

Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos referenciados nas notas técnicas sobre os anticoagulantes orais diretos disponíveis no e-NatJus

Mara Luiza de Paiva Domingues¹ , Nívea Aparecida de Almeida¹ ,
Denner Henrique Isaías Souza¹ , Nayara Ragi Baldoni² , Danyelle Romana Alves Rios¹ ,
Carina Carvalho Silvestre³ , André Oliveira Baldoni¹ 

RESUMO:

Objetivo: Avaliar e classificar os riscos de vieses dos ensaios clínicos (EC) que compõem as NTs referentes à solicitação dos DOAC. **Métodos:** As NTs relacionadas à solicitação dos DOAC apixabana, dabigatрана, edoxabana e rivaroxabana foram selecionadas no *website* e-NatJus e, após exclusão das referências duplicadas, foi realizada uma análise dos EC utilizados para a redação das mesmas. O risco de viés dos EC (baixo, alto ou viés incerto) foi avaliado utilizando a ferramenta *Cochrane Risk of Bias* e os resultados foram adicionados no *Review Manager 5.4*. **Resultados:** Foram selecionadas 181 NTs, analisados 236 artigos e após aplicação dos critérios de inclusão, resultou em 28 EC analisados na íntegra. Nenhum dos EC ficou isento de viés. A maioria dos EC, 71% (20/28), apresentou baixo risco de viés em relação ao viés de atrito e viés de relato. Por outro lado, 61% (17/28) dos estudos não controlaram o viés de seleção, *performance* e detecção, uma vez que apresentam incertezas e alto risco de viés. Além disso, foi observado que 21% (6/28) dos EC apresentaram alto risco de viés para conflito de interesses. **Conclusão:** Os vieses presentes nos EC citados como referência das NT referentes a solicitação dos DOAC são significativos e comprometem a sua qualidade.

Palavras-chave: Notas técnicas, Judicialização, Anticoagulantes, Ensaio clínico, Viés

INTRODUÇÃO

A saúde no Brasil é resguardada pela Constituição Federal de 1988, em que o artigo 196 reconhece a saúde como “direito de todos e dever do estado”¹. Desse modo, diante de um risco à saúde, o cidadão prevalece desse direito e demanda contra o estado para obter a assistência necessária, dando origem ao processo de judicialização². De acordo com Machado³, judicialização da saúde refere-se a um evento sociojurídico que se expressa notadamente nos processos judiciais, visando à concessão de procedimentos, tratamentos e medicamentos e que foi implementado no Brasil a partir de 1990.

A judicialização da saúde vem crescendo significativamente e os medicamentos mais solicitados judicialmente são para o tratamento de doenças raras e doenças crônicas não transmissíveis

(DCNT)⁴. Dentre as DCNT, destacam-se as doenças tromboembólicas. O tratamento das doenças tromboembólicas se dá por anticoagulação terapêutica e a varfarina, disponibilizada pelo SUS, é considerada o pilar da terapêutica anticoagulante oral para o tratamento. Contudo, seu uso necessita de um monitoramento laboratorial rigoroso, pois apresenta interação com outros medicamentos e alguns alimentos, o que pode ocasionar baixa adesão à terapia⁵. Assim, os anticoagulantes orais de ação direta (DOAC) vêm sendo prescritos para o tratamento do TEV, uma vez que apresenta doses fixas, sem necessidade de monitoramento. Devido ao alto custo, muitos pacientes que precisam fazer uso dos DOAC recorrem à justiça⁶⁻⁷.

Como forma de racionalizar e minimizar a judicialização, o Conselho Nacional de Saúde, o Ministério da Saúde do Brasil e o Hospital Sírio Libanês, criaram o “e-NatJus”, um *website*, onde

¹ Universidade Federal de São João del-Rei. Campus Centro Oeste, São João del-Rei, (MG) Brasil.

² Universidade de Itaúna. Itaúna, (MG), Brasil.

³ Universidade Federal de Juiz de Fora. Campus Governador Valadares, Juiz de Fora, (MG), Brasil.



ficam armazenadas as Notas Técnicas (NTs), documentos científicos formulados por uma equipe técnica dos Núcleos de Apoio ao Judiciário (NATJus), composta por profissionais da saúde do Tribunal de Justiça e sob solicitação dos magistrados para auxiliar nas decisões dos processos de saúde⁴⁻⁸. Para exercer esse objetivo, os conteúdos das NTs devem estar pautados em referências, que incluem ensaios clínicos de relevância e qualidade técnica-experimental. Diante da ausência de estudos que avaliem a qualidade dos ensaios clínicos que são utilizados para elaboração dessas notas técnicas, a proposta deste trabalho foi avaliar e classificar os riscos de vieses dos ensaios clínicos que compõem as NTs referentes à solicitação dos DOAC apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo documental desenvolvido em duas etapas:

1. Seleção das Notas técnicas e análise das referências utilizadas

O estudo utilizou dados secundários contidos na plataforma e-NatJus (<https://www.cnj.jus.br/e-natjus/pesquisaPublica.php>). A busca por todas as NTs publicadas desde a implantação do sistema (2018) foi realizada por duas pesquisadoras, N.A.A e M.L.P.D, no período de maio a junho de 2020, utilizando como critério de inclusão todas as NTs referentes à solicitação de DOAC (apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana). Para identificá-las no sistema, utilizou-se as seguintes palavras-chave: anticoagulantes, anticoagulante, rivaroxabana, rivaroxaban, dabigatrana, apixabana, apixaban, edoxabana, edoxaban, lixiana, lixian, xarelto, pradaxa e eliquis. Posteriormente, foi realizada uma análise detalhada das NTs por uma pesquisadora (N.A.A), a fim de excluir as duplicatas e as NTs que não se enquadravam nos critérios de inclusão. A análise dos ensaios clínicos utilizados como referência para redação das NTs, foi realizada de forma individual por uma pesquisadora (M.L.P.D), sendo excluídas as duplicatas. Os EC inseridos no trabalho foram alocados em uma planilha do Microsoft Excel®, separados por princípio ativo.

2. Análise do risco de viés dos ensaios clínicos contidos nas referências das Notas técnicas

O risco de viés dos ensaios clínicos selecionados foi avaliado utilizando a ferramenta *Risk of Bias* da Colaboração Cochrane⁹, que compreende os sete domínios (Dom):

- Viés de seleção:
 - Dom1: Geração da sequência aleatória,
 - Dom2: Ocultação da alocação,
- Viés de performance:
 - Dom3: Cegamento dos participantes e profissionais,
- Viés de detecção:
 - Dom4: Cegamento de avaliadores de desfecho,
- Viés de atrito:
 - Dom5: Desfechos incompletos,
- Viés de relato:
 - Dom6: Relato de desfecho seletivo,
- Outros vieses:
 - Dom7: Outras fontes de vieses.

Essa análise foi realizada por duas pesquisadoras (M.L.P.D e N.A.A), de forma independente e cada uma categorizou os ensaios clínicos contidos na planilha Excel como: alto risco de viés, baixo risco de viés e risco de viés incerto de acordo com os critérios estabelecidos no Manual da *Cochrane* (HIGGINS *et al.*, 2011)⁹, conforme itens abaixo:

1. Geração de sequência aleatória: Considera-se baixo risco de viés quando o método usado para gerar a sequência foi arremesso de moedas, dados, sorteio, tabela de números randômicos, números randômicos por computador ou embaralhamento de envelopes. O alto risco de viés é considerado se para gerar a sequência utilizou data (par ou ímpar) de nascimento, data ou dia de admissão, resultados de exames, número de prontuário do hospital, preferência do participante ou julgamento do profissional. Já o risco incerto de viés, se o estudo não tem informação suficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir o julgamento.

2. Ocultação da alocação: Considera-se baixo risco de viés se o processo para ocultar a alocação foi realizado por uma central, por envelopes selados e opacos, ou se os recipientes dos medicamentos foram numerados em sequência com aparência idêntica. O alto risco de viés é verificado quando a alocação foi feita por data de nascimento, envelopes sem critérios de segurança ou outro processo que não oculte a alocação. O risco incerto de viés acontece quando o estudo não tem informação suficiente sobre o processo de ocultação para permitir julgamento.
 3. Cegamento de participantes e profissionais: Classifica-se como baixo risco de viés quando o cegamento dos participantes e profissionais é assegurado, impossível de ser quebrado ou quando o estudo é não cego ou cegamento incompleto, mas os desfechos não são alterados pela falta de cegamento. Quando há tentativa de cegamento dos participantes e profissionais, mas é provável que tenha sido quebrado e isso influencia no desfecho ou o estudo é não cego ou o cegamento é incompleto e o desfecho é influenciado pela ausência de cegamento o estudo é classificado com alto risco de viés. O risco incerto de viés acontece quando o estudo não apresenta informação suficiente para julgar como alto ou baixo risco de viés ou o estudo não relata essa informação.
 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: É considerado baixo viés quando há cegamento dos avaliadores de desfecho e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado ou não cegamento dos avaliadores de desfechos, mas os desfechos não podem ser influenciados pela falta de cegamento. O alto risco de viés é verificado quando não houve avaliação cega dos desfechos e isso influencia nos desfechos avaliados ou houve cegamentos dos avaliadores do desfecho, mas é provável que tenha sido quebrado e o desfecho verificado pode ter sofrido influência devido à falta de cegamento. O risco incerto de viés acontece quando o estudo não apresenta informação suficiente para julgar como alto ou baixo risco de viés ou o estudo não relata essa informação.
 5. Desfechos incompletos: O estudo é classificado como baixo risco de viés quando não ocorreu perda de dados dos desfechos ou as perdas não estão relacionadas ao desfecho de interesse ou os dados perdidos foram imputados por métodos adequados. O alto risco de viés acontece quando as razões para perdas de dados podem estar relacionadas ao desfecho investigado com diferença na quantidade de pacientes ou a imputação de dados foi realizada de forma indevida. Quando há relato insuficiente das perdas e exclusões para permitir o julgamento, o estudo apresenta risco incerto de viés.
 6. Relato de desfecho seletivo: Classifica-se o estudo em baixo risco de viés se estiver disponível o protocolo do estudo e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto ou mesmo não estando disponível pelo protocolo do estudo fica compreensível que o estudo publicado incluiu todos os desfechos relevantes. Considera-se alto risco de viés se um ou mais desfechos primários foram reportados utilizando mensuração, método de análise ou subconjunto de dados que não foram pré-especificados ou um ou mais desfechos primários reportados não foram pré-especificados ou o estudo não incluiu resultados de desfechos importantes que seriam esperados neste tipo de estudo. O risco incerto de viés é verificado quando a informação for insuficiente para permitir o julgamento. É esperado que a maioria dos estudos caia nesta categoria.
 7. Outros vieses: há baixo risco de viés se o estudo parece estar livre de outras fontes de viés. O alto risco de viés está relacionado ao delineamento específico do estudo ou foi alegado como fraudulento ou teve algum outro problema. Quando a informação for insuficiente para avaliar se um importante risco de viés existe ou base lógica insuficiente de que um problema identificado possa introduzir viés, o estudo é classificado como risco incerto de viés.
- Após a classificação do viés de cada ensaio clínico pelas duas pesquisadoras (onde houve uma

porcentagem de 85% de concordância, calculado pelo coeficiente Kappa), os casos de discordâncias relacionadas aos julgamentos foram resolvidos por um terceiro pesquisador (D.H.I.S). Os resultados das categorizações foram adicionados no programa *Review Manager 5.4* (Revman 5.4), o qual gerou as figuras de risco de viés. Os dados foram apresentados por meio de análise descritiva.

RESULTADOS

A pesquisa na plataforma e-NatJus resultou em um total de 1.317 NTs utilizadas na judicialização dos DOAC (apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana). Desse total, foram excluídas 1.136 NTs, sendo 1.098 duplicatas e 38 referentes a demandas distintas (sete relacionadas

a procedimentos médicos e 31 correspondentes a outros medicamentos)¹⁰.

As NTs selecionadas (181) contemplavam 236 referências para a redação, sendo 28 ensaios clínicos (FIGURA1)

Após análise de acordo com os critérios de elegibilidade, 28 ensaios clínicos foram incluídos para avaliação do risco de viés. De uma maneira geral, a maior quantidade de estudo envolveu o DOAC rivaroxabana (19/28), seguido por apixabana (4/28), edoxabana (3/28) e dabigatrana (2/28).

Foi observado, em concordância de 85% entre as pesquisadoras, que todos os estudos incluídos apresentavam algum tipo de viés, sendo que 17 apresentaram viés de seleção, performance e detecção, uma vez que apresentam incertezas e alto risco de viés, comprometendo a qualidade metodológica. Por outro lado, na análise por domínio (Dom1),

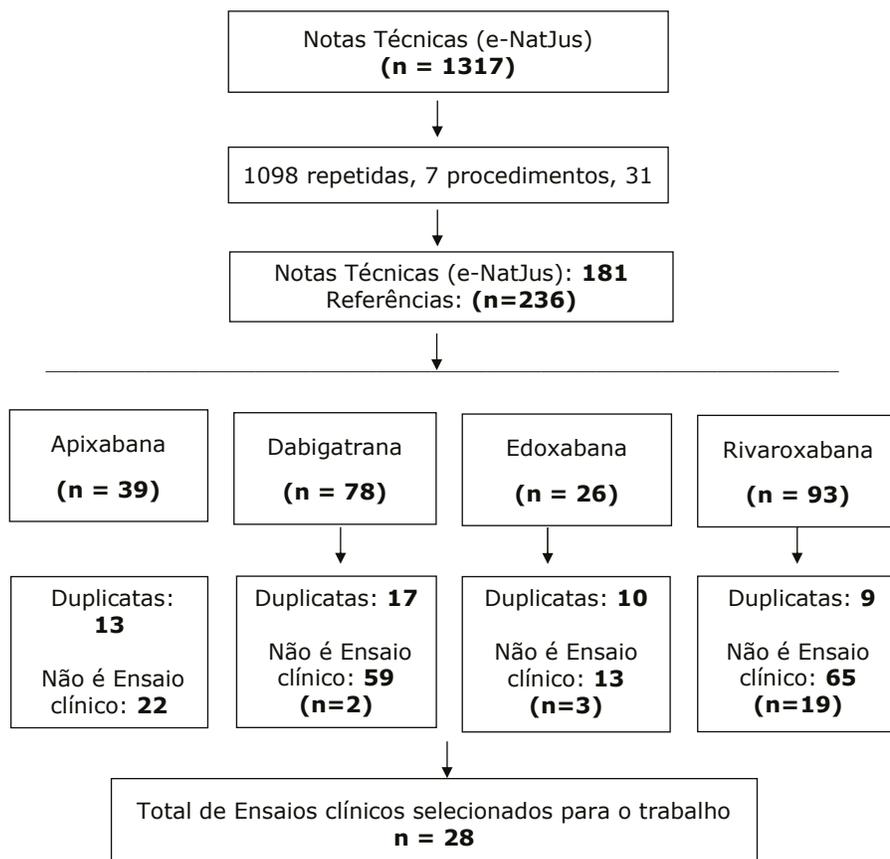


Figura 1: Fluxograma de seleção dos ensaios clínicos, n=28, citados nas referências das Notas técnicas referentes à solicitação de anticoagulantes orais de ação direta.

observou-se que o Dom relacionado à geração da sequência aleatória apresentou baixo risco de viés 11.

O segundo domínio, ocultação da alocação, apresentou incertezas em proporções semelhantes ao Dom1 11. Em relação ao cegamento de participantes e profissionais (Dom3) e cegamento de avaliadores de desfecho (Dom4), o risco incerto de viés foi verificado em 10 e 11 dos estudos respectivamente.

De forma similar, 20 dos ensaios clínicos apresentaram baixo risco de viés em relação aos domínios desfecho incompleto (Dom5) e relato de desfecho seletivo (Dom6). Por último, considerando o Dom7 referente ao conflito de interesse, 6 dos estudos apresentaram alto risco de viés. Um resumo do risco de viés dos ensaios clínicos, incluídos no estudo, considerando os sete domínios pré-estabelecidos pela ferramenta Cochrane, são apresentados na Figura 2a e 2b.

Rivaroxabana foi o DOAC para o qual o maior número de ensaios clínicos foi encontrado (Figura 2a), principalmente a partir do ano de 2010. Observou-se que houve predomínio de baixo risco de viés nos estudos da rivaroxabana mais especificamente relacionado ao desfecho incompleto (14/19) e geração de sequência aleatória (8/19). No entanto, outros vieses e conflito de interesses foram observados em nove estudos da rivaroxabana. As incertezas refletidas pelos estudos variaram em 7 em relação à ocultação de alocação, cegamento de participantes e profissionais, 6 no cegamento de avaliadores de desfecho, 5 na geração de sequência aleatória e 5 quanto ao desfecho incompleto e relato de desfecho incompleto. Deve ser destacado que a maior porcentagem de alto risco de viés nos estudos incluídos ocorreu no domínio cegamento de avaliadores de desfecho, em 7¹¹⁻²⁹.

Ao analisar os ensaios clínicos referentes ao DOAC apixabana (Küpper et al., 1989; Keren et al., 1990; Fleddermann et al., 2018; Robinson et al., 2020)³⁰⁻³³, verificou-se que em relação ao viés de seleção, 3 dos estudos apresentaram incertezas quanto à geração da sequência aleatória (Dom1) e 2 de incertezas quanto à ocultação da alocação (Dom2). Quanto ao cegamento de participantes e profissionais (Dom3), viés de *performance*, as incertezas totalizaram 3. O Dom4, cegamento de avaliadores de desfecho, viés de detecção, foi observado 100% de incertezas nos estudos. Já o viés de atrito, desfecho

a)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Agno et al., 2015	?	?	?	?	+	+	+
Agnelli et al., 2013	+	+	+	+	+	+	?
Anderson et al., 2018	?	?	?	?	?	?	?
Bauersachs et al., 2010	+	?	?	+	+	+	+
Beyer-Westendorf et al., 2017	-	-	-	-	+	+	-
Boccalon et al., 2000	-	?	-	-	+	?	+
Cantu et al., 2004	?	-	-	-	+	+	+
Chong et al., 2005	?	-	-	-	+	-	+
Connolly et al., 2011	-	+	?	?	+	+	?
Daskalopoulos et al., 2005	-	-	-	-	+	+	?
Decramer et al., 2009	+	+	+	+	+	+	-
Eikelboom et al., 2013	+	-	+	-	+	+	-
Ferro et al., 2019	+	+	-	+	+	+	-
Fleddermann et al., 2018	?	+	+	?	+	+	?
Giugliano et al., 2013	+	?	+	+	+	+	+
Homma et al., 2002	+	+	?	?	?	+	+
Kasner et al., 2018	+	?	+	+	+	+	+
Keren et al. 1990	?	?	?	?	+	+	+
Kline et al., 2016	+	?	?	?	-	?	+
Küpper et al., 1989	-	-	?	?	?	?	?
Levine et al., 1996	?	?	?	?	?	?	?
Lipson et al., 2018	?	+	+	+	+	+	-
Monte et al., 2014	+	?	+	?	+	+	+
Ramacciotti et al., 2004	-	-	-	-	+	+	+
Robinson et al., 2020	?	?	?	?	-	-	?
Sardi et al., 2011	-	-	-	+	?	?	+
Smith et al., 2010	-	-	-	-	?	+	+
Tashkin et al., 2008	+	+	+	+	+	+	-

b)

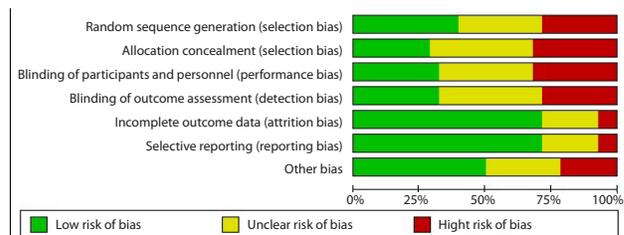


Figura 2: Resumo do risco de viés dos ensaios clínicos dos anticoagulantes orais de ação direta (DOAC) incluídos no estudo, considerando os sete domínios pré-estabelecidos pela ferramenta Cochrane. a) classificação por autores; b) distribuição das porcentagens de risco de viés dos estudos.

incompleto (Dom5) e viés de relato, relato de desfecho seletivo (Dom6), houve predomínio de baixo risco de viés, 2. E no domínio, outras fontes de viés (Dom7) foi observado 3 de incertezas.

Na análise da dabigatrana (Cantu et al., 2004; Ferro et al., 2019)³⁴⁻³⁵ foi observado nos dois estudos que o baixo risco de viés foi predominante (maior ou igual a 50%) em seis dos sete domínios analisados (geração de sequência aleatória, ocultação de alocação, cegamento de avaliadores de desfecho, desfecho incompleto, relato de desfecho seletivo e outros vieses). O alto risco de viés foi verificado, considerando quatro domínios, especificamente: viés de seleção (ocultação da alocação), detecção (cegamento de avaliadores de desfecho) e outros vieses (conflitos de interesse), em 50% e, no viés de *performance* (cegamento de participantes e profissionais), 100%.

Finalmente, quanto à edoxabana (Sardi et al., 2011; Giugliano et al., 2013; Monte et al., 2014)³⁶⁻³⁸, pôde ser percebido baixo risco de viés na maioria dos domínios (geração de sequência aleatória, cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de desfecho, desfecho incompleto, relato de desfecho seletivo e outros vieses) com porcentagem acima de 2. A porcentagem de incertezas foi observada em 33% (n=1) em relação ao cegamento de avaliadores de desfecho, desfecho incompleto, relato de desfecho seletivo e 2 quanto à ocultação da alocação.

DISCUSSÃO

Este trabalho avaliou a qualidade dos ensaios clínicos citados como referência das NTs referentes à solicitação dos DOAC (apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana) e os resultados obtidos explicitaram que nenhum dos estudos inseridos apresentou ausência de risco de viés. Tal resultado já era esperado, uma vez que nos ensaios clínicos analisados, ora as informações eram insuficientes para classificar o viés, ora apresentavam dados que levavam à classificação alto risco de viés. Assim sendo, a maioria dos domínios analisados apresentou a somatória de alto risco de viés e incertezas superior ao baixo risco de viés.

A falta de informação suficiente para permitir o julgamento foi um problema encontrado na

descrição dos ensaios clínicos. Sem as devidas informações, as pesquisas podem ser consideradas incompletas, de má conduta científica e contribui para vieses³⁹. Uma alternativa para sanar tal problema é o uso das ferramentas de qualidade do relato, como a rede *Enhancing the Quality and Transparency Of health Research* (EQUATOR) que tem o intuito de melhorar a confiabilidade, com base na promoção de relatos transparentes e precisos das pesquisas⁴⁰⁻⁴¹. Um exemplo é o *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT), primeiro guia de redação científica disponível para orientação à escrita de ensaios clínicos. A publicação do CONSORT foi desencadeada pela crescente comprovação de que os relatos de ensaios clínicos precisavam ser mais completos, trazendo informações essenciais para sua interpretação e aplicação de seus resultados³⁹.

Quanto à qualidade dos ensaios clínicos, o primeiro domínio analisado, a geração de sequência aleatória, evidenciou que os ensaios clínicos não descrevem detalhadamente o método usado para idealizar a sequência aleatória ou o método usado é classificado como alto risco de viés. O mesmo acontece em relação ao segundo domínio, a ocultação de alocação, onde os ensaios clínicos não detalham o método utilizado para ocultar a sequência aleatória ou o método realizado configura alto risco de viés, comprometendo a qualidade metodológica do estudo, uma vez que o viés de seleção não é controlado. A geração de sequência aleatória reduz, mas por si só não é suficiente para impedir viés de seleção e a ocultação da alocação deve ser utilizada para proteger, de forma mais eficiente, desses vieses⁴². Estudos demonstram que a criação de grupos equivalentes em ensaios clínicos contribui para resultados mais fidedignos⁴³. Vale ressaltar que a randomização e a alocação têm como objetivo criar grupos comparáveis, o que minimiza o viés⁴⁴. Outra maneira de reduzir os erros sistemáticos na geração de sequência aleatória e ocultação da alocação, é conduzir treinamentos das equipes participantes nos ensaios, recorrer a *softwares* e protocolos que assegurem a alocação aleatória dos treinamentos⁴⁵.

A análise do cegamento, avaliados no terceiro e quarto domínios, mostra que a maioria dos ensaios clínicos incluídos na avaliação apresentou o viés de *performance* e o viés de detecção por

apresentar incertezas e alto risco de viés. Segundo Higgins et al. (2011)⁹, o cegamento consiste nas medidas utilizadas para ocultar os participantes do estudo, os profissionais relacionados à intervenção e avaliadores dos desfechos após a inclusão e randomização dos participantes. Com o cegamento efetivo, os resultados podem ser atribuídos à própria intervenção e não sofrem influência do comportamento dos participantes, profissionais ou dos avaliadores dos desfechos. A falta de cegamento dos participantes do estudo pode causar erros nos resultados dos desfechos, por exemplo, participantes do grupo intervenção podem apresentar uma tendência maior de produzir resultados positivos e os do grupo controle, podem apresentar resultados inferiores do que se não soubessem em qual grupo foram destinados⁴⁶. A ausência de cegamento dos profissionais envolvidos com a intervenção pode levar a modificações na conduta clínica, uma vez que se sabe o grupo ao qual o participante está alocado⁴². Assim, infere-se que qualquer falta de cegamento induz ao viés.

Em relação ao desfecho incompleto, viés de atrito, os achados demonstram que a maior parte dos ensaios clínicos descreve se os dados relacionados aos desfechos estão completos para cada desfecho principal, incluindo perdas e exclusão da análise, apresentando baixo risco de viés. Nos ensaios clínicos randomizados, o atrito é comum de ocorrer e uma forma para lidar com os valores ausentes é a imputação. A técnica de imputação tem o intuito de gerar um conjunto de dados completo e a escolha do método adequado estará diretamente ligada ao motivo de perda de dados nos estudos, se a perda está atribuída ao acaso ou não⁴⁷⁻⁴⁸. Um ensaio clínico bem conduzido procede de um acompanhamento adequado dos pacientes e da cautela dos dados coletados, já que a perda de dados pode afetar os efeitos de cada desfecho⁴⁹. Os resultados das análises confirmam que a maioria dos ensaios avaliados fizeram acompanhamentos adequados e todas as perdas e exclusões foram devidamente relatadas, configurando qualidade do estudo.

O sexto domínio analisado, relato de desfecho seletivo, indica a possibilidade de os ensaios clínicos terem selecionado os desfechos ao descrever os resultados do estudo e o que foi identificado. Acontece quando autores de um estudo relatam unicamente resultados positivos e

estatisticamente relevantes e excluem os resultados estatisticamente irrelevantes ou negativos⁵⁰. Cabe ressaltar que a maioria dos ensaios clínicos controlou o viés de relato por apresentar baixo risco de viés nesse domínio.

O último domínio analisado, “outras fontes de viés”, consiste em explicar outro viés que não se encaixa em outro domínio anterior da ferramenta⁵¹. O conflito de interesse é um exemplo que se enquadra no julgamento desse domínio. De acordo com um estudo desenvolvido por Santos et al. (2014)⁵¹, o conflito de interesse estava presente na maioria dos estudos analisados e que o financiamento pela indústria farmacêutica estava relacionado a conclusões benéficas ao tratamento testado. Dos ensaios clínicos avaliados, metade apresentou baixo risco de viés, seguido por incertezas, evidenciando que o conflito de interesse por financiamento foi pouco observado.

É importante destacar as limitações encontradas, como a falta de informação suficiente nos ensaios clínicos para permitir o julgamento do risco de viés, e em relação à ferramenta *Risk of Bias* da Cochrane, que apesar de ser considerada padrão-ouro para avaliar qualidade, que é a inclusão de domínios dependentes de julgamentos, visto que o grau de concordância entre avaliadores pode variar⁵²⁻⁵³. Para minimizar essa limitação, todos os pesquisadores envolvidos neste trabalho foram submetidos a um treinamento. Pelo melhor do nosso conhecimento, este é o primeiro estudo avaliando a qualidade dos ensaios clínicos citados nas referências das NTs referentes à solicitação de DOAC, o que poderá contribuir para melhorar a qualidade técnica das NTs, tornando-as mais robustas e seguras.

Este trabalho revela dados preocupantes em relação à qualidade técnica dos ensaios clínicos analisados nas NTs para solicitação dos DOAC. Isto se deve ao fato de que, nas análises desses ensaios clínicos, muitos domínios apresentaram incertezas e o alto risco de viés se destacou em relação ao baixo risco de viés. A baixa qualidade dos ensaios clínicos tem um impacto direto no cumprimento das funções das NTs, na assessoria dos magistrados e nos custos da saúde pública⁵⁴. Assim sendo, é urgente que as equipes técnicas do judiciário, responsáveis por fazer as NTs, busquem novos estudos e atualizem as referências utilizadas para redigir as mesmas.

CONCLUSÃO

Há vieses significativos nos ensaios clínicos citados como referências das NTs que subsidiam a tomada de decisão no âmbito da judicialização dos DOAC, o que pode comprometer a qualidade da assistência à saúde coletiva e individualizada, além de comprometer a qualidade e racionalidade dos processos judiciais. Os dados deste trabalho alertam para a necessidade de novos estudos clínicos, mais enfáticos, e/ou revisão e atualização das referências utilizadas na redação das NTs, no sentido de torná-las mais robustas e promover maior segurança na sua utilização. Vale ressaltar como perspectiva para novos estudos, a importância da comunicação científica de qualidade e compreensível para os magistrados, o que facilitará as decisões nos processos relacionados à saúde.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. Constituição 1988. Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília, DF:Senado; 1988.
- CAMPILONGO, C. F. O direito na sociedade complexa. São Paulo: Max Limonad, 2000.
- MACHADO, J. Factores genéticos y ambientales asociados con la respuesta a warfarina em pacientes colombianos. *Biomédica*, v.30, p. 410- 20, 2010.
- BRASIL. Judicialização da Saúde no Âmbito da União em números: RecursosExtraordinários 566471 e 657718 Advocacia-geral da União Consultoria-geral da União Consultoria Jurídica junto ao Ministério da Saúde. Brasília; 2017.
- MARTINELLI FILHO, M. Terapia de Anticoagulação com Varfarina: Uma Realidade da Saúde Pública Brasileira que Carece de Estrutura para Melhor Controle. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 119 (3) Set 2022.
- WANG, Y.; BAJOREK, B. New oral anticoagulants in practice: pharmacological and practical considerations. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014; 14(3):175-89. PMID: 24452600. <http://dx.doi.org/10.1007/s40256-013-0061-0>.
- BIEHL J.; SOCAL M. P.; AMON J. J. The judicialization of health and the quest for stateaccountability: Evidence from 1,262 lawsuits for access to medicines in southern Brazil. *Health Hum Rights*. 2016;18(1):209-20.
- SANT'ANA, J. M. B et al. Essencialidade e assistência farmacêutica: considerações sobre o acesso a medicamentos mediante ações judiciais no Brasil. *Rev Panam Salud Publica*, Washington (D.C.), v. 29, n. 2 p. 134-144, 2011.
- HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration; 2011.
- ALMEIDA, N. A. Avaliação do Perfil dos Pacientes em uso de Anticoagulantes Orais Diretos atendidos por via Judicial, Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2021.
- Agno W.; Mantovani L.G.; Haas S.; Kreutz R.; Monje D.; Schneider J.; van Eickels M.; Gebel M.; Zell E.; Turpie A.G., Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis(XALIA): an international, prospective, non-interventional study. *Lancet Haematol*. 2016 Jan;3(1): e12-21. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00257-4.
- Agnelli G.; Buller H.R.; Cohen A.; Curto M.; Gallus A.S.; Johnson M.; Masiukiewicz U.; Pak R.; Thompson J.; Raskob G.E.; Weitz J.I., Investigators Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(9):799. Epub 2013 Jul 1.
- AMDERSON D.R. et al., Aspirin or rivaroxaban for VTE prophylaxis after hip or knee arthroplasty. *N Engl J Med*. 2018;378(8):699-707. doi: 10.1056/NEJMoa1712746.
- Bauersachs r. et al, Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2499].
- Beyer-Westendorf J. et al., Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. *Lancet Haematol* 2017; 4:e105.
- Boccalon H.; Elias A.; Chalé J.; Cadène A.; Gabriel S., Clinical outcome and cost of hospital vs home treatment of proximal deep vein thrombosis with a lowmolecularweight heparin: the Vascular Midi-Pyrenees study. *Arch Intern Med*. 2000;160(12):1769.
- Chong B.H.; Brighton T.A.; Baker R.I.; Thurlow P.; Lee C.H.; ASTH DVT Study Group, Oncedaily enoxaparin in the outpatient setting versus unfractionated heparin in hospital for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2005 Jun;19(3):173-81.
- CONNOLLY S.J. et al., Net clinical benefit of adding clopidogrel to aspirin therapy in patients with atrial fibrillation for whom vitamin K antagonists are unsuitable. *Ann Intern Med* 2011; 155:579.
- Daskalopoulos M.E.; Daskalopoulou S.S.; Tzortzis E.; Sfridis P.; Nikolaou A.; Dimitroulis D.; Kakissis I.; Liapis C.D., Long-term treatment of deep venous thrombosis with a low molecular weight heparin (tinzaparin): a prospective randomized trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005 Jun;29(6):638-50. Epub 2005 Mar 31.
- Decramer m., et al, Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:1171.
- EIKELBOOM J., et al, Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013; 369:1206.

22. SHUNICHI HOMMA M.D., et al., Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002; 105:2625.
23. SCOTT E. K. et al., Rivaroxaban or aspirin for patent foramen ovale and embolic stroke of undetermined source: a prespecified subgroup analysis from the NAVIGATE ESUS trial. *Lancet Neurol* 2018; 17:1053.
24. KLINE J. A.; JIMENEZ D.; COURTNEY D. M.; IANUS J.; CAO L.; LENSING A.W.; PRINS M. H.; WELLS P. S., Comparison of Four Bleeding Risk Scores to Identify Rivaroxaban-treated Patients With Venous Thromboembolism at Low Risk for Major Bleeding. *Acad Emerg Med*. 2016 Feb;23(2):144-50. Epub 2016 Jan 14.
25. LEVINE M.; GENT M.; HIRSH J.; LECLERC J.; ANDERSON D.; WEITZ J.; GINSBERG J.; TURPIE A. G.; DEMERS C.; KOVACS M., A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1996;334(11):677.
26. LIPSON D. A., et al., Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378:1671.
27. RAMACCIOTTI E., et al., An open-label, comparative study of the efficacy and safety of once-daily dose of enoxaparin versus unfractionated heparin in the treatment of proximal lower limb deep-vein thrombosis. *Thromb Res*. 2004;114(3):149-53.
28. SMITH S. B.; GESKE J. B.; MAGUIRE J.M.; ZANE N. A.; CARTER R. E.; MORGENTHALER T. I., Early anticoagulation is associated with reduced mortality for acute pulmonary embolism. *Chest*. 2010;137(6):1382. Epub 2010 Jan 15.
29. TASHKIN D. P., et al., A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359:1543.
30. KÜPPER A. J., et al., Left ventricular thrombus incidence and behavior studied by serial two-dimensional echocardiography in acute anterior myocardial infarction: left ventricular wall motion, systemic embolism and oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:1514.
31. KEREN A., et al., Natural history of left ventricular thrombi: their appearance and resolution in the posthospitalization period of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:790.
32. FLEDDERMANN A., et al., Efficacy of Direct Acting Oral Anticoagulant Drugs in Treatment of Left Atrial Appendage Thrombus in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2019; 123:57.
33. ROBINSON A. A., et al., Off-label Use of Direct Oral Anticoagulants Compared With Warfarin for Left Ventricular Thrombi. *JAMA Cardiol*. Published online April 22, s2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.0652.
34. CANTU C., et al., Hyperhomocysteinemia, low folate and vitamin B12 concentrations, and methylene tetrahydrofolate reductase mutation in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2004; 35:1790.
35. FERRO J. M., et al., Safety and Efficacy of Dabigatran Etexilate vs DoseAdjusted Warfarin in Patients With Cerebral Venous Thrombosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2019;76(12):1457-1465. doi:10.1001/jamaneurol.2019.2764.
36. SARDI A., et al., Saddle pulmonary embolism: is it as bad as it looks? A community hospital experience. *Crit Care Med*. novembro de 2011;39(11):2413-8.
37. GIUGLIANO R. P., et al., Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 28 de novembro de 2013;369(22):2093-104.
38. MONTE et al., Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 10 de outubro de 2013;369(15):1406-15.
39. GALVÃO, T. F.; SILVA, M. T.; GARCIA, L. P., Ferramentas para melhorar a qualidade e a transparência dos relatos de pesquisa em saúde: guias de redação científica Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Sorocaba-SP, Instituto de Pesquisa Diretoria de Estudos e Políticas Sociais, Brasília-DF, Brasil.
40. SIMERA, I.; MOHER, D.; HOEV, J.; SCHUTZ, K. F.; ALTMAN, D.G., The EQUATOR Network and reporting guidelines: Helping to achieve high standards in reporting health research studies 06 April 2009 <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.03.011>
41. CHRISTOPHER, R.; CARPENTER, M.D.; THOMAS, M. GILL M.D Transparent transdisciplinary reporting in geriatric research using the EQUATOR Network, *Journal of The American Geriatrics Society* 26 October <https://doi.org/10.1111/jgs.18097>
42. CHO, Y.; KIM, C.; KANG, B.; Risk of bias assessment of randomised controlled trials referenced in the 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care: a cross-sectional review, *BMJ Open* 2019;9: e023725. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023725.
43. BUEHLER, Anna Maria et al. Como avaliar criticamente um ensaio clínico de alocação aleatória em terapia intensiva. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, [S.L.], v. 21, n. 2, p. 219-225, jun. 2009. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-507x2009000200016>.
44. KARLBERG, J. P.; SPEERS, M. A. Reviewing Clinical Trials: A Guide for the Ethics Committee. Hong Kong: Karlberg, Johan Petter Einar, 2010. 153 p. Disponível em: https://cdn.pfizer.com/pfizercom/research/research_clinical_trials/ethics_committee_guide.pdf. Acesso em: 12 jun. 2021.
45. BRIERLEY, Gwen et al. Bias in recruitment to cluster randomized trials: a review of recent publications. *Journal Of Evaluation In Clinical Practice*, (S.L.), v. 18, n. 4, p. 878-886, 20 jun. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2753.2011.01700.x>.
46. ESCOSTEGUY C. C. Tópicos Metodológicos e Estatísticos em Ensaio Clínicos Controlados Randomizados. *Arq Bras Cardiol*. 1999; 72 (no 2):139-43.

47. WOOD, A. M.; WHITE, I. R.; THOMPSON, S. G. Are missing outcome data adequately handled? A review of published randomized controlled trials in major medical journals. *Clin Trials* [Internet]. 2004 Jan [cited 2015 Sep 1];1(4):368-76. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16279275>.
48. BELL M. L.; FIERO M.; HORTON N. J.; HSU C-H., Handling missing data in RCTs; a review of the top medical journals. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2016 Feb 13]; 14:118. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4247714&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
49. FROUD R.; BJØRKLÍ T.; BRIGHT P.; RAJENDRAN D.; BUCHBINDER, R.; UNDERWOOD, M., et al. The effect of journal impact factor, reporting conflicts, and reporting funding sources, on standardized effect sizes in back pain trials: A systematic review and meta-regression. *Epidemiology of musculoskeletal disorders. BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2015;16(1):1-18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12891-015-0825-6>.
50. GURUSAMY, K. S.; GLUUD, C.; NIKOLOVA, D.; DAVIDSON, B. R. Assessment of risk of bias in randomized clinical trials in surgery. *Br J Surg* [Internet]. 2009 Apr [cited 2015 Aug 11];96(4):342-9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1928374>.
51. SANTOS, M.; SILVA, D. A. C.; PARANHOS F. R. L. Conflito de interesses em ensaios clínicos iniciais envolvendo pacientes com neoplasia de pulmão. *Rev Bioética*. 2014;22(3):500-8.
52. HARTLING, L.; OSPINA, M.; LIANG, Y.; DRYDEN, D. M.; HOOTON, N.; KREBS SEIDA, J.; et al. Risk of bias versus quality assessment of randomised controlled trials: cross sectional study. *BMJ* [Internet]. 2009 Jan [cited 2015 Aug 11]; 339: b4012. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2764034&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
53. ARMÍJO-OLIVO S.; OSPINA M.; DA COSTA B. R.; EGGER M.; SALTAJI H.; FUENTES J. et al. Poor reliability between Cochrane reviewers and blinded external reviewers when applying the Cochrane risk of bias tool in physical therapy trials. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jan [cited 2015 Aug 11];9(5): e 96920. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4019638&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
54. CHAVES O., ZERBINI T. Judicialização da medicina e o impacto orçamentário na administração pública: uma abordagem Médico-Legal. *Saúde, Ética & Justiça*. 2017;22(2):58- 65. DOI: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.2317-2770.v22i2p58-65>.

Agradecimento

Fontes de financiamento: O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Vinculação acadêmica: Este artigo é parte de dissertação de mestrado de Mara Luiza de Paiva Domingues pela Universidade Federal de São João del Rei.

Autor Correspondente:
Mara Luiza de Paiva Domingues
dominguesmaraluiza@gmail.com

Editora:
Profa. Dra. Ada Clarice Gastaldi

Recebido em: 01/06/2023
Aprovado em: 28/06/2023
