou são intolerantes a outra terapia de osteoporose disponível.

Aviso do fabricante: potencial risco de infarto do miocárdio, derrame e morte cardiovascular. Não deve ser iniciado em pacientes que sofreram infarto do miocárdio ou derrame no ano anterior.

*Data da última publicação da bula profissional no sítio da ANVISA: 17/05/2021.*

**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: Evenity® (Amgen Biotecnologia do Brasil).

Registro MS nº 1.0244.0018.

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

A Portaria nº 451, de 9 de junho de 2014 aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose.

Consta no sítio da CONITEC que o referido PCDT está em atualização.

I. CID 10 contemplados neste PCDT:

- M80.0 Osteoporose pós-menopáusica com fratura patológica
- M80.1 Osteoporose pós-ooforectomia com fratura patológica
- M80.2 Osteoporose de desuso com fratura patológica
- M80.3 Osteoporose por má absorção pós-cirúrgica com fratura patológica
- M80.4 Osteoporose induzida por drogas com fratura patológica
- M80.5 Osteoporose idiopática com fratura patológica
- M80.8 Outras osteoporoses com fratura patológica
- M81.0 Osteoporose pós-menopáusica
- M81.1 Osteoporose pós-ooforectomia
- M81.2 Osteoporose de desuso
- M81.3 Osteoporose devido a má absorção pós-cirúrgica
- M81.4 Osteoporose induzida por drogas
- M81.5 Osteoporose idiopática
- M81.6 Osteoporose localizada
- M81.8 Outras osteoporoses
- M82.0 Osteoporose na mielomatose múltipla
- M82.1 Osteoporose em distúrbios endócrinos
- M82.8 Osteoporose em outras doenças classificadas em outra parte

II. Medicamentos padronizados no PCDT:

- Carbonato de cálcio: comprimidos de 1.250 mg.
- Calcitriol: cápsulas de 0,25 mcg.
- Carbonato de cálcio + colecalciferol: comprimidos de 500 mg + 400 UI.
- Carbonato de cálcio + colecalciferol: comprimidos de 600 mg + 400 UI.
- Alendronato de sódio: comprimidos de 10 e 70 mg.
- Risedronato de sódio: comprimidos de 5 e 35 mg.
- Raloxifeno: comprimidos de 60 mg.
- Estrógenos conjugados: comprimidos de 0,3 mg.
- Calcitonina: spray nasal com 200 UI/dose ou ampola injetável de 50 e 100 UI.
- Pamidronato dissódico: pó liofilizado para solução injetável de 30 mg e 60 mg.

III. Outras informações do PCDT:

*“A adesão a medidas farmacológicas e não farmacológicas deve ser avaliada regularmente durante o tratamento. Deve-se reforçar a importância do uso correto dos medicamentos e identificar e tratar possíveis efeitos adversos que contribuam para a má adesão. Fatores de risco devem ser reavaliados a cada consulta (22).*

*A ocorrência de fratura osteoporótica durante o tratamento não caracteriza falha terapêutica. Inexistem evidências de bom nível mostrando benefício de DMO seriadas para avaliação de resposta ou definição de conduta após o início do tratamento. A principal causa de redução na densidade óssea ao final do primeiro ano é a má adesão (63). Má resposta pode ser considerada em pacientes que apresentam nova fratura de baixo impacto após 1 ano de tratamento contínuo com boa adesão, incluindo adequada ingestão de cálcio e vitamina D, e que apresentam queda da densidade óssea para valores abaixo dos observados pré-tratamento (42,64).”*

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

Os medicamentos fornecidos tanto pelo Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) quanto pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) estão descritos no item 6 desta nota técnica.

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?

( ) Não ( X ) Sim, \_\_\_\_\_

*Em 25 de fevereiro de 2022 foi solicitada análise para o uso do romosozumabe em mulheres na pós-menopausa, a partir dos 70 anos, que apresentam risco muito alto de fratura por fragilidade e que falharam (apresentaram duas ou mais fraturas) com o padrão de tratamento medicamentoso. O demandante da análise é o laboratório produtor, Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda., o processo está em análise e até o momento não foram elaborados relatórios de avaliação.*

### 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
EVENITY (AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL) 90 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,17ML (6) Em An. Recursal	R\$ 3751,35	R\$ 2943,68	R\$ 4997,95

*Listas atualizadas em 30/06/2022.*

*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, a paciente deverá utilizar duas seringas a cada 30 dias, continuamente, durante 12 meses. Se for considerado o preço fábrica (PF) atual da lista CMED, o custo mensal será de R\$ 7.502,70. O tratamento por doze meses terá custo de até R\$ 90.032,40.

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

O romosozumabe é um anticorpo monoclonal que liga e inibe a esclerostina, tendo um efeito duplo sobre o osso, aumentando a formação óssea e diminuindo a reabsorção óssea.

O uso do romosozumabe para o tratamento de osteoporose grave foi avaliado pelo NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) em 2022, órgão que avalia tecnologias em saúde para o sistema de saúde pública (NHS) do Reino Unido.

O medicamento foi recomendado para o NHS como uma opção para o tratamento da osteoporose grave em pessoas após a menopausa, com alto risco de fratura, somente se houve ocorrência de uma fratura osteoporótica importante (fratura da coluna, quadril, antebraço ou úmero) dentro de 24 meses (portanto, estão em risco iminente de outra fratura) e, se o laboratório fabricante cumprir o preço combinado em acordo comercial. Os tratamentos atuais para osteoporose grave após a menopausa incluem bifosfonatos (alendronato e outros), denosumabe ou teriparatida.

A evidência científica avaliada pelo NICE, principalmente nos ensaios clínicos ARCH e STRUCTURE, sugere que o romosozumabe associado ao alendronato é mais eficaz em reduzir o risco de fraturas do que o alendronato sozinho e que o romosozumabe se mostrou tão eficaz na redução do risco de fraturas em pessoas com osteoporose após menopausa do que os outros medicamentos para esta condição, mas a duração do benefício é incerta devido às diferenças entre as populações dos estudos nas comparações indiretas. O romosozumabe teve um efeito maior sobre a densidade mineral óssea (DMO) do que teriparatida em pessoas que já utilizaram os bifosfonatos. As estimativas de custo-efetividade estão dentro do que o NICE normalmente considera um uso aceitável para os recursos do sistema de saúde do Reino Unido.

## **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<sup>1</sup> 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 romosozumabe no tratamento osteoporose grave com risco de fratura, conduzida por meio do PubMed em 30/06/2022.

- a) **Singh et al, 2022:** revisão sistemática e meta-análise com dez ensaios clínicos randomizados (ECR) incluídos na análise, com um total de 6.137 pacientes no grupo romosozumabe e 5.732 pacientes no grupo controle (os estudos incluídos tinham como grupos controle placebo, teriparatida, denosumabe e alendronato). Romosozumabe demonstrou diminuir de forma estatisticamente significativa a incidência de fraturas vertebrais em 12 meses [OR = 0,51 (IC 95% = 0,40–0,65),  $p < 0,00001$ ;  $I^2 = 86\%$ ] e aos 24 meses [OR = 0,43 (IC 95% = 0,35–

---

<sup>1</sup> 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.

0,52),  $p < 0,00001$ ;  $I^2 = 87\%$ ], fraturas não vertebrais aos 24 meses [OR = 0,78 (IC 95% = 0,66–0,92),  $p = 0,003$ ;  $I^2 = 0\%$ ] e fraturas clínicas em 24 meses [OR = 0,70 (IC 95% = 0,60–0,82),  $p < 0,00001$ ;  $I^2 = 0\%$ ]. O risco de quedas foi diminuído aos 36 meses de utilização [OR = 0,85 (IC 95% = 0,77–0,95),  $p = 0,003$ ;  $I^2 = 0\%$ ]. Aos doze meses de tratamento, o romosozumabe demonstrou aumentar a densidade mineral óssea da coluna lombar [MD = 12,66 (IC 95% = 12,66–12,67),  $p < 0,00001$ ], quadril [MD = 5,69 (IC 95% = 5,68 – 5,69), e colo do fêmur [MD = 5,18 (IC 95% = 5,18–5,19). A alta heterogeneidade das meta-análises em alguns desfechos clínicos ( $I^2 > 50\%$ ) foi apresentada e discutida pelos autores, não diminuindo a qualidade da evidência apresentada.

b) **Willens et al, 2022:** Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECR) sobre tratamentos para mulheres na pós-menopausa com osteoporose. Foram incluídos estudos com romosozumabe (ROMO), teriparatida (TPTD), abaloparatida (ABL), alendronato (ALN), risedronato (RIS), ibandronato (IB), ácido zoledrônico/zoledronato (ZOL), denosumabe (DEN), e raloxifeno (RLX), em pelo menos 1 fratura ou densidade mineral óssea (DMO). Os tratamentos foram comparados indiretamente por meta-análises elencando os tratamentos pelas maiores probabilidades de eficácia. Atenderam os critérios de inclusão 27 ECR que foram utilizados nas meta-análises de comparação indireta (*network meta-analysis*) para os desfechos: novas fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril, medidos em 12, 24 e 36 meses. Para avaliação da densidade mineral óssea (BMD) foram incluídos 47 ECR nas meta-análises de comparação indireta para coluna lombar, quadril total e colo do fêmur. Demonstraram maior probabilidade de serem eficazes, de modo geral, a TPTD (83,63%), ABL (69,11%) e ROMO/ALN (78,70%), em 12, 24 e 36 meses, respectivamente. ROMO/ALN teve a maior probabilidade (54,4%, 64,69% e 90,29%, respectivamente) para ser o tratamento mais eficaz para fraturas não vertebrais aos 12, 24 e 36 meses. Para fraturas de quadril, ROMO/ALN (46,31%), ABL (61,1%), e DEN (55,21%) tiveram a maior probabilidade de serem os tratamentos mais eficazes aos 12, 24 e 36 meses, respectivamente. ROMO teve a maior probabilidade (76,06%, 44,19% e 51,78%, respectivamente) de ser o tratamento mais eficaz para melhora da densidade mineral óssea na região lombar, quadril total e colo do fêmur. Os autores apontam algumas limitações deste estudo, que depende diretamente da qualidade dos ensaios clínicos incluídos. Foram relatados vieses relacionados aos métodos de aleatorização e ocultação de alocação (importantes quando os resultados das fraturas são baseados na avaliação e interpretação dos achados radiográficos) e o impacto destes ECR não foi avaliado nesta meta-análise.

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 23/06/2022.

BRASIL. CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Tecnologias em avaliação. Disponível em: < <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>>. Acesso em 23/06/2022.

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 ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose, 2014. Disponível em < <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Osteoporose.pdf>>. Acesso em 23/06/2022.

EVENITY® solução injetável 90 mg/mL de romosozumabe. Bula profissional de medicamento ANVISA. Atualização de 17/05/2021.

NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Romosozumab for treating severe osteoporosis. 2022. Disponível em < <https://www.nice.org.uk/guidance/ta791/resources/romosozumab-for-treating-severe-osteoporosis-pdf-82611612263365>>. Acesso em 23/06/2022.

SINGH S, DUTTA S, KHASBAGE S, KUMAR T, SACHIN J, SHARMA J, VARTHIA SB. A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of Romosozumab in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2022 Jan;33(1):1-12. doi: 10.1007/s00198-021-06095-y. Epub 2021 Aug 25. PMID: 34432115; PMCID: PMC9003152.

WILLEMS D, JAVAID MK, PINEDO-VILLANUEVA R, LIBANATI C, YEHOSHUA A, CHAROKOPOU M. Importance of Time Point-Specific Indirect Treatment Comparisons of Osteoporosis Treatments: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analyses. *Clin Ther*. 2022 Jan;44(1):81-97. doi: 10.1016/j.clinthera.2021.11.015. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35058055.

**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).