



Contraceção de emergência: evidências *versus* preconceitos

ISSN 1810-0791 Vol. 2, Nº6
Brasília, maio de 2005

Lenita Wannmacher*

Resumo

A contracepção de emergência é tema que tem gerado controvérsias internacionais. Não por sua eficácia, que é inconteste. Nem por sua segurança, que é aceitável quando adequadamente administrada. As polêmicas têm sido mais de ordem ideológica e política, e muitas decisões têm sido tomadas sem o suporte das evidências médicas. Aqui serão feitas considerações sobre as alternativas cabíveis, o impacto e o custo-efetividade do método. Enfatiza-se a informação científica e isenta que deve acompanhar qualquer aconselhamento referente à contracepção.



Introdução

A contracepção de emergência (CE) tem sido motivo de polêmicas e controvérsias éticas, médicas, ideológicas e políticas, desde o que se refere ao 'início da vida humana', passando pelo receio de mudanças de comportamento sexual e contraceptivo (sobretudo entre jovens e adolescentes), até ao acesso a esse tipo de procedimento e à inclusão dos fármacos utilizados dentre aqueles dispensados sem prescrição médica¹.

A CE corresponde ao uso pós-coital de medida destinada a prevenir gravidez após relação sexual na ausência de anticoncepção. Tal procedimento deve ser ocasional e não empregado de forma regular, pois há métodos mais eficazes para uso rotineiro. As designações 'pílula do dia seguinte' e 'pílula pós-sexo' são desaconselhadas por não expressarem exatamente o contexto e as possibilidades do método².

Sua indicação se restringe a situações de emergência para evitar risco de gravidez indesejada após relação sexual na ausência de contracepção, sob uso incorreto de anticoncepcional ou em casos de estupro. Nos Estados Unidos,

cerca de 60–80 gravidezes por dia resultam de estupro, de modo que alguns legisladores propuseram que hospitais públicos oferecessem CE às vítimas¹. Vários mecanismos de ação farmacológica foram propostos para explicar o método, tais como prevenção de ovulação, fertilização ou implantação, toxicidade ao esperma e diminuição de transporte tubário antes e após a fertilização³.

Em 2002, uma lei inglesa⁴ definiu que a gestação só existe legalmente após completar-se a implantação. A CE não tem efeito sobre o ovo implantado, logo, sob essa óptica, não é abortiva. No entanto, tal interpretação não é consensual, pelo que Mcgaughran recomenda que o procedimento seja feito sob consentimento informado⁵. Na verdade, mifepristona inibe a ovulação e bloqueia a implantação por causar retardo na maturação do endométrio. Somente ela pode ser eficaz após a implantação ter ocorrido, interrompendo uma gravidez inicial². Desde 1998, o regime isolado de levonorgestrel para essa finalidade foi registrado em mais de 90 países, sendo considerado como medicamento essencial pela Organização Mundial da Saúde (OMS)⁶.

*Lenita Wannmacher é professora de Farmacologia Clínica, aposentada da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), hoje atuando na Universidade de Passo Fundo, RS. É consultora do Núcleo de Assistência Farmacêutica da ENSP/FIOCRUZ para a questão de seleção e uso racional de medicamentos. É membro efetivo do Comitê de Especialistas em Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da OMS, Genebra, no período 2005-2009. É autora de três livros de Farmacologia Clínica.

No Brasil, para a indicação terapêutica em questão – contracepção de emergência – possuem registro junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) medicamentos contendo levonorgestrel, mas não foi encontrado registro para mifepristona nos bancos de dados disponíveis para consulta⁷. Não constam medicamentos com esta indicação na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) de 2002⁸.

No Reino Unido há dois produtos licenciados para CE, ambos com a mesma eficácia, sendo um deles dispensado sem prescrição médica para maiores de 16 anos. O outro é vendido mediante prescrição médica. Este é prescrito para menores de 16 anos, pacientes com problemas de absorção ou usuárias de outros medicamentos com potencial de interação medicamentosa⁹. Na França, levonorgestrel para CE é dispensado sem prescrição médica para mulheres com menos de 18 anos de idade. Em 2003, nos Estados Unidos, a FDA liberou o produto para dispensação sem prescrição médica para todas as idades⁶, mas em 2004 revogou tal decisão, apesar da recomendação de comitê de especialistas e de sua equipe profissional. A medida gerou forte reação entre autoridades médicas^{1,10}, pois se baseou em razões políticas e não em critérios científicos e evidências clínicas^{9,10}. Outra controvérsia existe sobre a necessidade de medicamentos para esta situação serem dispensados sem necessidade de prescrição médica¹. Os que são favoráveis a esta conduta argumentam que a contracepção de emergência consegue reduzir em 50% o número de abortos. Como o tempo é fator limitante da eficácia, o pronto acesso torna-se importante. Os opositores argumentam que a compra sem prescrição médica priva as mulheres de uma consulta com o profissional que pode auxiliá-la por meio de aconselhamento mais eficaz. Adicionalmente, acreditam que o fácil acesso influenciaria negativamente o comportamento sexual, especialmente em adolescentes que trocariam a contracepção regular pela ocasional.

Weismiller¹³ mostrou que a contracepção de emergência, largamente disponibilizada sem prescrição na Europa, é usada correta e judiciosamente, não interferindo com a contracepção regular. Estudo em 2117 jovens norte-americanas obteve resultados similares nos grupos de aquisição em farmácia e provisão antecipada comparativamente ao de obtenção após consulta médica¹⁴. Em contrapartida, dois estudos europeus sugerem que a contracepção de emergência não reduz as taxas de abortamento¹².

Apregoa-se que a CE tem sido subutilizada em todo o mundo, tanto por desconhecimento das potenciais usuárias, quanto pela dificuldade de acesso aos medicamentos/dispositivos. Isso contribuiria para a realização de abortos sem segurança, o que se associa significativamente à mortalidade e à morbidade maternas. Os favoráveis à maior disponibilidade da CE acreditam que isso ajudaria a reduzir gravidezes não intencionais¹⁵. Os

detratores do método, ao contrário, afirmam que seu uso facilita a não-contracepção sistemática e a negligência em relação ao emprego do preservativo (condom, camisinha ou camisa de vênus), aumentando o risco de doenças sexualmente transmissíveis, entre elas a Aids. As evidências, no entanto, contradizem algumas das idéias preconcebidas.

Em um estudo¹⁴, pílulas para contracepção de emergência foram distribuídas ainda no hospital a um grupo de 370 puérperas. Esse grupo foi comparado a outro, de controle, formado por mulheres que receberam apenas educação para contracepção. No decorrer de um ano, o primeiro grupo usou quatro vezes mais a medida (17% versus 4%; RR = 4,0; IC95% = 1,8-9,0). Com relação ao método de contracepção utilizado pelas mulheres do primeiro grupo, no entanto, não houve mudança em relação aos utilizados pelo grupo de controle (30% versus 33%; RR = 0,92; IC95% = 0,63-1,3), bem como não foram utilizados anticoncepcionais menos consistentemente (18% versus 25%; RR = 0,74; IC95% = 0,45 -1,2).

Ellertson e colaboradores¹⁷ compararam a provisão de CE versus a educação isolada em uma população de usuárias de preservativo, demonstrando não haver diferença no emprego do preservativo entre os grupos.

Em estudo realizado em Hong Kong¹⁸, a provisão de CE aumentou o uso do método, sem modificar a escolha e a consistência da contracepção regular, especialmente em mulheres jovens. Em outro estudo¹⁹, realizado por seis meses em 301 adolescentes norte-americanas, a CE não se associou a aumento de coitos desprotegidos, menor uso de preservativo ou modificação no emprego de contracepção hormonal regular.

No Reino Unido, o impacto da dispensação da contracepção hormonal de emergência sem prescrição médica a partir de janeiro de 2001 foi investigado em mulheres com idades entre 16 e 49 anos²⁰. Não houve modificação nos diferentes tipos de contracepção regular. Não aumentou significativamente a proporção de mulheres que teve sexo desprotegido ou usou CE mais de uma vez por ano (8,4% em 2000, 7,9% em 2001, 7,2% em 2002) antes e depois da disponibilidade dos medicamentos para dispensação sem prescrição médica. Mesmo com mais fácil acesso, as mulheres não usaram mais o método, apenas mudaram o local de obtenção. A proporção de mulheres que responderam usarem habitualmente o preservativo não variou significativamente nos três anos (75% em 2000, 73% em 2001 e 73% em 2002; $P = 0,70$).

O aumento da disponibilidade de contracepção de emergência reduz o risco de gravidez não-planejada e não-desejada, o que é especialmente importante em países em que o aborto não é permitido ou é muito restrito⁹, como é o caso do Brasil.

Comparação entre diferentes métodos usados em contracepção de emergência

As opções correntemente disponíveis podem ser vistas no quadro a seguir (adaptado da referência 3).

Quadro I. Métodos de contracepção de emergência

Regime	Tempo preferível para administração	Eficácia (gestações evitadas)	Evidências
Estrógeno (100 µg etinilestradiol) + progestógeno (0,5 mg levonorgestrel) em 2 doses, a intervalos de 12 horas	0 a 72 horas*	74,1% (IC 95%: 62,9 – 79,2%)	Metanálise ²¹ de 8 ensaios (n > 5.000 mulheres)
Progestógeno (1,5 mg levonorgestrel), em dose única	0 a 72 horas*	85%	Ensaio clínico randomizado multicêntrico ²² (n= 4.071)
Antiprogestógeno (10, 50 ou 600 mg mifepristona), em dose única	0 a 120 horas	85 a 100%	Metanálise de 15 ensaios clínicos randomizados ²³ (n = 4.227 mulheres)
Antigonadotrofina (400-600 mg danazol, em duas doses, a intervalo de 12 horas)	0 a 72 horas	---	Pequenos estudos comparativos citados em revisão Cochrane ²
Inserção pós-coital de DIU [†]	até 5 dias após a concepção estimada	Índice de falha de 20%	Estudos não randomizados, citados em revisão Cochrane ²

* Há evidência de eficácia contraceptiva até 120 horas. †DIU – dispositivo intra-uterino de cobre

Eficácia

Em 100 mulheres com intercurso desprotegido durante a segunda ou terceira semana do ciclo, há probabilidade de oito engravidarem². Se o método de Yuzpe ou levonorgestrel isolado forem usados, somente duas mulheres ficarão grávidas (75% de redução). Por apresentar eficácia e tolerância menores, o método de Yuzpe só deve ser oferecido em locais em que levonorgestrel (ou mifepristona) não esteja disponível.

Se DIU for inserido no prazo correto, as taxas de gravidez são de 0,0-0,1%. Deve ser indicado a mulheres que se apresentam tardiamente para tomar pílulas de contracepção de emergência, não têm risco de doenças sexualmente transmissíveis e preferem contracepção prolongada².

Mifepristona, mesmo em baixas doses (10 a 50 mg), apresenta a mesma eficácia de levonorgestrel e a mesma tolerabilidade, exceto pela demora em menstruar²⁴. Em estudo multinacional com 4071 mulheres – que receberam mifepristona, dose única de levonorgestrel e duas doses de levonorgestrel – as taxas de gravidez foram de 1,5%, 1,5% e 1,8% , respectivamente, não havendo diferenças significativas entre elas²².

Danazol mostrou-se similarmente eficaz ao método de Yuzpe e menos eficaz que mifepristona². Não foi encontrado medicamento registrado no Brasil contendo danazol⁷.

Riscos

Os efeitos adversos mais comuns são náusea e vômito. Mastalgia, fadiga e tontura também são relatadas. Essas reações são menores com levonorgestrel em comparação com o método de Yuzpe. A demora no reinício da menstruação, proporcional ao incremento de doses, ocorre com uso de mifepristona, acarretando ansiedade quanto à possível gravidez. Cefaléia associa-se mais comumente com o método de Yuzpe e com uso de dose única de levonorgestrel em comparação com o regime de duas doses (RR: 1,23; IC 95 % = 1,04 – 1,47)²⁰.

Foi apontado o aumento da incidência de gravidez ectópica com o método de Yuzpe. Tal intercorrência poderia ser explicada pela diminuição de motilidade tubária ou inibição da implantação intra-uterina, ou ambas, bem como pela capacidade da administração pós-coital de prevenir implantação uterina, mas não ectópica. Na revisão Cochrane², relataram-se cinco casos de gravidez ectópica entre 33.110 mulheres, não associadas a um regime em particular.

Infecção pélvica é um risco da inserção de DIU que não é aconselhável para mulheres com alto risco de doenças sexualmente transmissíveis.

Os efeitos pós-fertilização são motivo de preocupação para os que acreditam que a vida humana começa com a fertilização. Por isso, o consentimento informado deve ser buscado, permitindo que as pacientes façam escolhas condizentes com seus valores¹⁰.

Não há contra-indicações absolutas para a contracepção de emergência além da gravidez.

O sangramento uterino costuma ocorrer em 98% das mulheres dentro de 21 dias do uso do método. Se tal não acontece, indica-se o teste de gravidez.

Esquema de administração

Ensaio clínico randomizado²¹ empregou duas doses de 0,75 mg de levonorgestrel, administradas a intervalo de 12 horas, nas primeiras 72 horas de relação sexual sem proteção, demonstrando taxa de gestação de 1,1% versus 3,2% com o regime de Yuzpe (RR 0,36; IC 95%: 0,18-0,7). Essa taxa equivale à prevenção de sete das oito gestações esperadas em 100 mulheres expostas ao coito desprotegido, contra seis evitadas com o método Yuzpe. Além disso, a incidência de náuseas e vômitos foi menor com o uso de levonorgestrel isolado, benefício que pode ser um dos responsáveis pela maior eficácia do método².

Em 2002, ensaio clínico multicêntrico e multinacional, randomizado e duplo cego²⁰ demonstrou que dose única de 1,5 mg de levonorgestrel apresentava a mesma eficácia de duas doses de 0,75 mg intervaladas de 12

horas (frações evitadas de gravidez de 84% e 79%, respectivamente; NS), sem aumentar os efeitos adversos. O risco relativo de gravidez com esquema de dose única comparado ao de duas doses de levonorgestrel foi 0,83 (IC95% = 0,46-1,50), e o dos dois regimes combinados comparado ao de mifepristona, 1,05 (IC95% = 0,63-1,76). A vantagem da administração única é reduzir o risco de esquecimento ou demora em tomar uma segunda dose. A administração até 120 horas (5 dias) após o intercurso ainda conferiu proteção, embora o maior tempo decorrido se traduza em tendência a menor efeito protetor.

A possibilidade de estender a eficácia até cinco dias também já fora demonstrada com o método de Yuzpe²⁴.

Ressalta-se que a administração precoce (até 72 horas) de qualquer um dos métodos leva a menor ocorrência de falhas. Administrar a primeira dose após 72 horas da relação sexual aumenta as chances de gestação em 50%, mas a tentativa de evitá-la ainda deve ser proposta frente à pequena ocorrência de efeitos adversos.

O estudo²⁵ que comparou as administrações oral e vaginal de levonorgestrel verificou o alcance de concentrações plasmáticas mais precoces e elevadas com a primeira, embora tais concentrações se mantivessem altas por mais tempo com a segunda via. As concentrações plasmáticas após administração vaginal foram suficientes para a supressão ovariana. Portanto, a via vaginal pode ser considerada alternativa para administração de levonorgestrel em contracepção de emergência.

Custo da contracepção de emergência

A CE – ao prevenir gravidezes não desejadas, provenientes de coitos desprotegidos – tem o potencial de reduzir o custo com abortamentos e cuidados médicos adicionais. Estudo australiano²⁶ mostrou que cada dólar gasto com tratamento único de levonorgestrel economizou 2,27-3,81 dólares em gastos médicos com gravidezes não-desejadas. Agregue-se a isso a diminuição de custos médicos e sociais.

Conclusões

Com base nas evidências disponíveis no momento, as considerações finais que parecem cabíveis são vistas no quadro a seguir.

De todo o modo, sociedades civilizadas devem respeitar e proteger as escolhas das mulheres, particularmente daquelas a quem foi negada a opção quanto à contracepção e ao intercurso sexual¹.

1. CE é importante opção para mulheres com risco de gravidez indesejada, após relação sexual realizada sem o uso de preservativo ou contraceptivo, por uso incorreto de anticoncepcional ou em caso de estupro, tanto em países desenvolvidos ou em desenvolvimento.
2. CE deve ser de fácil acesso para as mulheres que dela precisem em situações ocasionais.
3. CE deve fazer parte da educação sobre planejamento familiar.
4. Não há evidências de que a CE reduza o uso de outros métodos de contracepção regular e o uso de preservativo.
5. Dose oral única de 1,5 mg de levonorgestrel, administrada preferencialmente até 72 horas após relação sexual na ausência de contracepção, constitui esquema muito eficaz, bem tolerado e cômodo para a paciente.
6. A realização até 120 horas (cinco dias) de CE com levonorgestrel mantém a eficácia contraceptiva.
7. Informações consistentes devem ser fornecidas às mulheres que requerem CE, evitando as preocupações prevalentes que se relacionam ao reinício do sangramento e a novo intercurso logo após a CE²⁷.

Referências Bibliográficas

1. Emergency contraception: prudes and prejudice. **The Lancet**, v.366, n.9479, p.2, 2005.
2. CHENG, L. *et al.* Interventions for emergency contraception (Cochrane Review). In: **The Cochrane Library**. v.2. Oxford: Update Software, 2005.
3. WERTHEIMER, R.E. Emergency postcoital contraception. **Am Fam Physician**, v.62, p.2287-2292, 2000.
4. DEPARTMENT OF HEALTH. **Judicial review of emergency contraception**. London, 2002.
5. MCGAUGHRAN, A.L. Informed consent and emergency contraception. Referências Bibliográficas **American Family Physician**, v. 62, n. 10, 2000.
6. MEHTA, D.K.; RYAN, R.S.M.; HOGERZEIL, H.V. (Eds). **WHO model formulary 2004**. Geneva: World Health Organization, 2004. p. 316.
7. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). **Consulta de Produto – Medicamentos**. disponível em: http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/consulta_medicamento.asp
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Gerência Técnica de Assistência Farmacêutica. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais**. 3 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2002. Disponível em: <http://www.opas.org.br/medicamentos/docs/renome02.pdf>
9. WEBB, A.M.C. Emergency contraception: latest changes. **Journal of Family Planning and Reproductive Health Care**, v.30, n.1, p.7-9, 2004.
10. TANNE, J.H. FDA ducks decision on emergency contraceptive. **BMJ**, v.331, p.596, 2005.
11. _____. Another FDA expert resigns over emergency contraception delay. **BMJ**, v.331, p.861, 2005.
12. WELLBERY, C. Emergency contraception: an ongoing debate. **American Family Physician**, v. 70, n. 4, p 655, 2004.
13. WEISMILLER, D. Emergency contraception. **Am Fam Physician**, v.70, p.707-720, 2004.
14. RAINE, T.R. *et al.* Direct access to emergency contraception through pharmacies and effect on unintended pregnancy and STIs: a randomized controlled trial. **JAMA**, v.293, p.54-62, 2005.
15. HARRISON-WOOLRYCH, M. *et al.* Improving access to emergency contraception. **BMJ**, v.322, p.186-187, 2001.
16. JACKSON, R.A. *et al.* Advance supply of emergency contraception: effect on use and usual contraception—a randomized trial. **Obstetrics & Gynecology**, v.102, p.8-16, 2003.
17. ELLERTSON, C. *et al.* Emergency contraception: Randomized comparison of advance provision and information only. **Obstet Gynecol**, v.98, p.570-575, 2001.

18. LO, S.S.T. *et al.* Effect of advanced provision of emergency contraception on women's contraceptive behaviour: a randomized controlled trial. **Human Reproduction**, v.19, n.10, p.2404-2410, 2004.
19. GOLD, M.A. *et al.* The effects of advance provision of emergency contraception on adolescent women's sexual and contraceptive behaviors. **Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology**, v.17, n.2, p.87-96, 2004.
20. MARSTON, C.; MAJEED, A. Impact on contraceptive practice of making emergency hormonal contraception available over the counter in Great Britain: repeated cross sectional surveys. **BMJ**, v.331, p.271, 2005.
21. TRUSSELL, J.; RODRIGUEZ, G.; ELLERTSON, C. Updated estimates of the effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception. **Contraception**, v.59, p.147-151, 1999.
22. VON HERTZEN, H. *et al.* Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. **Lancet**, v.360, p.1803-1810, 2002.
23. PIAGGIO, G. *et al.* Meta-analyses of randomized trials comparing different doses of mifepristone in emergency contraception. **Contraception**, v.68, n.6, p.447-452, 2003.
24. HAMODA, H. *et al.* A randomized trial of mifepristone (10 mg) and levonorgestrel for emergency contraception. **Obstetrics & Gynecology**, v.104, p.1307-1313, 2004.
25. TASK force on post-ovulatory methods of fertility regulation. Randomized controlled trial of levonorgestrel versus the yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. **Lancet**, v.352, p.428-433, 1998.
26. ELLERTSON, C. *et al.* Extending the time limit for starting yuzpe regimen of emergency contraception to 120 hours. **Obstet Gynecol**, v.101, p.1168-1171, 2003.
27. DEVOTO, L. *et al.* Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of levonorgestrel after administration of a single 1.5-mg dose by the oral and vaginal route. **Fertil Steril**, v.84, n.1, p.46-51, 2005.
28. TRUSSELL, J.; CALABRETTO, H. Cost savings from use of emergency contraceptive pills in Australia. **Aust N Z J Obstet Gynaecol**, v.45, n.4, p.308-311, 2005.
29. WYNN, L.; TRUSSELL, J. The morning after on the internet: usage of and questions to the emergency contraception website. **Contraception**, v.72, n.1, p.5-13, 2005.

Vol. 2, Nº 7 - Erros: evitar o evitável

© Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde - Brasil, 2005. Todos os direitos reservados.

É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que seja citada a fonte e não seja para venda ou qualquer fim comercial.

As opiniões expressas no documento por autores denominados são de sua inteira responsabilidade.

Endereço: OPAS/OMS, SEN Iote 19, Brasília – DF, CEP 70800-400
Site: <http://www.opas.org.br/medicamentos>
E-mail: webmaster.hse@bra-ops-oms.org

Uso Racional de Medicamentos: **Temas Selecionados** é uma publicação da Unidade Técnica de Medicamentos e Tecnologias da Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde – Representação do Brasil e do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde.

Coordenadora da Unidade Técnica de Medicamentos e Tecnologias:
Nelly Marin Jaramillo – OPAS/OMS

Diretor do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos:
Dirceu Brás Aparecido Barbano – Ministério da Saúde

Coordenação da publicação: Adriana Mitsue Ivama. Texto e pesquisa: Lenita Wannmacher. Revisão de Texto: Ana Beatriz Marinho de Noronha. Consultor de Comunicação: Carlos Wilson de Andrade Filho – OPAS/OMS. Normalização: Centro de Documentação (CEDOC) – OPAS/OMS. Layout e Diagramação: Grifo Design Ltda. Conselho Editorial: Cláudia Osório de Castro (NAF/ENSP/FIOCRUZ), Paulo Picon (UFRGS), Paulo Sérgio Dourado Arrais (UFC), Rogério Hoefler (CEBRIM).



Ministério
da Saúde

ISSN 1810-0791

Este Boletim é direcionado aos profissionais de saúde, com linguagem simplificada, de fácil compreensão. Representa a opinião de quem capta a informação em sólidas e éticas pesquisas disponíveis, analisa e interpreta criticamente seus resultados e determina sua aplicabilidade e relevância clínica no contexto nacional. Tal opinião se guia pela hierarquia da evidência, internacionalmente estabelecida e aceita. Assim, revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos de muito bom padrão metodológico são mais considerados que estudos quase-experimentais, estes, mais do que estudos observacionais (coortes, estudos de casos e controles, estudos transversais), e ainda estes, mais do que a opinião de especialistas (consensos, diretrizes, séries e relatos de casos). É pela validade metodológica das publicações que se fazem diferentes graus de recomendação de condutas.