







Análise da qualidade das evidências científicas sobre a eficácia e segurança nas bulas de anticoagulantes orais diretos comercializados no Brasil

Analysis of the quality of scientific evidence on efficacy and safety in the package leaflets of direct oral anticoagulants marketed in Brazil

Denner Henrique Isaias Souza , Nívea Aparecida de Almeida , Mara Luiza de Paiva Domingues , André Oliveira Baldoni , Nayara Ragi Baldoni Couto , Danyelle Romana Alves Rios 

RESUMO

Objetivo: Identificar e analisar a qualidade das evidências científicas sobre a eficácia e segurança dos anticoagulantes orais direto (DOAC) disponíveis nos ensaios clínicos referenciados nas bulas dos medicamentos comercializados no Brasil. **Método:** Trata-se de um descritivo documental dividido em duas etapas, sendo elas: (i) identificação e análise da disponibilidade das referências bibliográficas contidas nas bulas dos DOAC e (ii) análise da qualidade dos estudos contidos nas bulas através da ferramenta da Cochrane *Risk of Bias RevMan* versão 5.4. Foram analisados setes domínios de importâncias para ensino clínico, sendo que cada domínio foi classificado como alto, incerto ou baixo risco de viés, segundo a avaliação dos colaboradores. **Resultados:** Foram analisadas 10 bulas destinadas aos profissionais da saúde. Sendo que destas, foram avaliados 25 ensaios clínicos. A análise da qualidade das evidências científicas, referenciadas nas bulas para profissionais dos DOAC, mostrou que os estudos citados apresentaram consistência metodológica. Entretanto, na maioria dos estudos, os domínios foram classificados como viés incerto, ou seja, não foi possível identificar como esses pontos foram abordados nos estudos. **Conclusão:** Portanto, o presente estudo evidenciou que a qualidade dos ensaios clínicos referenciados nas bulas dos DOAC apresentou incertezas metodológicas em seus ensaios. Sugere-se a necessidade de normativas que estabeleçam atualizações do conteúdo informativo presente nas bulas profissionais e estabeleçam descrição dos métodos de forma clara e coesa.

Palavras-chave: Viés, Ensaio clínico, Anticoagulantes, Bulas de medicamentos, Trombose.

ABSTRACT

Objective: Identify and analyze the quality of scientific evidence on the efficacy and safety of direct oral anticoagulants (DOAC) available in clinical trials referenced in the package leaflets of drugs marketed in Brazil. **Method:** This is a descriptive documentary study divided into two stages: (i) identification and analysis of the availability of the bibliographic references contained in the package leaflets of DOACs and (ii) analysis of the quality of the studies contained in the package leaflets through the Cochrane Risk of Bias RevMan tool version 5.4. Seven domains of importance for clinical teaching were analyzed, and each domain was classified as high, uncertain or low risk of bias, according to the assessment of the collaborators. **Results:** Ten package leaflets intended for health professionals were analyzed. Of these, 25 clinical trials were evaluated. The analysis of the quality of the scientific evidence referenced in the package leaflets for health professionals showed that the cited studies presented methodological consistency. However, in most studies, the domains were classified as uncertain bias, i.e., it was not possible to identify how these points were addressed in the studies. **Conclusion:** Therefore, the present study evidenced that the quality of clinical trials referenced in the package leaflets of DOACs presented methodological uncertainties in their trials. It is suggested the need for regulations that establish updates of the information content present in the professional package inserts and establish a description of the methods in a clear and cohesive way.

Keywords: Bias, Clinical trial, Anticoagulants, Medicine package inserts, Thrombosis.

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



INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma doença silenciosa, multifatorial e que compreende a trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP). A incidência anual de TEV agudo é de um a dois casos por 1.000 habitantes, aumenta exponencialmente com a idade e é quatro vezes maior em países de alta renda do que em países de média e baixa renda. O TEV leva às complicações, que diminuem significativamente a qualidade de vida do paciente e resultam em uma carga econômica substancial para o sistema de saúde. Portanto, medidas que reduzam as mortes e as complicações causadas pelo TEV, como a trombotoprofilaxia farmacológica, são de suma importância e devem ser adotadas por meio da identificação de pacientes sob risco de desenvolver esse evento¹.

Durante muitas décadas, o tratamento padrão do TEV foi a administração de heparina não fracionada (HNF), heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou fondaparinux, seguida do uso de um antagonista ou inibidor de vitamina K (AVK), como a varfarina.

Com os grandes desafios do tratamento com os AVK, devido às diversas interações medicamentosas e alimentares, variações genéticas que podem afetar a sua eficácia e segurança, sendo necessário monitoramento terapêutico rigoroso por meio da Razão Normatizada Internacional (RNI), para orientar o ajuste de dose e evitar os efeitos adversos², a busca por novos anticoagulantes orais, com menos inconvenientes do que o AVK, tornou-se essencial. Os anticoagulantes orais diretos (DOAC, do inglês *Direct Oral Anticoagulants*), são anticoagulantes orais desenvolvidos mais recentemente, que apresentam ação direta em sítios específicos da cascata de coagulação, com a inibição do fator X ativado (Xa) (rivaroxabana, apixabana e edoxabana) ou do fator II ativado (IIa) (dabigatrana)¹. Estes medicamentos apresentam posologia simplificada de dose fixa, boa biodisponibilidade e meia-vida curta, variando de 8 a 15 horas. Entretanto, não possuem testes específicos para o seu monitoramento de rotina e apresentam um custo elevado em comparação aos AVK².

A Constituição Federal de 1988 inseriu o conceito de saúde como direito social, estabelecendo como dever do Estado, a garantia deste direito mediante políticas sociais e econômicas. Do ponto de vista legal, o medicamento é um produto de consumo e o paciente é um consumidor com direito a

receber todas as informações necessárias para a sua adequada utilização e conservação. Sendo assim, a bula é um importante documento sanitário que visa informar e orientar sobre medicamentos para o seu uso seguro e tratamento eficaz³.

Para atender à legislação vigente no Brasil para comercialização de medicamentos e ganhar a confiança do público prescriptor, a indústria farmacêutica disponibiliza evidências científicas sobre a eficácia dos medicamentos, por meio das bulas, que são fontes de consulta tanto para os profissionais de saúde quanto para pacientes³. As bulas medicamentosas, especialmente de medicamentos mais novos, são muito utilizadas pelos profissionais de saúde para obter informações necessárias para a adequada utilização e conservação do medicamento. Portanto, estudos que analisem a qualidade metodológica de ensaios clínicos presentes nas bulas dos medicamentos é de suma importância para a formulação de bulas que apresentem informações precisas e de confiança para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e demais profissionais da saúde para a tomada de decisão.

É notório que, em muitas publicações relacionadas à farmacoterapia, o viés científico tem sido mascarado pelos interesses econômicos. Isso faz com que estudos sobre a análise das evidências científicas disponíveis sobre medicamentos se tornem objeto de pesquisas conduzidas em diversos países. Portanto, o objetivo desse trabalho foi realizar uma análise da qualidade das evidências científicas disponíveis nas bulas profissionais dos DOAC.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo documental. Inicialmente, foi realizado levantamento, no sítio eletrônico do *Anatomical Therapeutic Chemical and a Defined Daily Dose (ATC/DDD Index) 2022* da Organização Mundial da Saúde (OMS) (https://www.whocc.no/atc_ddd_index/), para identificação dos DOAC. Em seguida, no sítio eletrônico da ANVISA, foi realizada consulta do registro destes medicamentos no Brasil (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>). Após a identificação dos medicamentos registrados no Brasil, foi feita pesquisa das bulas destinadas aos profissionais de saúde referentes a todos os DOAC disponíveis no Bulário Eletrônico da ANVISA. O bulário possui

o objetivo de facilitar o acesso rápido e gratuito pela população e profissional de saúde às bases de dados contendo informações essenciais das bulas de medicamentos. Para essa busca foram utilizados os “nomes comerciais” e “princípios ativos” para encontrar as bulas disponíveis. O período de análise foi entre março a julho de 2020 e atualizada em outubro de 2021.

As bulas encontradas foram analisadas para identificar e listar todas as referências bibliográficas citadas no item “Resultados de eficácia” e, quando não encontradas neste local, foram buscadas em outras partes da bula. Os dados encontrados foram compilados e organizados em banco de dado utilizando o *software* Microsoft Office Excel (Figura 1).

Para obtenção dos artigos, na íntegra, citados nas bulas, foi realizada a busca nas bases de dados *Medline* via PubMed, *Scientific Electronic*

Library Online (SciELO), Scopus e *Web of Science*. As referências, cujo texto completo não estava disponível, foram requisitadas às indústrias e à ANVISA.

Após o levantamento dos artigos, foi realizada a avaliação da sua qualidade científica utilizando a ferramenta da Cochrane: *Risk of Bias*. Este instrumento possui setes domínios, sendo que, cada domínio permite classificar o nível de viés como alto, incerto ou baixo (Tabela 1). A avaliação do risco de viés foi realizada por dois pesquisadores independentemente (DHIS e NAA) e, em caso de discordância na classificação dos domínios avaliados, um terceiro pesquisador (MLPD) foi consultado e definiu a classificação final. A análise foi realizada por meio da geração de gráficos utilizando o programa RevMan 5.4 da Cochrane (Figura 1).

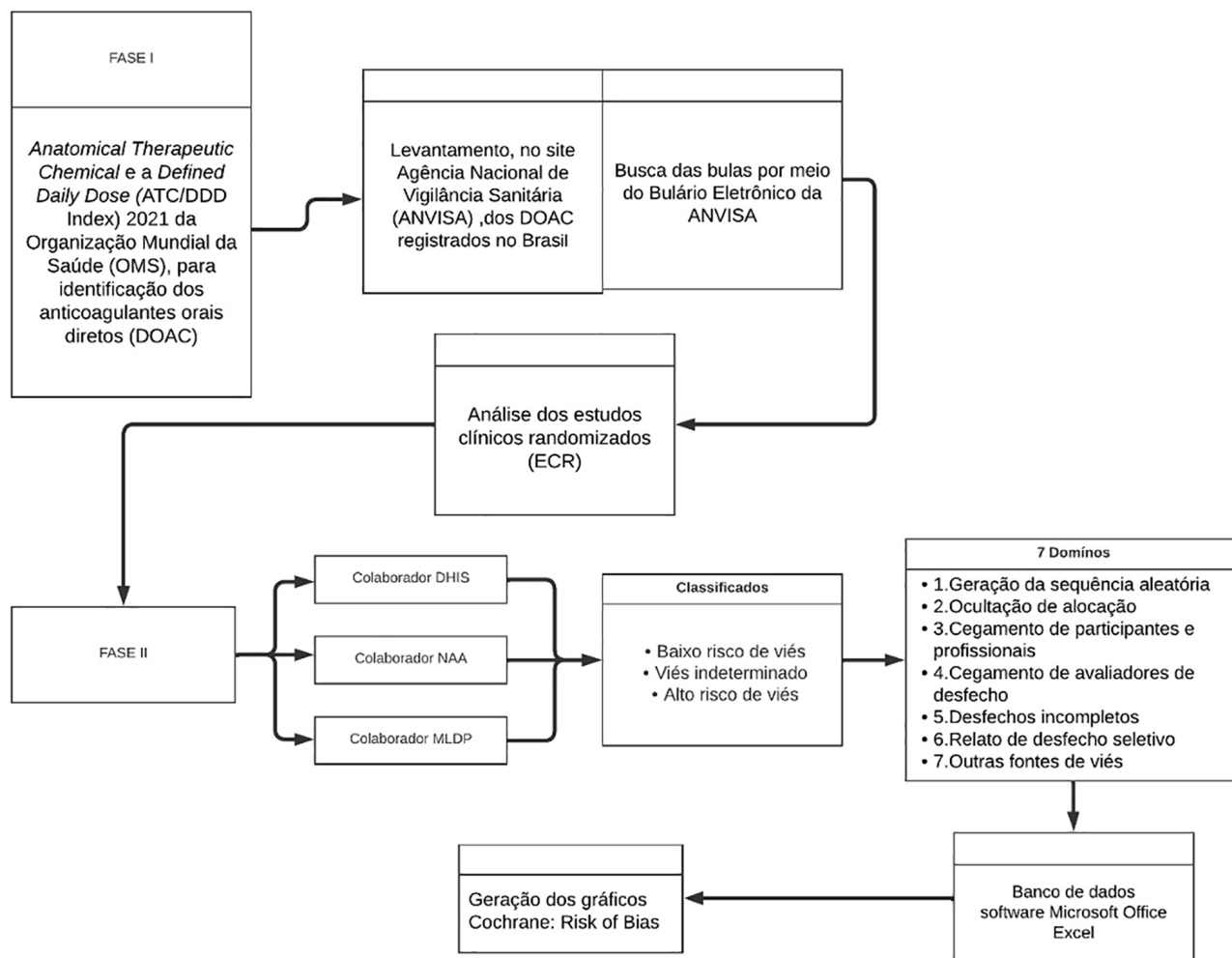


Figura 1. Fluxograma do processo de busca e avaliação dos artigos científicos.

RESULTADOS

Foram analisadas 10 bulas destinadas aos profissionais da saúde (Tabela 2), sendo que apenas três continham o tópico específico para referências e as demais citavam os estudos no corpo do texto. Os

ECR de fase III para avaliação da eficácia e segurança dos DOAC, foram selecionados para análise deste trabalho. Desta forma, foram identificados e analisados 25 ensaios clínicos (Tabela 3).

Na Figura 2 está apresentada a avaliação de qualidade de todos os estudos incluídos. Na maioria

Tabela 1

Domínios para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados. Fonte: adaptado de Carvalho; Silva; Grande, 2013

Domínio	Descrição
Geração da sequência aleatória	Analisar, em detalhe, o método utilizado para gerar a sequência aleatória, para permitir avaliar se foi possível produzir grupos comparáveis.
Ocultação de alocação	Analisar, em detalhe, o método utilizado para ocultar a sequência aleatória, para determinar se a alocação das intervenções pôde ser prevista antes ou durante o recrutamento dos participantes.
Cegamento de participantes e profissionais	Analisar todas as medidas utilizadas para cegar os participantes e profissionais envolvidos em relação a qual intervenção foi dada ao participante.
Cegamento de avaliadores de desfecho	Analisar todas as medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho em relação ao conhecimento da intervenção fornecida a cada participante.
Desfechos incompletos	Analisar se os dados relacionados aos desfechos estão completos para cada desfecho principal, incluindo perdas e exclusão da análise.
Relato de desfecho seletivo	Indicar a possibilidade dos ensaios clínicos randomizados terem selecionados os desfechos ao descrever os resultados do estudo e o que foi identificado.
Outras fontes de viés	Declarar outro viés que não se enquadra em outro domínio prévio da ferramenta.

Tabela 2

Anticoagulantes orais diretos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária para utilização no Brasil

Princípio ativo	Nome Comercial/ Genérico	Laboratório	Nº de referências citadas	Nº de ECR citados	Data de atualização da bula
Apixabana	Eliquis®	Wyeth indústria farmacêutica Ltda.	7	7	29/06/2021
Dabigatrana	Pradaxa®	Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.	9	7	08/11/2021
Edoxabana	Lixiana®	Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda.	3	3	26/11/2020
	Xarelto®	Bayer S/A	8	7	17/11/2021
	Vynaxa®	EMS S/A	7	7	01/07/2021
	Rixantil®	Legrand Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.	7	7	07/01/2021
Rivaroxabana	Rivaroxabana	Germed Farmacêutica Ltda.	7	7	01/07/2021
	Rivaroxabana	EMS S/A	7	7	26/06/2021
	Rivaroxabana	Instituto Vital Brasil S/A	7	7	08/07/2021
	Rivaroxabana	Legrand Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.	7	7	01/07/2021

*ECR: Ensaio clínico randomizado; Ltda: Sociedade limitada; S/A: Sociedade anônima.

dos estudos foi identificado baixo risco de viés nos domínios “Geração de sequência aleatória” 68% (n=17), “Desfechos incompletos” 96% (n=24) e “Relato de desfecho seletivo” 84% (n=21). Já os domínios “Ocultação da alocação”, “Cegamento dos participantes e profissionais” e “Cegamento de avaliadores de desfecho”, foram classificados como risco de viés incerto em 44% (n=11), 64% (n=16) e 64% (n=16), respectivamente. O domínio “Outras fontes de vieses” demonstrou que 24% (n=6) dos ensaios analisados apresentam alto risco de viés, como o conflito de interesse no financiamento de estudos.

Ao analisar, especificamente, os ensaios clínicos citados na bula do medicamento apixabana,

comercialmente vendido com nome de Eliquis®, no domínio “Geração de sequência aleatória”, 28,6% (n=2) dos estudos apresentaram alto risco de viés. Os domínios “Ocultação da alocação”, “Desfechos incompletos” e “Relato de desfecho seletivo”, na maioria dos estudos, apresentaram baixo risco de viés, 85,7% (n=6), 85,7% (n=6) e 71,4% (n=5), respectivamente. Já os domínios “Cegamento dos participantes e profissionais”, “Cegamento de avaliadores de desfecho” e “Outras fontes de vieses” foram classificados como viés incerto, em 71,4% (n=5), 71,4% (n=5) e 100% (n=7) dos estudos, respectivamente (Figura 3).

Tabela 3

Ensaio clínico presentes nas bulas dos anticoagulantes orais diretos (n=25)

Princípio ativo	Ensaio clínicos	Autores (Ano)
ELIQUIS® (Apixabana)	ADVANCE-2	Lassen <i>et al.</i> (2010a) ⁴
	ADVANCE-3	Lassen <i>et al.</i> (2010b) ⁵
	AMPLIFY- EXT	Agnelli <i>et al.</i> (2013a) ⁶
	AMPLIFY	Agnelli <i>et al.</i> (2013b) ²
	ARISTOTLE	Grange <i>et al.</i> (2011) ⁷
	AVERROES	Connolly <i>et al.</i> (2011) ⁸
	EMANATE	Ezekowitz <i>et al.</i> (2018) ⁹
PRADAXA® (Dabigatrana)	RE-COVER	Schulman <i>et al.</i> (2010) ¹⁰
	RE-COVER II	Schulman <i>et al.</i> (2014) ¹¹
	RE-LY	Connolly <i>et al.</i> (2009) ¹²
	RE-MEDY e RESONATE	Schulman <i>et al.</i> (2013) ¹³
	RE-MOBILIZE	Ginsberg <i>et al.</i> (2009) ¹⁴
	RE-MODEL	Eriksson <i>et al.</i> (2007a) ¹⁵
LIXIANA® (Edoxabana)	RE-NOVATE	Eriksson <i>et al.</i> (2007b) ¹⁶
	ENGAGE AF-TIMI 48	Giugliano <i>et al.</i> (2013) ¹⁷
	HOKUSAI VTE Cancer	Raskob <i>et al.</i> (2018) ¹⁸
XARELTO®, VYNAXA®, RIXANTIL® e genéricos dos laboratórios Legrand Pharma, Germed, EMS e Instituto Vital Brasil (rivaroxabana)	HOKUSAI-VTE	Büller <i>et al.</i> (2013) ¹⁹
	COMPASS	Eikelboom <i>et al.</i> (2017) ²⁰
	EINSTEIN CHOICE	Weitz <i>et al.</i> (2017) ²¹
	EINSTEIN EP	Büller <i>et al.</i> (2012) ²²
	EINSTEIN-DVT e EINSTEIN-Extension	Bauersachs <i>et al.</i> (2010) ²³
	RECORD 1	Eriksson <i>et al.</i> (2008) ²⁴
RECORD 2	Kakkar <i>et al.</i> (2008) ²⁵	
RECORD 3	Lassen <i>et al.</i> (2008) ²⁶	
ROCKET AF	Patel <i>et al.</i> (2011) ²⁷	

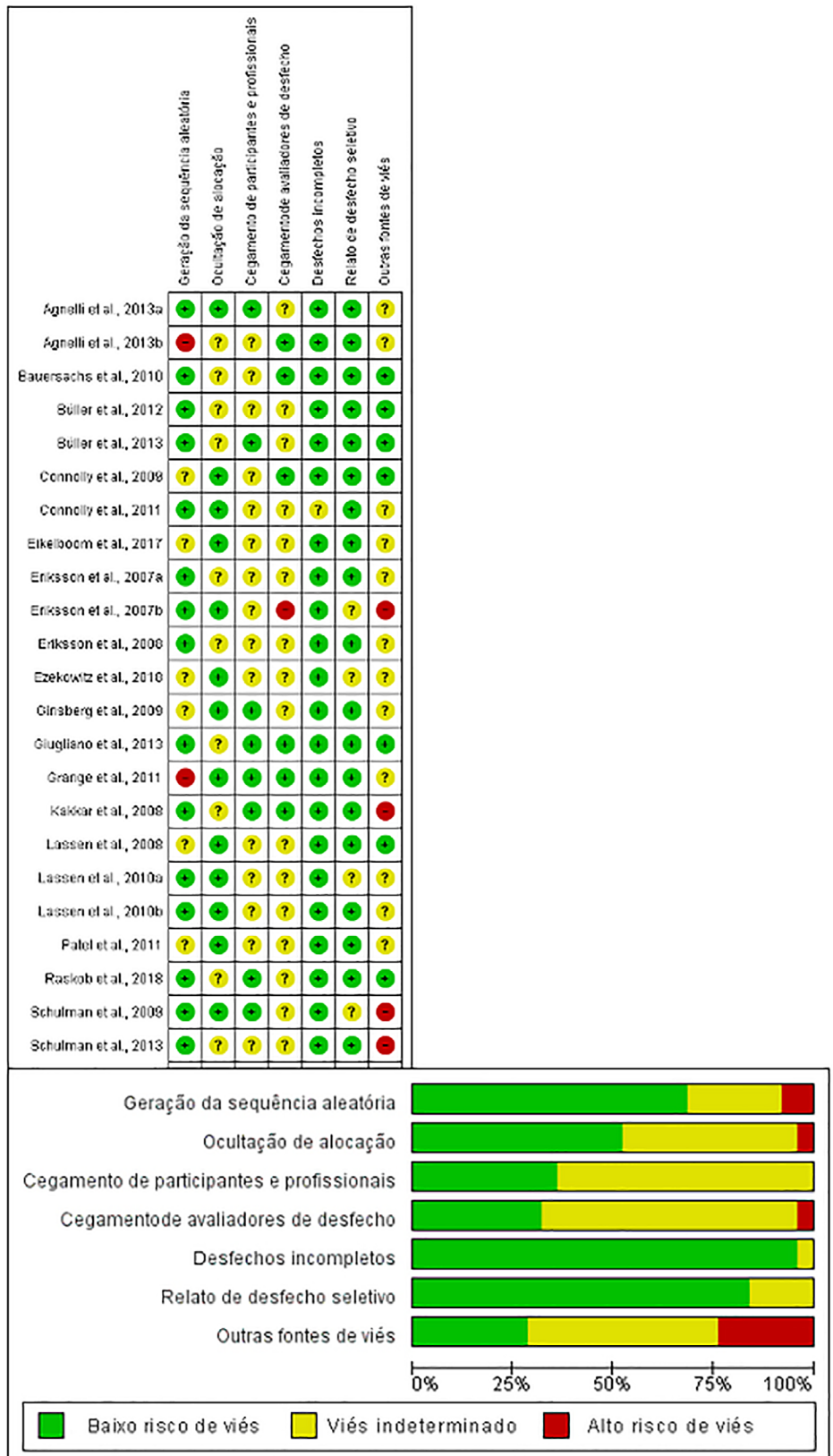


Figura 2. Resumo do risco de viés para os estudos incluídos

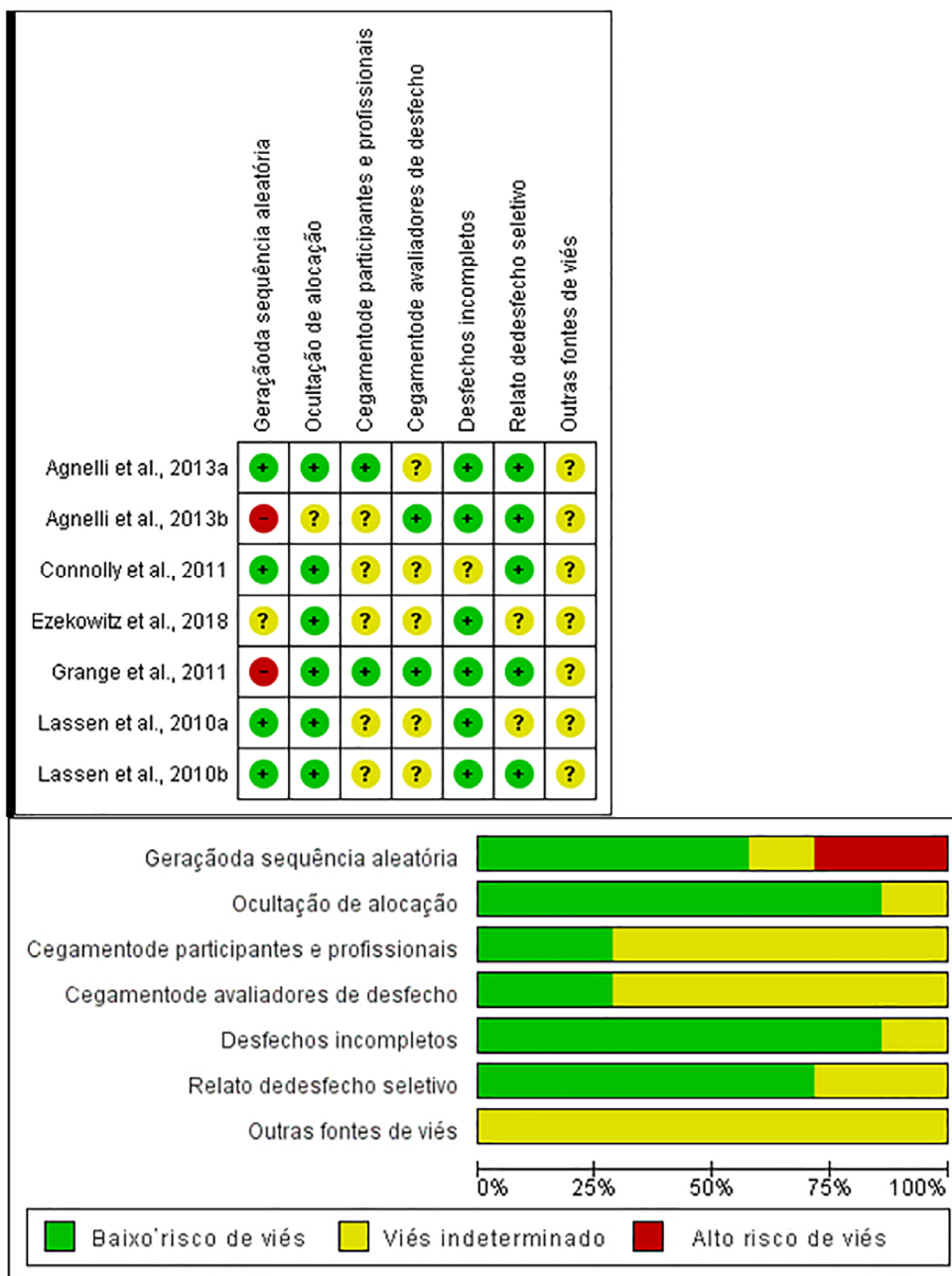


Figura 3. Resumo do risco de viés do medicamento apixabana: análise dos julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés para cada estudo incluído.

A análise do ECR citados na bula do medicamento dabigatrana, comercialmente vendido com nome de Pradaxa®, evidenciou que os domínios “Geração de sequências aleatória”, “Ocultação de alocação”, “Desfechos incompletos” e “Relato de desfecho seletivo” foram classificados como baixo risco de viés em 71,4% (n=5), 57,1% (n=4), 100% (n=7) e 71,4% (n=5), respectivamente. Os domínios “Cegamento

de participantes e profissionais” e “Cegamento de avaliadores de desfecho” apresentaram viés incerto na maioria dos ensaios 57,1% (n=4). Vale ressaltar que quatro (57,1%) dos ensaios clínicos citados apresentaram um alto risco de viés no domínio “Outras fontes de viés” e dois estudos apresentaram alto risco de viés nos domínios “Ocultação de alocação” e “Cegamento de avaliadores de desfecho” (Figura 4).

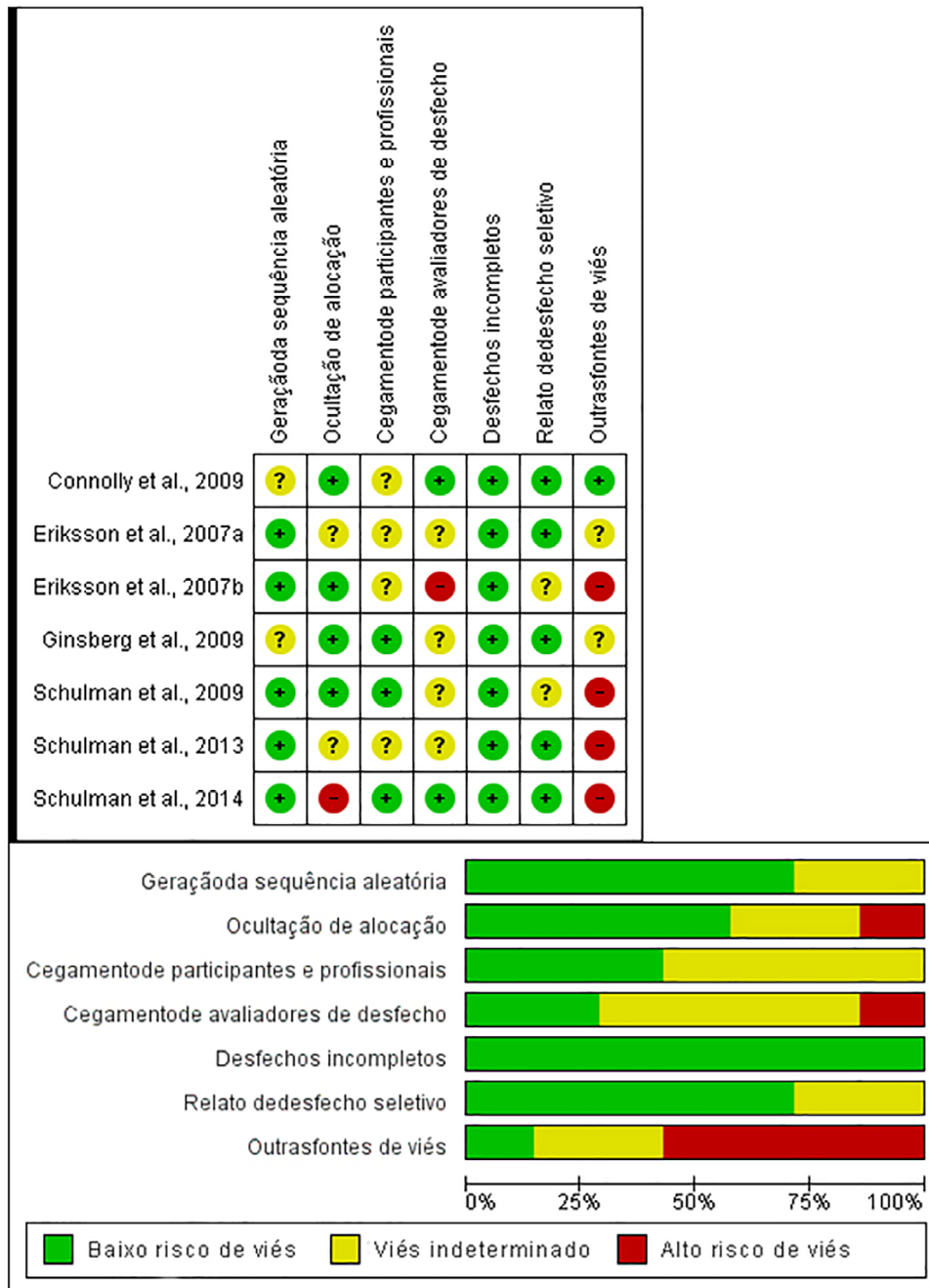


Figura 4. Resumo do risco de viés do medicamento dabigatrana: análise dos julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés para cada estudo incluído.

Quanto à análise dos ECR citados na bula do medicamento edoxabana, comercialmente vendido como Lixiana®, os domínios “Geração da sequência aleatória”, “Cegamento de participantes e profissionais”, “Desfechos incompletos”, “Relato de desfecho seletivo” e “Outras fontes de viés” apresentaram baixo risco de viés em todos os ensaios

clínicos 100% (n=3). No que se refere à “Ocultação de alocação” e “Cegamento de avaliadores de desfecho”, 100% e 66,7%, respectivamente, apresentaram viés incerto nos ensaios clínicos analisados (Figura 5).

E, por último, foram analisados os ECR citados na bula do medicamento rivaroxabana, incluindo os ensaios clínicos citados nas bulas dos medicamentos

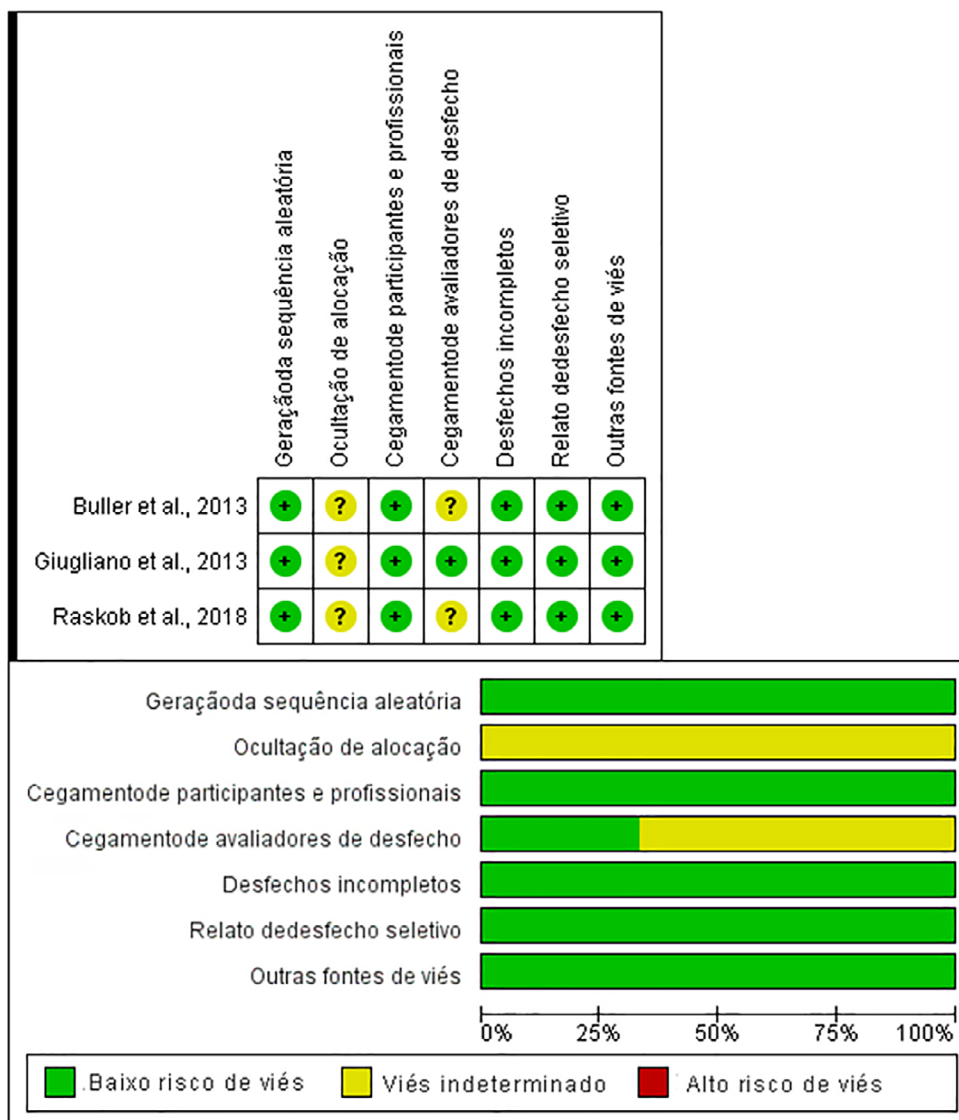


Figura 5. Resumo do risco de viés do medicamento edoxabana: análise dos julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés para cada estudo incluído.

comercialmente vendido por Xarelto®, Vynaxa® e Rixantil® e os genéricos dos laboratórios Legrand Pharma, Germed, EMS e Instituto Vital Brasil. Nos domínios “Geração de sequência aleatória”, “Desfechos incompletos” e “Relato de desfecho” observou-se baixo risco de viés em 62,5% (n=5), 100% (n=8) e 100% (n=8), respectivamente. Em relação aos domínios “Ocultação de alocação”, “Cegamento de participantes e profissionais” e “Cegamento de avaliadores de desfecho” houve uma predominância de viés incerto nos ensaios clínicos avaliados, sendo 62,5% (n=5), 87,5% (n=7) e 62,5% (n=5), respectivamente. Vale ressaltar que

dois ensaios clínicos citados (25%) apresentaram um alto risco de viés no domínio “Outras fontes de viés” (Figura 6).

DISCUSSÃO

A análise da qualidade das evidências científicas referenciadas nas bulas para profissionais dos DOAC mostrou que os estudos citados apresentam consistências metodológicas, principalmente, em relação aos domínios “Geração de sequência aleatória”, “Desfechos incompletos” e “Relato de desfechos

incompletos”. Entretanto, na maioria dos estudos, os domínios “Ocultação da alocação”, “Cegamento dos participantes e profissionais” e “Cegamento de avaliadores de desfecho”, foram classificados como viés incerto, ou seja, não foi possível identificar como esses pontos foram abordados nos estudos.

Apesar da descrição detalhada do método utilizado para gerar a sequência aleatória ser de extrema importância, poucos ensaios clínicos realizam de forma

adequada. Os grupos de participantes de um ECR não podem apresentar diferenças significativas, pois influenciaria os resultados obtidos. A randomização permite que a alocação dos participantes em cada grupo de estudo seja aleatória, garantindo uma homogeneidade entre os grupos.⁴ Neste sentido, é importante destacar que a randomização e a alocação são métodos para direcionar os participantes para grupos diferentes, de forma aleatória, e devem ser rigorosamente seguidos,

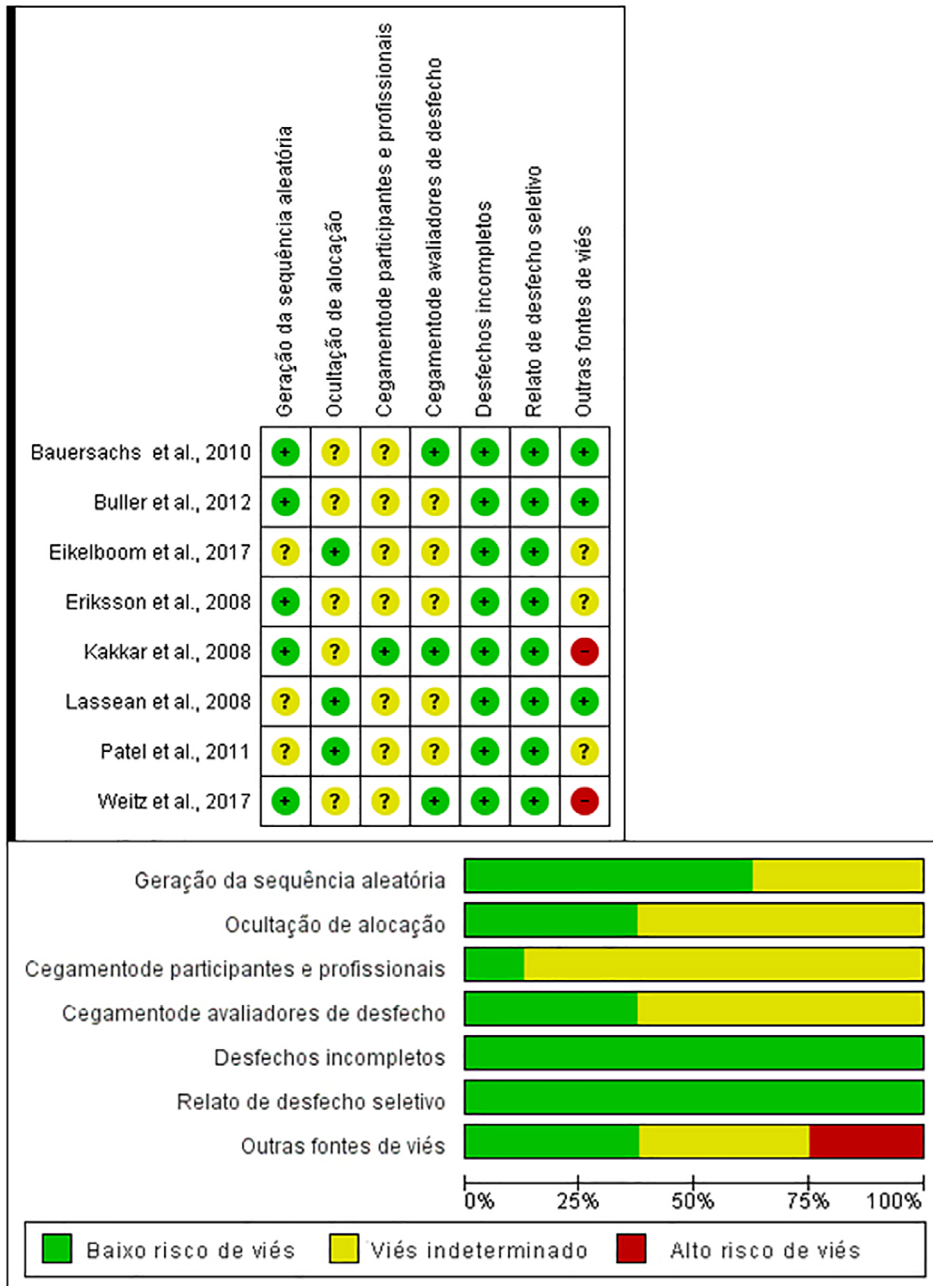


Figura 6. Resumo do risco de viés do medicamento rivaroxabana: análise dos julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés para cada estudo incluído.

para resultarem em grupos que são, geralmente, comparáveis e com o viés minimizado²⁹.

Em relação ao cegamento, lacunas foram observadas sobre o método utilizado pelos pesquisadores para obter o cegamento dos participantes, profissionais e avaliadores de desfecho. O cegamento deve ser mantido ao longo de todo o estudo para que os tratamentos administrados sejam indistinguíveis entre si²⁹. O cegamento trata-se de um procedimento preventivo e deve ser utilizado de forma ética. Em ensaios clínicos em que se investigam intervenções medicamentosas, é importante que relatem exatamente quem e como foi cegado, incluindo investigadores, participantes, equipe que administra a intervenção e avaliadores dos desfechos, pois, tanto os pacientes quanto os investigadores podem ser influenciados. Adicionalmente, pode haver modificações na condução clínica relacionada ao conhecimento do tratamento alocado³⁰. Qualquer falta de cegamento parece ter maior influência nas estimativas do efeito do tratamento, e isso permanece após o ajuste para outros domínios dentro do ensaio clínico³¹.

A ocorrência de perdas de seguimento de participantes ou de determinados desfechos não esperados é comum nos ECR. A ausência da análise dessas perdas pode influenciar nas variáveis da medida, comprometendo a interpretação e inferência dos dados. Isso leva a um viés de atrito que é a perda sistemática de dados dos participantes dentro do estudo, o que leva a diferença em relação às características da linha de base, exposição aos fatores de risco ou inconsistência nos resultados³². Os ECR bem conduzidos descrevem se os dados relacionados aos desfechos estão completos para cada desfecho principal, incluindo suas perdas e exclusão durante o seguimento do estudo³³.

O desfecho seletivo ocorre quando os pesquisadores selecionam os resultados dos desfechos para publicação com base no conhecimento dos resultados³⁴. Para Saini *et al.*³⁵, muitos estudos são afetados pela falta de dados, alterando a estimativa do efeito do tratamento. Há, portanto, uma necessidade clara de aumentar a conscientização sobre a existência e o impacto potencial do viés quando os autores do estudo medem os resultados dos danos e, em seguida, optam por não relatar, seletivamente, os achados ou apresentar os resultados de uma forma que não é confiável.

No domínio denominado "Outras fontes de viés", observou-se que a maioria dos ensaios apresentou

incertezas tais como informações de financiadores e conflitos de interesses para julgamentos do viés. Ainda, entre os estudos avaliados, sete deles foram financiados por empresas que possuem interesse na aprovação e comercialização dos medicamentos, potencializando assim, um possível conflito ético. Segundo Palma e Vilaça³⁶, os métodos empregados pela indústria para pesquisa, produção e divulgação dos medicamentos traz muitas inconsistências. Há diversas denúncias de conflitos éticos e estão frequentemente presentes nas relações das indústrias com os pesquisadores e médicos, comprometendo a qualidade dos ensaios randomizados³⁷.

É notório que o presente estudo traz dados preocupantes em relação à qualidade das informações técnicas presentes nas bulas profissionais dos DOAC. Dentre as dez bulas analisadas destinadas a profissionais, apenas três continham o tópico específico para referências e as demais apenas citavam os estudos no corpo do texto, dificultando a busca destas referências. É importante destacar que o item "Resultados de Eficácia" deve apresentar o resultado de eficácia do grupo tratado com o medicamento em questão e o grupo controle, incluindo as diferenças que permitam uma maior visualização da relevância do tratamento e citando as referências consultadas³⁸.

A bula é considerada o principal documento sanitário informativo sobre o medicamento, assumindo um papel fundamental na promoção à saúde³⁹. Ao apresentar os resultados de eficácia obtidos nos ensaios clínicos, ela se estabelece como um importante instrumento informativo para profissionais de saúde que deverá conhecer mais profundamente o medicamento, de tal forma a convencer que o tratamento farmacológico resultará, naquele caso, em mais benefícios que riscos. A RDC nº 47, de 9 de setembro de 2009, estabeleceu os requisitos mínimos para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde³⁹. Entretanto, não há critérios que garantam a qualidade das informações das evidências científicas, tais como número mínimo de referências bibliográficas, tipo de estudo que deveria ser citado, período de publicações e, principalmente, a necessidade de atualização das referências bibliográficas conforme as novas descobertas científicas.

Esses achados levam à reflexão em relação à qualidade das evidências científicas utilizadas para a comprovação de eficácia e segurança dos DOAC citados nesses documentos e deveriam ser revisadas

no intuito de valorizar e aperfeiçoar as informações destinadas aos profissionais de saúde.

Segundo a Constituição Federal de 1988, a saúde é um direito universal garantido, ou seja, todos têm direito aos tratamentos adequados, fornecidos pelo poder público. Para garantir esse direito, a informação possui um papel fundamental em seu sentido pleno, tanto para manter a população informada sobre seu direito aos serviços disponíveis, como para fornecer serviços e políticas públicas que visem à promoção da saúde⁴⁰. A informação sempre foi uma questão de preocupação, não somente para cientistas e intelectuais, mas também para gestores de saúde, políticos e, principalmente, para equipes de saúde⁴¹.

A falta de informação pode estar diretamente associada às altas taxas de hospitalização, aos efeitos adversos na transição do cuidado, ao aumento da prevalência de doenças crônicas, ao menor uso de métodos preventivos e à menor adesão aos tratamentos. Em saúde, temos que partir do princípio que os pacientes são leigos no assunto, porém, os profissionais de saúde necessitam de materiais informativos, com qualidade científica, que ajudem na tomada de decisão clínica como, por exemplo, na escolha de um medicamento⁴². Os DOAC são relativamente novos na prática clínica e, mesmo apresentando resultados de eficácia e segurança promissores, as informações sobre esses medicamentos são constantemente atualizadas, havendo a necessidade de materiais informativos que acompanhem as evidências científicas, auxiliando na utilização clínica. Em nosso estudo, identificamos que as bulas dos DOAC apresentam desatualização dos estudos citados. Apesar de serem medicamentos que estão se consolidando na prática clínica, os ensaios clínicos utilizados como referências nas bulas dos DOAC apresentam estudos com mais de 10 anos de publicação, sendo relativamente antigos. Dos 25 estudos analisados, apenas dois (8%) foram publicados há menos de cinco anos (2018), o restante foi publicado entre cinco a 10 anos (n=9, 36%) ou há mais de 10 anos (n=14, 56%) e a data de atualização das bulas foi entre 2020 e 2021, ou seja, outros estudos mais recentes poderiam ter sido incluídos.

Os DOAC são medicamentos que dispõem de grande volume de evidências científicas. Segundo a Base de dados Scopus⁴³, utilizando o descritor "direct oral anticoagulants" houve um aumento considerável nas publicações a partir 2012, de 255 documentos publicados para 1.231 documentos, em 2021. A partir

desse grande volume de publicações, é possível obter evidências científicas de alta qualidade e estudos de custo-efetividade que tragam aplicabilidade para clínica e que demonstrem as estimativas de efeito do tratamento, sem a influência de vieses, e que possam afetar quaisquer estimativas para o uso clínico dos DOAC.

A RDC 47/2009, em seu artigo 21, estabelece que fica reservado o direito de exigir alterações nos textos de bulas, sempre que julgar necessário, por razões técnico-científicas ou por informações provenientes da farmacovigilância, visando o esclarecimento os profissionais de saúde e a segurança no uso dos medicamentos, mas não estabelece critério específico para atualização dos ensaios clínicos referenciados nas bulas. Assim sendo, deixam brechas para que novos estudos não sejam incorporados nas bulas medicamentosas e sirvam de orientação para profissionais prescritores em diversos contextos clínicos.

Além das bulas medicamentosas exigidas pela legislação sanitária, muitas indústrias farmacêuticas disponibilizam orientações para que os médicos conheçam a eficácia e segurança dos medicamentos lançados no mercado. Por vezes, este cenário de orientação pode se tornar contraditório e não ético, sugerindo a intenção de buscar o bem-estar do paciente baseada em informações não científicas ou enviesadas e acordos de prescrição para determinados medicamentos. Peres e Job⁴⁴, em um estudo transversal descritivo, concluíram que o fato de médicos receberem visitas de representantes de indústrias farmacêuticas em locais de trabalho, confirmam o importante papel assumido pelo propagandista nas ações de divulgação de medicamentos. Guerra Junior e Acurcio⁴⁵, discutem que essas estratégias de orientação das indústrias podem apresentar pontos negativos, principalmente, na assimetria de informação apresentada, tendo efeitos negativos sobre a escolha clínica do medicamento e no bem-estar do paciente.

Os achados deste estudo demonstram a necessidade da discussão sobre a qualidade das evidências científicas utilizadas para a comprovação da eficácia e segurança, para o registro de medicamentos, qualidade técnica da produção e a necessidade de fiscalização e atualização das bulas. Destaca-se ainda que este estudo não teve como objetivo questionar os estudos inovadores e tratamentos farmacológicos comprovadamente efetivos, mas sim, de identificar e

alertar sobre os vieses metodológicos existentes nos ensaios de aprovação para o uso e comercialização dos medicamentos.

Como potencialidade desse estudo, pode-se destacar que este é o primeiro estudo que avaliou a qualidade das evidências científicas sobre a eficácia presentes nas bulas dos anticoagulantes orais diretos, do qual temos conhecimento. Já como limitação, o número de domínios analisados e que foram classificados como “vieses incertos” podem ter comprometido a análise mais acurada dos ensaios clínicos.

CONCLUSÃO

A qualidade dos ensaios clínicos utilizados como referências nas bulas dos DOAC precisa ser aprimorada uma vez que a análise dos mesmos apresentou muitos domínios incertos, ressaltando que a sua análise deve ser feita com cautela. Neste sentido, sugere-se a necessidade estabelecer protocolos rígidos para a inclusão dos ensaios clínicos nas bulas de medicamentos, considerando que estes possuam a descrição dos métodos utilizados no estudo de forma clara e coesa.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Universidade Federal de São João del Rei (UFSJ) e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES). Este estudo foi parcialmente financiado pela CAPES - Código Financeiro 001.

REFERÊNCIAS

1. KHAN, Faizan *et al.* Venous thromboembolism. **The Lancet**, [S.L.], v. 398, n. 10294, p. 64-77, jul. 2021. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32658-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32658-1).
2. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013 Aug 29;369(9):799-808. doi: 10.1056/NEJMoa1302507.
3. SILVA, Tatiane da *et al.* Bulas de medicamentos e a informação adequada ao paciente. **Revista de Saúde Pública**, [S.L.], v. 34, n. 2, p. 184-189, abr. 2000. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-89102000000200013>.
4. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013 Feb 21;368(8):699-708. doi: 10.1056/NEJMoa1207541. Epub 2012 Dec 8. PMID: 23216615.
5. BAUERSACHS, Rupert *et al.* Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *New England Journal Of Medicine*, [S.L.], v. 363, n. 26, p. 2499-2510, 23 dez. 2010. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1007903>.
6. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwocho L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P, Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013 Oct 10;369(15):1406-15. doi: 10.1056/NEJMoa1306638. Epub 2013 Aug 31. Erratum in: *N Engl J Med.* 2014 Jan 23;370(4):390. PMID: 23991658.
7. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers, A EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012 Apr 5;366(14):1287-97. doi: 10.1056/NEJMoa1113572. Epub 2012 Mar 26. PMID: 22449293.
8. CONNOLLY, Stuart J.; EIKELBOOM, John; JOYNER, Campbell; DIENER, Hans-Christoph; HART, Robert; GOLITSYN, Sergey; FLAKER, Greg; AVEZUM, Alvaro; HOHNLOSER, Stefan H.; DIAZ, Rafael. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal Of Medicine*, [S.L.], v. 364, n. 9, p. 806-817, 3 mar. 2011. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1007432>.
9. CONNOLLY, Stuart J.; EZEKOWITZ, Michael D.; YUSUF, Salim; EIKELBOOM, John; OLDGREN, Jonas; PAREKH, Amit; POGUE, Janice; REILLY, Paul A.; THEMELES, Ellison; VARRONE, Jeanne. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal Of Medicine*, [S.L.], v. 361, n. 12, p. 1139-1151, 17 set. 2009. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa0905561>
10. EIKELBOOM, John W.; CONNOLLY, Stuart J.; BOSCH, Jackie; DAGENAIS, Gilles R.; HART, Robert G.; SHESTAKOVSKA, Olga; DIAZ, Rafael; ALINGS, Marco; LONN, Eva M.; ANAND, Sonia S.. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *New England Journal Of Medicine*, [S.L.], v. 377, n. 14, p. 1319-1330, 5 out. 2017. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1709118>.
11. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Bandel TJ, Beckmann H, Muehlhofer E, Misselwitz F, Geerts W; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008 Jun

- 26;358(26):2765-75. doi: 10.1056/NEJMoa0800374. PMID: 18579811.
12. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Kälebo P, Christiansen AV, Hantel S, Hettiarachchi R, Schnee J, Büller HR; RE-MODEL Study Group. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2007 Nov;5(11):2178-85. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02748.x. PMID: 17764540.
 13. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Prins MH, Hettiarachchi R, Hantel S, Schnee J, Büller HR; RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2007 Sep 15;370(9591):949-56. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61445-7. Erratum in: *Lancet.* 2007 Dec 15;370(9604):2004. PMID: 17869635.
 14. Ezekowitz MD, Pollack CV Jr, Halperin JL, England RD, VanPelt Nguyen S, Spahr J, Sudworth M, Cater NB, Breazna A, Oldgren J, Kirchhof P. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. *Eur Heart J.* 2018 Aug 21;39(32):2959-2971. doi: 10.1093/eurheartj/ehy148. PMID: 29659797; PMCID: PMC6110194.
 15. Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, Huo MH, Lieberman JR, Muntz JE, Raskob GE, Clements ML, Hantel S, Schnee JM, Caprini JA RE-MOBILIZE Writing Committee. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty.* 2009 Jan;24(1):1-9. doi: 10.1016/j.arth.2008.01.132. Epub 2008 Apr 14. PMID: 18534438.
 16. GIUGLIANO, Robert P.; RUFF, Christian T.; BRAUNWALD, Eugene; MURPHY, Sabina A.; WIVIOTT, Stephen D.; HALPERIN, Jonathan L.; WALDO, Albert L.; EZEKOWITZ, Michael D.; WEITZ, Jeffrey I.; I-PINAR, Jindřich. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal Of Medicine, [S.L.]*, v. 369, n. 22, p. 2093-2104, 28 nov. 2013. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1310907>.
 17. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, Sogliani AG, Pap AF, Misselwitz F, Haas S; RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008 Jul 5;372(9632):31-9. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60880-6. Epub 2008 Jun 24. PMID: 18582928.
 18. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, Misselwitz F, Turpie AG; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008 Jun 26;358(26):2776-86. doi: 10.1056/NEJMoa076016. PMID: 18579812.
 19. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM; ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med.* 2010 Dec 23;363(26):2487-98. doi: 10.1056/NEJMoa1006885. PMID: 21175312.
 20. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P; ADVANCE-2 investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet.* 2010 Mar 6;375(9717):807-15. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62125-5. PMID: 20206776.
 21. PATEL, Manesh R.; MAHAFFEY, Kenneth W.; GARG, Jyotsna; PAN, Guohua; SINGER, Daniel E.; HACKE, Werner; BREITHARDT, Günter; HALPERIN, Jonathan L.; HANKEY, Graeme J.; PICCINI, Jonathan P. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal Of Medicine, [S.L.]*, v. 365, n. 10, p. 883-891, 8 set. 2011. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1009638>.
 22. GRANGER, Christopher B.; ALEXANDER, John H.; MCMURRAY, John J.V.; LOPES, Renato D.; HYLEK, Elaine M.; HANNA, Michael; AL-KHALIDI, Hussein R.; ANSELL, Jack; ATAR, Dan; AVEZUM, Alvaro. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal Of Medicine, [S.L.]*, v. 365, n. 11, p. 981-992, 15 set. 2011. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1107039>.
 23. RASKOB, Gary E.; VAN ES, Nick; VERHAMME, Peter; CARRIER, Marc; NISIO, Marcello di; GARCIA, David; GROSSO, Michael A.; KAKKAR, Ajay K.; KOVACS, Michael J.; MERCURI, Michele F.. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *New England Journal Of Medicine, [S.L.]*, v. 378, n. 7, p. 615-624, 15 fev. 2018. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1711948>.
 24. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Le Maulf F, Peter N, Kearon C; RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014 Feb 18;129(7):764-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450. Epub 2013 Dec 16. PMID: 24344086.
 25. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Kvanme AM, Friedman J, Mismetti P, Goldhaber SZ; RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013 Feb 21;368(8):709-18. doi: 10.1056/NEJMoa1113697. PMID: 23425163.
 26. SCHULMAN, Sam; KEARON, Clive; KAKKAR, Ajay K.; MISMETTI, Patrick; SCHELLONG, Sebastian; ERIKSSON, Henry; BAANSTRA, David; SCHNEE, Janet; GOLDHABER, Samuel Z.. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *New England Journal Of Medicine, [S.L.]*, v. 361, n. 24,

- p. 2342-2352, 10 dez. 2009. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa0906598>.
27. WEITZ, Jeffrey I.; LENSING, Anthonie W.A.; PRINS, Martin H.; BAUERSACHS, Rupert; BEYER-WESTENDORF, Jan; BOUNAMEAUX, Henri; BRIGHTON, Timothy A.; COHEN, Alexander T.; DAVIDSON, Bruce L.; DECOUSUS, Hervé. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *New England Journal Of Medicine*, [S.L.], v. 376, n. 13, p. 1211-1222, 30 mar. 2017. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1700518>.
 28. KANG, Minsoo; RAGAN, Brian G.; PARK, Jae-Hyeon. Issues in Outcomes Research: an overview of randomization techniques for clinical trials. **Journal Of Athletic Training**, [S.L.], v. 43, n. 2, p. 215-221, 1 mar. 2008. Journal of Athletic Training/NATA. <http://dx.doi.org/10.4085/1062-6050-43.2.215>
 29. KARLBERG, Johan Pe; SPEERS, Marjorie 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.
 30. 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>.
 31. SAVOVIĆ, Jelena *et al*. Association Between Risk-of-Bias Assessments and Results of Randomized Trials in Cochrane Reviews: the robes meta-epidemiologic study. **American Journal Of Epidemiology**, [S.L.], v. 187, n. 5, p. 1113-1122, 19 out. 2017. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwx344>.
 32. DAMEN, Nikki L *et al*. Cardiac patients who completed a longitudinal psychosocial study had a different clinical and psychosocial baseline profile than patients who dropped out prematurely. **European Journal Of Preventive Cardiology**, [S.L.], v. 22, n. 2, p. 196-199, 24 set. 2013. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1177/2047487313506548>.
 33. FERREIRA, Juliana Carvalho; PATINO, Cecilia Maria. Loss to follow-up and missing data: important issues that can affect your study results. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [S.L.], v. 45, n. 2, p. 1, 2019. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1806-3713/e20190091>.
 34. KIRKHAM, Jamie J; ALTMAN, Douglas G; CHAN, An-Wen; GAMBLE, Carrol; DWAN, Kerry M; WILLIAMSON, Paula R. Outcome reporting bias in trials: a methodological approach for assessment and adjustment in systematic reviews. **Bmj**, [S.L.], p. 3802-3805, 28 set. 2018. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k3802>
 35. SAINI, P.; LOKE, Y. K.; GAMBLE, C.; ALTMAN, D. G.; WILLIAMSON, P. R.; KIRKHAM, J. J.. Selective reporting bias of harm outcomes within studies: findings from a cohort of systematic reviews. **Bmj**, [S.L.], v. 349, n. 213, p. 6501-6501, 21 nov. 2014. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g6>
 36. PALMA A, VILAÇA MM. Conflitos de interesse na pesquisa, produção e divulgação de medicamentos. **Hist Ciências, Saude - Manguinhos**. 2012;19(3):919-3
 37. BERGER, Vance W.. Conflicts of Interest, Selective Inertia, and Research Malpractice in Randomized Clinical Trials: an unholy trinity. **Science And Engineering Ethics**, [S.L.], v. 21, n. 4, p. 857-874, 24 ago. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11948-014-9576-2>.
 38. FUJITA, Patricia Lopes; MACHADO, Carlos José Saldanha; TEIXEIRA, Márcia de Oliveira. A bula de medicamentos e a regulação de suas configurações em termos de forma e conteúdo no Brasil. **Saúde e Sociedade**, [S.L.], v. 23, n. 1, p. 277-292, mar. 2014. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-12902014000100022>.
 39. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 47, 9 de setembro de 2009. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 9 set. 2009 Seção 1, p. 40.
 40. BRASIL. Constituição 1988. Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília, DF: Senado; 1988.
 41. MORAES, Ilara Hämmerli Sozzi de; SANTOS, Silvia R. Fontoura Rangel dos. Informação em Saúde: os desafios continuam. *Ciência & Saúde Coletiva*, v.3, n.1, p.37-51, 1998.
 42. SILVA, V. M. *et al*.. Letramento em saúde dos profissionais de um Programa de Residência Multiprofissional em Saúde. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, Goiânia, Goiás, Brasil, v. 22, 2020. DOI: 10.5216/ree.v22.62315. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/fen/article/view/62315>.
 43. Scopus. Copyright © Elsevier BV, 2020, **direct oral anticoagulants** Analyze search results.
 44. PERES, Gabriel; JOB, José Roberto Pretel Pereira. Médicos e indústria farmacêutica: percepções éticas de estudantes de medicina. **Revista Brasileira de Educação Médica**, [s. /], v. 34, n. 4, p. 515-524, dez. 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbem/a/HL3bZdZrvVgKdTnnxYrqYTL/?lang=pt#>.
 45. GUERRA JÚNIOR, Augusto Afonso; ACÚRCIO, Francisco de Assis. Política de medicamentos e assistência farmacêutica. In: ACÚRCIO, Francisco de Assis (Org.). *Medicamentos: políticas, assistência Farmacêutica, farmacoepidemiologia e farmacoconomia*. Belo Horizonte: COOPMED, 2013. p. 13-73.

- Contribuição substancial no esboço do estudo ou na interpretação dos dados:

D.H.I.S; N.A.A; D.R.A.R; A.O.B; M.L.P.D; N.R.B.C

-Participação na redação da versão preliminar:

D.H.I.S; D.R.A.R; N.R.B.C

-Participação na revisão e aprovação da versão final:

D.H.I.S; D.R.A.R; N.R.B.C

Conformidade em ser responsável pela exatidão ou integridade de qualquer parte do estudo.

D.H.I.S; N.A.A; D.R.A.R; A.O.B; M.L.P.D; N.R.B.C

Autor Correspondente:

Danyelle Romana Alves Rios
danyelleromana@ufsj.edu.br

Editor:

Prof. Dr. Paulo Henrique Manso

Recebido: 18/04/2022

Aprovado: 26/12/2022
