



Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde
Universidade Federal do Rio Grande do Sul



Parecer Técnico-Científico

**PROFILAXIA DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM
PACIENTES SUBMETIDOS À ARTROPLASTIA TOTAL DE
JOELHO OU QUADRIL**

São Paulo - SP
Dezembro, 2014

DANIELA OLIVEIRA DE MELO

**PROFILAXIA DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM
PACIENTES SUBMETIDOS À ARTROPLASTIA TOTAL DE
JOELHO OU QUADRIL**

Parecer Técnico Científico apresentado ao Curso de Especialização do Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde (IATS), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) como requisito para a conclusão do curso sob orientação do Prof. Dr. Stefan Stella.

São Paulo - SP
Dezembro, 2014

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa ser incluído como conflito de interesse (Anexo 1).

AUTOR CORRESPONDENTE

Daniela Oliveira de Melo. Travessa Walter Bataglia, nº 40, Rio Pequeno, São Paulo, São Paulo, Brasil. CEP 05.379-100. Telefones: (11) 99376-5914 e (11) 3714-2644. *E-mail:* daniomelo@usp.br .

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

MELO, DO: contribuiu na concepção e delineamento do estudo, análise e interpretação dos dados, redação e revisão crítica do conteúdo intelectual do manuscrito, aprovação final da versão a ser publicada e responsabilidade por todos os aspectos do trabalho, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: novos anticoagulantes orais (apixabana, rivaroxabana e dabigatрана).

Indicação: prevenção de tromboembolismo venoso em pacientes submetidos à artroplastia total de quadril e/ou joelho.

Caracterização da tecnologia: são anticoagulantes que inibem diretamente o fator X ativado da cascata de coagulação (apixabana e rivaroxabana) ou a trombina (dabigatрана). Por apresentarem perfil de efeito dose-dependente e menor risco de interações medicamentosas, dispensam o monitoramento, permitindo maior adesão ao tratamento farmacológico.

Pergunta: para profilaxia de tromboembolismo venoso em pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas de grande porte como artroplastia total de joelho e/ou quadril, a rivaroxabana demonstra ser tão eficaz e segura quanto o tratamento tradicional com enoxaparina seguida por varfarina (tratamento convencional)?

Busca e análise de evidências científicas: a busca foi realizada de 08/11/2014 a 16/11/2014, nas bases de dados Medline via Pubmed, The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), LILACS, Web of Science, TRIP Database e NHS Evidence. Cinco revisões sistemáticas foram selecionadas para análise.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: As revisões sistemáticas consideradas demonstram que a rivaroxabana possui efetividade superior a enoxaparina na prevenção de TEV porém com maior tendência a hemorragias. A apixabana, outro inibidor de fator Xa, é mais segura, porém apresenta efetividade similar a enoxaparina. A dabigatрана, um inibidor direto da trombina, não mostrou diferenças em relação a enoxaparina, tanto nos desfechos de segurança como de efetividade. Ainda são poucos os ECR que avaliaram o uso dos novos anticoagulantes orais.

Recomendações:

- () Recomendação forte a favor da tecnologia
- (X) Recomendação fraca a favor da tecnologia
- () Recomendação fraca contra a tecnologia
- () Recomendação forte contra a tecnologia

LISTA DE DEFINIÇÕES, SIGLAS E ACRÔNIMOS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATJ	Artroplastia Total de Joelho
ATQ	Artroplastia Total de Quadril
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
EP	Embolia Pulmonar
HBPM	Heparina de Baixo Peso Molecular
IATS	Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PICOS	<i>Population; Intervention; Comparator; Outcomes; Study</i>
PTC	Parecer Técnico-Científico
SPT	Síndrome Pós Trombótica
SUS	Sistema Único de Saúde
TEV	Tromboembolismo Venoso
TVP	Trombose Venosa Profunda
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande de Sul

LISTA DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS

Figura 1 - Fluxograma da seleção de publicações para elaboração do Parecer Técnico Científico	16
Quadro 1 - PICOS e perspectiva da pesquisa	9
Quadro 2 - Qualidade das revisões sistemáticas analisadas.....	18
Tabela 1 - Esquema posológico e custo estimado das tecnologias avaliadas.....	12
Tabela 2 - Esquema posológico e custo estimado das tecnologia alternativa.....	13
Tabela 3 - Estratégias e resultados de busca eletrônica de evidências, busca realizada entre 10/11/2014 e 16/11/2014	15
Tabela 4 - Artigos selecionados para leitura completa, justificativa de exclusão, país e base bibliográfica de origem (n=13)	17
Tabela 5 - Principais resultados das revisões sistemáticas avaliadas	20

SUMÁRIO

1. CONTEXTO	8
2. PERGUNTA	9
3. INTRODUÇÃO	9
3.1 TROMBOEMBOLISMO VENOSO (TEV)	9
3.2 TEV EM PACIENTES SUBMETIDOS À ARTROPLASTIA TOTAL DE QUADRIL E/OU JOELHO.....	10
3.3 TROMBOPROFILAXIA	10
3.3.1 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA AVALIADA	11
3.3.2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA ALTERNATIVA.....	12
3.3.3 DEMANDA PREVISTA	13
4. REVISÃO DA LITERATURA	13
4.1 BASES DE DADOS	13
4.2 ESTRATÉGIAS DE BUSCA	14
4.3 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS.....	14
5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....	18
6. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS.....	19
7. INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS	26
8. RECOMENDAÇÃO.....	26
9. REFERÊNCIAS	27
ANEXO 1.....	32

1. CONTEXTO

A elaboração de um Parecer Técnico-Científico (PTC), de acordo com as diretrizes¹ do Ministério da Saúde (MS), faz parte dos requisitos para conclusão do curso de Especialização à Distância em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) oferecido pelo Instituto Avaliação de Tecnologias em Saúde (IATS) junto à Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

A tecnologia avaliada atende a uma demanda crescente pela compra, mediada por ação judicial, dos medicamentos rivaroxabana, apixabana e dabigatrana para prevenção do tromboembolismo venoso em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica eletiva de grande porte.

A trombose venosa profunda (TVP) e a embolia pulmonar (EP) são as duas principais e mais comuns manifestações do tromboembolismo venoso (TEV). Embora a incidência do TEV varie muito entre os estudos, entre 62 e 143 por 100.000 pessoas anualmente²⁻⁸, há consenso em afirmar que os principais fatores de risco para sua ocorrência são a hospitalização, imobilização, cirurgia recente e câncer⁹. A taxa de mortalidade em 30 dias é de 6,4% para os pacientes que apresentam essa doença².

Cirurgias ortopédicas de grande porte, como as artroplastias totais do quadril e/ou joelho e fraturas do 1/3 proximal do fêmur, resultam em alívio da dor, melhora da capacidade funcional e consequente aumento da qualidade de vida dos pacientes, tendo particular importância para os idosos⁸. No entanto, esse tipo de cirurgia pode levar a risco do desenvolvimento de TEV, principalmente nos primeiros três meses após o procedimento. Estudos clínicos controlados oferecem evidência de que a profilaxia reduz significativamente os riscos e hoje, defende-se a ideia de tromboprofilaxia prolongada para pacientes submetidos à artroplastia total, sobretudo de quadril, em geral com heparinas de baixo peso molecular^{8,10-12}.

A varfarina e outros antagonistas da vitamina K permaneceram por muitos anos como única classe de anticoagulantes orais disponível no mercado. São fármacos muito efetivos na prevenção de tromboembolismo porém apresentam índice terapêutico estreito, fazendo com que seja necessário monitoramento frequente e ajustes de dose. Os riscos e inconveniência no seu emprego resultam em baixa adesão do paciente ao tratamento e subutilização dessa classe de medicamentos.

A partir de 2009, novos anticoagulantes surgiram no mercado oferecendo vantagens de apresentar rápido início e fim do efeito, ausência de interações com a dieta do paciente - particularmente com a ingestão de vitamina K -, menor risco de interações com outros medicamentos e o fato de não exigirem monitoramento, simplificando o esquema terapêutico.

Entre esses novos anticoagulantes disponíveis no mercado, destacam-se os inibidores diretos do fator X ativado da cascata de coagulação (entre os quais podem ser citados a apixabana e a rivaroxabana) e aqueles que inibem diretamente a trombina (como a dabigatrana)¹³.

Considerando o envelhecimento populacional e o fato de que os idosos apresentam maior risco de desenvolverem eventos trombóticos e estão mais sujeitos à necessidade de cirurgias ortopédicas de grande porte devido a quedas, é possível afirmar que a prevalência dessa doença tende a aumentar nas próximas décadas, com impacto significativo nos gastos com saúde^{14,15}. O custo anual estimado com a profilaxia ou tratamento de TEV é superior a quinze bilhões de dólares, nos Estados Unidos¹⁵.

2. PERGUNTA

Para profilaxia de tromboembolismo venoso em pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas de grande porte como artroplastia total de joelho e/ou quadril, a rivaroxabana demonstra ser tão eficaz e segura quanto o tratamento tradicional com heparina de baixo peso molecular?

Quadro 1 - PICOS e perspectiva da pesquisa

(P) População	Pacientes submetidos à artroplastia total de joelho ou de quadril
(I) Intervenção (tecnologia)	Novos anticoagulantes (apixabana, dabigatrana e rivaroxabana)
(C) Comparador	Tratamento tradicional com heparina de baixo peso molecular
(O) <i>Outcomes</i> (desfechos)	Incidência de Tromboembolismo Venoso; Hemorragia grave; Mortalidade Associada a Tromboembolismo Venoso (TEV)
(S) Desenho de estudo	Parecer técnico científico considerando estudos clínicos randomizados, revisões sistemáticas e estudos de ATS.
Perspectiva	Sistema Único de Saúde (SUS)

3. INTRODUÇÃO

3.1 Tromboembolismo venoso (TEV)

O tromboembolismo venoso (TEV) é um termo comumente empregado para caracterizar a ocorrência de trombose venosa profunda (TVP) e/ou embolia pulmonar (EP), indistintamente, e é a principal causa evitável de óbito hospitalar¹⁶.

A TVP é caracterizada pela formação aguda de trombos em veias profundas, sendo mais comumente observada em membros inferiores. A fisiopatologia da TVP envolve três fatores descritos por Virchow, em 1856, sendo conhecidos como a tríade de Virchow: lesão endotelial, estase sanguínea e hipercoagulabilidade. Desse modo, compreende-se que qualquer alteração na parede do vaso, no fluxo ou composição do sangue podem resultar em risco aumentado para a formação de trombos. Sabe-se que situações como infecções, neoplasias, pós operatório de grandes cirurgias, imobilizações prolongadas e traumas, ou ainda trombofilias hereditárias são importantes fatores de risco uma vez que interferem diretamente com a tríade de Virchow^{9,17}.

O início da formação do trombo na parede do vaso é o processo menos compreendido pois envolve uma série de fatores de coagulação. Acredita-se que a lesão endotelial exponha o subendotélio, ativando a cascata da coagulação. Desse modo, a partir da liberação de tromboplastina pela parede lesada do vaso, seriam ativados os fatores VII, IX, X, VIII e V, com rápida formação de trombina, o que resultaria na formação do trombo¹⁷.

3.2 TEV em pacientes submetidos à artroplastia total de quadril e/ou joelho

Procedimentos cirúrgicos aumentam o risco de TEV, com odds ratio de 21,7⁹. O tempo de duração da cirurgia parece ser um dos principais fatores para o risco tromboembólico, assim, cirurgias maiores apresentam maior risco de TEV¹⁶. A substituição de articulações (artroplastia) é uma técnica cirúrgica amplamente utilizada e bem desenvolvida. ¹⁶Doenças como osteoartrite, artrites, osteonecrose e outras – em geral, mais prevalentes entre pacientes idosos-, ou ainda a ocorrência de quedas, podem levar a lesão da cartilagem e evoluir para artrose, ou sejam a destruição da articulação. Nessa situação, o paciente sente muita dor e apresenta redução significativa de sua mobilidade e funcionalidade, com prejuízo expressivo na qualidade de vida¹⁶.

Os benefícios do procedimento são muitos porém há risco de complicações, entre as quais o principal seria o de desenvolver TEV. Sendo procedimentos eletivos e de grande porte, tanto a artroplastia de quadril quanto de joelho exigem planejamento e adoção de medidas que possam reduzir o risco de complicações, sobretudo aquelas que podem aumentar o risco de morte. Sabe-se que fenômenos tromboembólicos representam os eventos adversos mais comuns da artroplastia de quadril, sendo a principal causa de morte nos três meses após a cirurgia¹⁶.

3.3 Tromboprofilaxia

Embora seja reconhecida a importância da tromboprofilaxia, ainda hoje os hospitais não oferecem tromboprofilaxia suficiente aos pacientes que foram submetidos a cirurgias de grande

porte^{16,18}. Conseqüentemente, a TVP ocorre em cerca de 40 a 70% dos pacientes submetidos ao procedimento sem que sejam realizadas medidas profiláticas¹⁶.

As recomendações para tromboprofilaxia em pacientes cirúrgicos incluem a avaliação do risco tromboembólico; o fornecimento de informação oral e escrita sobre risco de TEV e sobre efetividade da tromboprofilaxia, antes da cirurgia; a oferta a pacientes selecionados de meias elásticas compressivas, graduadas, desde a admissão hospitalar; a oferta de tromboprofilaxia medicamentosa com heparina de baixo peso molecular (HBPM), em pacientes de alto risco tromboembólico e em pacientes cirúrgicos ortopédicos, em associação com a tromboprofilaxia mecânica; a manutenção de tromboprofilaxia medicamentosa por quatro semanas após cirurgia de quadril; o favorecimento da anestesia regional em relação à anestesia geral; e a promoção de deambulação do paciente, o mais precoce possível, após a cirurgia¹⁹.

Em relação à tromboprofilaxia medicamentosa, as diretrizes internacionais recomendam que os pacientes submetidos à artroplastia eletiva de quadril ou de joelho recebam HBPM ou anticoagulantes orais, e que a tromboprofilaxia seja mantida por um mínimo de dez dias em grandes cirurgias ortopédicas e estendida por até 35 dias para pacientes submetidos à artroplastia do quadril ou que tenham fraturado a bacia^{16,19}.

3.3.1 Descrição da tecnologia avaliada

A apixabana (Eliquis®, Bristol-Myers Squibb e Pfizer) e a rivaroxabana (Xareto®, Bayer) são inibidores diretos e reversíveis do fator X ativado. O fator Xa é reconhecidamente um importante fator na via intrínseca e extrínseca da coagulação uma vez que catalisa a conversão da protrombina em trombina – uma única molécula de fator Xa pode catalisar a conversão de cerca de 1000 moléculas de protrombina, o que pode demonstrar como esse bloqueio é eficaz em promover anticoagulação. Esses fármacos, ao contrário das heparinas, ligam-se diretamente ao fator Xa, inibindo tanto o circulante quanto o ligado ao complexo protrombinase²⁰⁻²². A dabigatrana, disponível como pró fármaco (etexilato de dabigatrana) e comercializada no Brasil sob o nome de marca Pradaxa® (Boehringer Ingelheim), é um inibidor reversível da trombina livre, da trombina ligada à fibrina e da agregação plaquetária induzida por trombina. A trombina (serina protease) possibilita a conversão de fibrinogênio em fibrina durante a cascata de coagulação, e sua inibição previne o desenvolvimento de trombo.

Todos esses medicamentos possuem registro na Anvisa e autorização para ser empregado na prevenção do tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes adultos submetidos à artroplastia total de joelho e/ou quadril. As principais vantagens desses fármacos é o fato de representarem alternativa oral para a prevenção de tromboembolismo venoso sem a necessidade de monitoramento rigoroso da coagulação, o que pode aumentar a segurança e adesão à

tromboprolifaxia. Além disso, apresentam início de ação rápido e menor risco de interações medicamentosas, tanto com outros fármacos como também com alimentos ricos em vitamina K. No entanto, nenhum desses novos anticoagulantes orais têm antídoto conhecido e a hemodiálise só poderia ser útil para tratar intoxicação com dabigatrana. O risco no uso desses fármacos, tal qual para os demais anticoagulantes, seria o de ocorrer hemorragia.

Na tabela 1 constam dados referentes ao esquema posológico preconizado e o custo estimado da tromboprolifaxia com esses novos anticoagulantes orais.

Tabela 1 - Esquema posológico e custo estimado das tecnologias avaliadas

Fármaco	Apresentações disponíveis no Brasil	Preço unitário*	Dose recomendada	Duração do tratamento		Valor médio do tratamento**	
				<i>pacientes submetidos à ATJ</i>	<i>pacientes submetidos à ATQ</i>	<i>pacientes submetidos à ATJ</i>	<i>pacientes submetidos à ATQ</i>
Apixabana	2,5mg (10, 20 ou 60 comprimidos revestidos)	R\$ 2,86	2,5mg, duas vezes por dia	10 a 14 dias	32 a 38 dias	R\$ 80,08	R\$ 217,36
	5mg (20 ou 60 comprimidos revestidos)	R\$ 2,86					
Rivaroxabana	10mg (10 ou 30 comprimidos)	R\$5,64	10mg, uma vez ao dia	2 semanas (14 dias)	5 semanas (35 dias)	R\$78,96	R\$197,40
	15 mg (14 ou 28 comprimidos)	R\$5,71					
	20 mg (14 ou 28 comprimidos)	R\$ 6,08					
Dabigatrana	75mg (10 e 30 cápsulas)	R\$ 3,10	220 mg, uma vez por dia	10 dias	28 a 35 dias	R\$ 60,00	R\$ 210,00
	110mg (10, 30 e 60 cápsulas)	R\$ 3,00					
	150 mg (10, 30 e 60 cápsulas)	R\$ 3,00					

* Fonte: Preços obtidos a partir das médias ponderadas de compras de 30/06/2013 a 30/12/2014 do Banco de Preços em Saúde – BPS do Ministério de Saúde. Disponível em: <<http://saude.gov.br/banco>> em 01/12/2014. Para o fármaco apixabana, o valor foi obtido da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, Preço de Fábrica, ICMS 18%, apresentação hospitalar.

** Calculado de acordo com o esquema posológico mais adequado para a tromboprolifaxia e maior período de tempo preconizado.

3.3.2 Descrição da tecnologia alternativa

As heparinas de baixo peso molecular (HBPM) têm sido preferida em relação a heparina não fracionada devido a praticidade em sua monitorização e administração. Apresenta ainda como vantagens, maior biodisponibilidade, vida média menor após a aplicação, absorção completa por via subcutânea e menor incidência de trombocitopenia. Suas limitações de uso incluem a inadequada neutralização pelo sulfato de protamina, em casos de sangramento, e o custo mais elevado em relação a heparina – custo esse

compensado pela possibilidade de uso ambulatorial²³. As HBPM registradas no país são: dalteparina sódica, enoxaparina sódica, nadroparina cálcica, reviparina sódica e bemiparina sódica, porém as duas últimas não estão sendo comercializadas. A HBPM preconizada é a enoxaparina^{24,25}.

Além das HBPM, a opção terapêutica seria o emprego da varfarina. Porém sua utilização é restrita devido a ampla possibilidade de interações medicamentosas e/ou alimentares, necessidade de monitorização laboratorial e a dependência do controle da atividade da protrombina através da medida da RNI (razão normalizada internacional). Na tabela 2 constam dados referentes ao esquema posológico preconizado^{24,25} e o custo estimado da trombopprofilaxia com as tecnologias alternativas.

Tabela 2 - Esquema posológico e custo estimado das tecnologia alternativa

Fármaco	Apresentações disponíveis no Brasil	Preço unitário*	Dose recomendada	Duração do tratamento		Valor médio do tratamento**	
				<i>pacientes submetidos à ATJ</i>	<i>pacientes submetidos à ATQ</i>	<i>pacientes submetidos à ATJ</i>	<i>pacientes submetidos à ATQ</i>
Enoxaparina	20mg	R\$10,33	20mg, SC, 12/12 horas				
	40mg	R\$11,38	40mg, SC, 1 vez ao dia	10 a 14 dias	32 a 38 dias	R\$ 159,32	R\$ 432,44

* Fonte: Preços obtidos a partir das médias ponderadas de compras de 30/06/2013 a 30/12/2014 do Banco de Preços em Saúde – BPS do Ministério de Saúde. Disponível em: <<http://saude.gov.br/banco>> em 01/12/2014. ** Calculado de acordo com o esquema posológico mais adequado para a trombopprofilaxia e maior período de tempo preconizado.

3.3.3 Demanda prevista

Segundo dados do Datasus, do período de novembro de 2013 a outubro de 2014, foram realizadas 22494 artroplastias total de quadril e 7916 artroplastias de joelho. Devido ao bom resultado desses procedimentos, espera-se um aumento do número dessas cirurgias. Considerando as mudanças demográficas, estima-se que o número de indicações para ATQ irá aumentar 40% até 2021, no Reino Unido²⁶.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1 Bases de dados

Para atender aos requisitos na busca de evidências utilizadas neste PTC¹, foram consultadas as seguintes bases de dados: *Medline*(via *PUBMED*), *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), *Web of Science*, *Trip Database*, *NHS Evidence* e Portal de Evidências da BVS.

4.2 Estratégias de busca

Com base na pergunta que orientou o PTC (Quadro 1), os termos empregados na sua formulação foram usados para criar o algoritmo de busca, conforme descrito na tabela 3.

4.3 Critérios de seleção e exclusão de artigos

Os critérios de inclusão de estudos foram:

- a) Desenho do estudo: ensaios clínicos controlados randomizados e revisões sistemáticas, com ou sem metanálise.
- b) Intervenção: novos anticoagulantes (rivaroxabana, apixabana ou dabigatrana) para profilaxia de tromboembolismo venoso
- c) População: pacientes submetidos à artroplastia total de quadril e/ou de joelho.
- d) Limites: idioma (português, inglês e espanhol); artigos publicados nos últimos cinco anos.

Os critérios de exclusão foram:

- a) Tipo de estudo: revisão narrativa de literatura; estudos piloto, de fase I ou II; avaliações exclusivamente econômicas; guias ou diretrizes; apenas resumos; revisões que incluíam apenas estudos já considerados em outras revisões incluídas.
- b) Tipo de paciente: pacientes com outros fatores predisponentes a tromboembolismo venoso.
- c) Tipo de intervenção: avaliações de outros fármacos e esquemas terapêuticos.

Tabela 3 - Estratégias e resultados de busca eletrônica de evidências, busca realizada entre 10/11/2014 e 16/11/2014

Bases de dados	Termos de Busca	Seleção [Filtros e limites]	Nº Manuscritos
Pubmed ^[1]	(((((("Arthroplasty"[Mesh] OR "Arthroplasty, Replacement, Hip"[Mesh] OR "Arthroplasty, Replacement, Knee"[Mesh]) AND "rivaroxaban" [Supplementary Concept]) OR "apixaban" [Supplementary Concept]) OR "dabigatran" [Supplementary Concept]) OR ("Factor Xa Inhibitors"[Mesh] OR "factor Xa, Glu-Gly-Arg-" [Supplementary Concept])) OR "Antithrombins"[Mesh]) AND "Thromboembolism"[Mesh]	[Idioma: English, Spanish, Portuguese] [Tipo de publicação: controlled clinical trial, review, systematic review, meta analysis] [Período: published in the last 5 years]	273
Center for Reviews and Dissemination (CRD) ^[2]	((arthroplasty):TI AND (thromboembolism):TI OR (prophylaxia):TI) and ((Systematic review:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Cochrane review:ZDT) OR (Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR Full publication record:ZDT) FROM 2009 TO 2014		11
The Cochrane Library ^[3]	'dabigatran OR rivaroxaban OR apixaban OR factor Xa or factor Xa, Glu-Gly-Arg or direct thrombin inhibitors AND arthroplasty'	[Tipo de publicação: Cochrane Reviews, Other reviews]	45
LILACS ^[4]	(tw:(thromboembolism)) AND (tw:(arthroplasty))	[Tipo de publicação: Revisões sistemáticas avaliadas]	51
Web of Science ^[5]	Título:(arthroplasty) AND Título:(prophylaxis) OR Título: (thromboembolism) AND Título: (anticoagulant)	Tipos de documento: (ARTICLE) Anos da publicação: (2013 OR 2012 OR 2011 OR 2009 OR 2014 OR 2010) Idiomas: (ENGLISH)	80
Trip Database ^[6]	"(title:arthroplasty)(title:anticoagulants)(thromboembolism prophylaxis)", by quality		7
NHS Evidence ^[7]	thromboembolism AND arthroplasty AND anticoagulant	Systematic Review [Type of information]	44
Portal de Evidências BVS ^[8]	thromboembolism AND arthroplasty AND anticoagulant	Anos da publicação: 2009-2014	4
Total de publicações identificadas			515

A partir de 515 artigos potencialmente relevantes encontrados nas bases de dados, 38 estudos em duplicatas foram excluídos (Figura 1). Depois de aplicados os critérios de elegibilidade durante a leitura dos títulos e resumos, restaram 13 estudos (Tabela 4). Ao final, após leitura completa dos artigos, foram selecionados cinco estudos para a elaboração deste PTC.

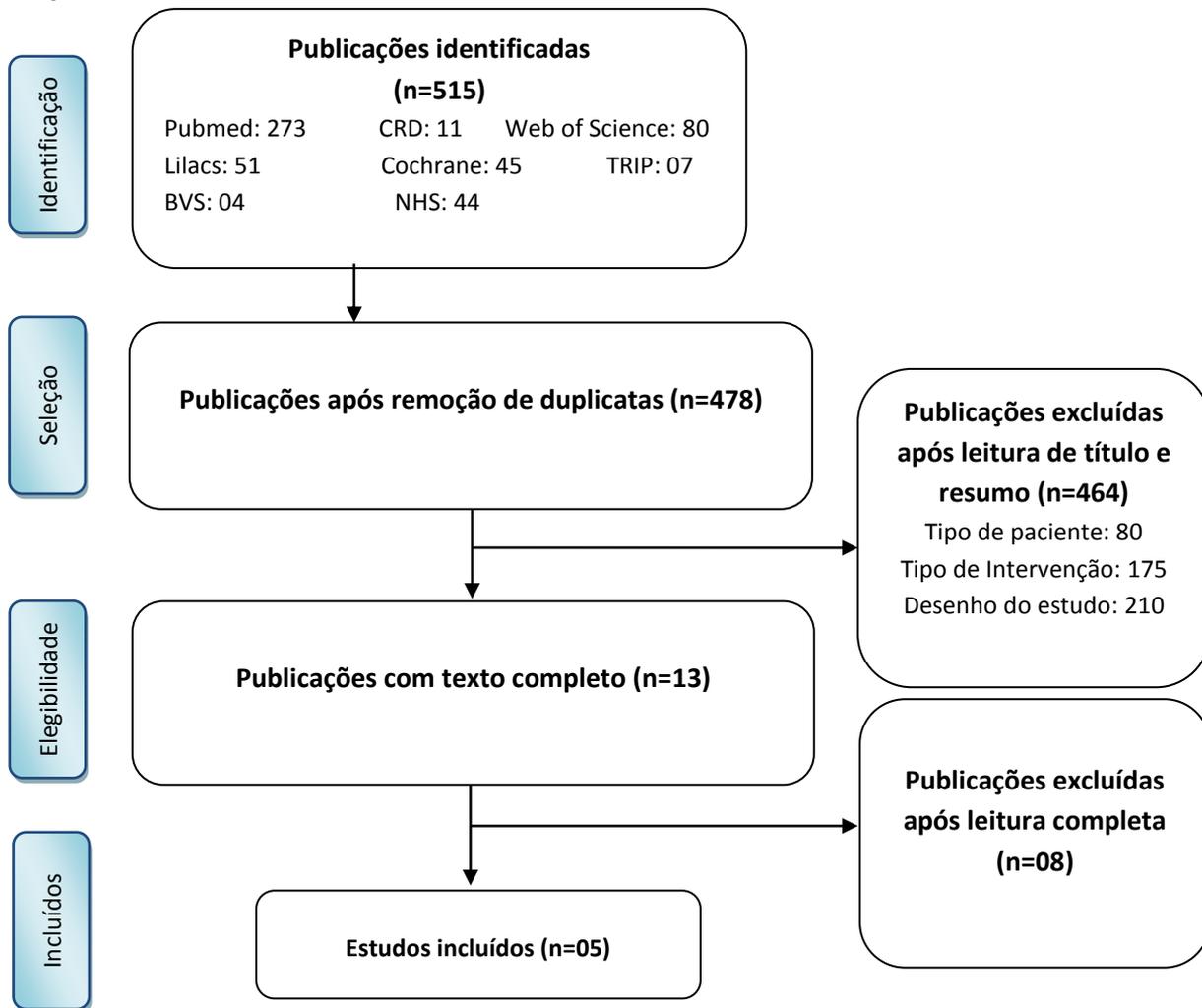


Figura 1 - Fluxograma da seleção de publicações para elaboração do Parecer Técnico Científico

Tabela 4 - Artigos selecionados para leitura completa, justificativa de exclusão, país e base bibliográfica de origem (n=13)

Autores	Periódico	Ano	Título	Motivo da Exclusão	País	Base de dados
Loke, Y. K. et al ²⁷	Journal of clinical pharmacy and therapeutics	2011	Dabigatran and rivaroxaban for prevention of venous thromboembolism--systematic review and adjusted indirect comparison.	Incluído	---	Reino Unido Pubmed
Turun, S. et al ²⁸	Thrombosis Research journal	2011	A systematic review of rivaroxaban versus enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement	Incluído	---	China Cochrane Pubmed
Alves, C. et al ²⁹	Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics	2012	Apixaban and rivaroxaban safety after hip and knee arthroplasty: a meta-analysis	Incluído	---	Portugal NHS CRD
Gómez-Outes, A. et al ³⁰	BMJ	2012	Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons	Incluído	---	Espanha Cochrane, NHS Pubmed
Hamidi, V. et al ³¹	International journal of technology assessment in health care	2013	New anticoagulants as thromboprophylaxis after total hip or knee replacement.	Incluído	---	Noruega Pubmed
Eriksson, B. I. et al ³²	Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis	2009	Dabigatran Etexilate: Pivotal Trials for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Hip or Knee Arthroplasty	Excluído	Estudos primários já incluídos nas revisões consideradas	Estados Unidos Web of Science
Trkulja, V. et al ³³	Croatian medical journal	2010	Rivaroxaban vs dabigatran for thromboprophylaxis after joint-replacement surgery: exploratory indirect comparison based on meta-analysis of pivotal clinical trials.	Excluído	Estudos primários já incluídos nas revisões consideradas	Croácia Pubmed
Bauer, K. ³⁴	Journal of thrombosis and haemostasis : JTH	2011	Recent progress in anticoagulant therapy: oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa.	Excluído	Revisão narrativa	Estados Unidos Pubmed
Kwong, L. M. ³⁵	Vascular health and risk management	2011	Therapeutic potential of rivaroxaban in the prevention of venous thromboembolism following hip and knee replacement surgery: a review of clinical trial data.	Excluído	Revisão narrativa	Estados Unidos Pubmed
Duggan, S. T. ³⁶	American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions	2012	Rivaroxaban: a review of its use for the prophylaxis of venous thromboembolism after total hip or knee replacement surgery.	Excluído	Estudos primários já incluídos nas revisões consideradas	Nova Zelândia Pubmed
Mahan, C. E., Kaatz, S ³⁷	Pharmacotherapy	2012	Performance of New Anticoagulants for Thromboprophylaxis in Patients Undergoing Hip and Knee Replacement Surgery	Excluído	Estudos primários já incluídos nas revisões consideradas	México Pubmed
Quinlan, D. J., Eriksson, B. I. ³⁸	Best Practice & Research Clinical Haematology	2013	Novel oral anticoagulants for thromboprophylaxis after orthopaedic surgery.	Excluído	Revisão narrativa	Reino Unido Suécia Pubmed
Cohen, A. et al ³⁹	Clinical and applied thrombosis/hemostasis	2012	The efficacy and safety of pharmacological prophylaxis of venous thromboembolism following elective knee or hip replacement: systematic review and network meta-analysis.	Excluído	Estudos primários já incluídos nas revisões consideradas	Reino Unido Pubmed

5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Para a avaliação da qualidade da evidência apresentada, utilizou-se o modelo para avaliação da qualidade de revisão sistemática proposto pelas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde¹.

Uma sistematização da avaliação da qualidade das revisões sistemáticas de eficácia e segurança pode ser visualizada no Quadro 2.

Quadro 2 - Qualidade das revisões sistemáticas analisadas

Parâmetros	Loke et. al (2011) ²⁷	Turun et. al (2011) ²⁸	Alves et. al (2012) ²⁹	Gomez-Outes et. al (2012) ³⁰	Hamidi et. al (2013) ³¹
A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa?	Parcialmente	Sim	Parcialmente	Parcialmente	Sim
Os estudos primários apresentavam qualidade metodológica adequada para a pergunta?	Parcialmente	Sim	Sim	Não	Não
A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo?	Parcialmente	Parcialmente	Sim	Parcialmente	Sim
O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento/exposição?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
O desfecho apresentado pelo estudo é relevante clinicamente?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

6. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

Segundo Loke e Kwok (2011)²⁷, a rivaroxabana demonstrou efetividade superior a enoxaparina na prevenção do tromboembolismo venoso, embora tenha apresentado tendência a risco maior de hemorragia. Já o fármaco dabigatrana, não apresentou superioridade em relação a enoxaparina nem menor risco de hemorragia. Os resultados devem ser avaliados criteriosamente já que os estudos primários considerados na revisão utilizaram diferentes parâmetros para caracterizar a incidência de TEV. Além disso, os autores consideraram o risco de hemorragia total, independente de sua gravidade e foi observada heterogeneidade moderada para a maioria das análises.

Os achados da revisão com metanálise realizada por Turun e colaboradores (2011)²⁸ mostrou que o tratamento com rivaroxabana foi superior ao com enoxaparina em termos de eficácia na prevenção de TEV e TEV grave, embora com heterogeneidade moderada, e que a terapia por um período de tempo maior a 30 dias apresenta vantagens em relação a de curto prazo (menos de 15 dias) e não houve diferença entre os fármacos em relação aos desfechos de segurança, como risco de hemorragia grave, necessidade de transfusão sanguínea, outros eventos adversos a medicamentos ou elevação das enzimas hepáticas.

Alves e colaboradores (2012)²⁹, em metanálise que avaliou a segurança de apixabana e de rivaroxabana em comparação a enoxaparina após artroplastia de quadril ou joelho, observou que em pacientes submetidos a ATJ a apixabana demonstrou menos risco de ocorrência de qualquer sangramento e de sangramentos graves, o que não foi observado em relação a rivaroxabana. Em relação a pacientes submetidos a ATQ, não foram observadas diferenças nos desfechos de segurança e para os dois grupos de pacientes, não foram observadas diferenças em relação a ocorrência de outros eventos adversos a medicamento. Cabe a ressalva de que apenas um estudo foi considerado na avaliação da apixabana em relação a desfechos de segurança em pacientes submetidos a ATQ. Além disso, poucos estudos avaliam outros eventos adversos a medicamentos para esses fármacos.

Em revisão sistemática com metanálise, Gómez-Outes e colaboradores (2012)³⁰ relatou que o risco de TEV sintomático foi menor com a rivaroxabana e similar com dabigatrana e apixabana, em comparação ao tratamento padrão com enoxaparina. Além disso, a rivaroxabana apresentou maior risco de sangramento clinicamente relevante enquanto dabigatrana demonstrou risco similar e observou-se menor risco com apixabana, sempre comparado a enoxaparina. No entanto, a principal limitação dessa revisão é que os desfechos considerados foram secundários na maioria dos estudos primários.

Em estudo recentemente publicado, em comparação com a enoxaparina, a rivaroxana demonstrou risco reduzido para TEV, embora com tendência maior a ocorrência de sangramentos e foram encontradas diferenças estatisticamente relevantes em relação a mortalidade ou embolismo pulmonar. Já a dabigatrana não apresentou diferença significativa nos desfechos de segurança e eficácia, em comparação a enoxaparina.

Informações detalhadas sobre os resultados dessas revisões sistemáticas são apresentadas no Tabela 5.

Tabela 5 - Principais resultados das revisões sistemáticas avaliadas

Estudos	Tipo de estudo	Desfechos	Resultados	Limitações
Loke YK, Kwok CS (2011) ²⁷	Revisão sistemática nas bases Medline, Embase, Ovid e protocolos de pesquisa e documentos regulatórios. Comparação indireta. Objetivo: Comparar dabigatrana e rivaroxabana na prevenção de tromboembolismo venoso por meio de revisão sistemática e comparações indiretas. Estudos incluídos: 09 ECR	Primários: Incidência de TEV Secundários: Risco de hemorragia (grave ou não grave mas clinicamente relevante)	Incidência de TEV <u>Dabigatrana versus Enoxaparina:</u> 03 estudos, envolvendo 8209 pacientes – I2= 41% - RR 1,12 (0,97 – 1,29) <u>Rivaroxabana versus Enoxaparina:</u> 06 estudos, envolvendo 11009 pacientes – I2=54% - RR 0,56 (0,43 – 0,73) Risco de Hemorragia <u>Dabigatrana versus Enoxaparina:</u> 03 estudos, envolvendo 8209 pacientes – I2= 3% - RR 1,10 (0,90 – 1,35) <u>Rivaroxabana versus Enoxaparina:</u> 06 estudos, envolvendo 11009 pacientes – I2=28% - RR 1,26 (0,94 – 1,69) Comparação indireta <u>Rivaroxabana versus Dabigatrana na prevenção de TEV:</u> RR 0,50 (0,37 – 0,68) <u>Rivaroxabana versus Dabigatrana em relação ao risco de hemorragia:</u> RR 1,14 (0,80 – 1,64)	Considerou dados de estudos financiados pela indústria farmacêutica. Foi observada heterogeneidade moderada para vários dos desfechos estudados. Foi considerada a incidência de TEV independente da gravidade ou método diagnóstico ao mesmo tempo em que foi considerado o risco de hemorragia, independente da gravidade. Foi realizada comparação indireta dos fármacos, uma metodologia menos confiável.
Turun S, Banghua L, Yuan Y, Zhenhui L, Yng N, Jin C (2011) ²⁸	Revisão sistemática nas bases Medline, Embase, the Cochrane Library, Ovid e bases de dados chineses incluindo VIP, CNKI e CBM. Objetivo: Avaliar se a rivaroxabana é superior a enoxaparina na profilaxia do tromboembolismo venoso após artroplastia total de quadril ou de	Primários: Incidência de TEV e hemorragia grave. Secundários: Incidência de TEV grave; sangramento não grave mas clinicamente relevante, sangramento leve,	Incidência de TEV <u>Rivaroxabana 10mg versus Enoxaparina 40mg:</u> 06 estudos – I2= 73% - RR 0,38 (0,25 – 0,59) <u>Rivaroxabana 10mg versus Enoxaparina 30mg:</u> 02 estudos – I2=0% - RR 0,77 (0,59 – 1,00) <u>Rivaroxabana 10mg versus Enoxaparina 40mg, tratamento de curta duração (menos de 15 dias):</u> 03 estudos – I2=16% - RR 0,52 (0,42 – 0,65) <u>Rivaroxabana 10mg versus Enoxaparina 40mg, tratamento de duração estendida (mais de 30 dias):</u> 03 estudos – I2=34% -RR 0,23 (0,16 – 0,33) Hemorragia grave	Dois dos oito estudos primários não descrevem a randomização claramente, quatro não descrevem o processo de alocação dos pacientes e três não explicam como foi realizado o cegamento. Em relação a enoxaparina 30mg, somente dois estudos não seria o suficiente para ter

	<p>joelho.</p> <p>Estudos incluídos: 08 ECR</p>	<p>pacientes que precisaram de transfusão, eventos adversos ao medicamento, incidência de pacientes com enzimas hepáticas elevadas a mais de 03 vezes acima do limite normal.</p>	<p><u>Rivaroxabana 10mg versus Enoxaparina 40mg:</u> 06 estudos – I2=0% - RR 1,31 (0,65 – 2,63)</p> <p><u>Rivaroxabana 10mg versus Enoxaparina 30mg:</u> 02 estudos – I2= 57% - RR 01,61 (0,60 – 4,28)</p> <p>Incidência de TEV grave</p> <p><u>Rivaroxabana 10mg versus Enoxaparina 40mg:</u> 06 estudos – I2= 50% - RR 0,19 (0,12 – 0,29)</p> <p><u>Rivaroxabana 10mg versus Enoxaparina 30mg:</u> 02 estudos – I2=0% - RR 0,81 (0,41 – 1,62)</p> <p><u>Rivaroxabana 10mg versus Enoxaparina 40mg, tratamento de curta duração (menos de 15 dias):</u> 03 estudos – I2=0% - RR 0,41 (0,21 – 0,77)</p> <p><u>Rivaroxabana 10mg versus Enoxaparina 40mg, tratamento de duração estendida (mais de 30 dias):</u> 03 estudos – I2=0% -RR 0,11 (0,06 – 0,21)</p> <p>Incidência de sangramento não grave mas clinicamente relevante</p> <p><u>Rivaroxabana 10mg versus Enoxaparina 40mg:</u> 06 estudos – I2= 7% - RR 1,28 (1,01 – 1,61)</p> <p><u>Rivaroxabana 10mg versus Enoxaparina 30mg:</u> 02 estudos – I2=0% - RR 1,26 (0,80 – 1,98)</p> <p>Incidência de sangramento leve</p> <p><u>Rivaroxabana 10mg versus Enoxaparina 40mg:</u> 06 estudos – I2= 0% - RR 0,97 (0,82 – 1,16)</p> <p><u>Rivaroxabana 10mg versus Enoxaparina 30mg:</u> 02 estudos – I2= 0% - RR 1,13 (0,91 – 1,40)</p> <p>Paciente precisou de transfusão sanguínea</p> <p><u>Rivaroxabana 10mg versus Enoxaparina 40mg:</u> 06 estudos – I2= 21% - RR 1,01 (0,97 – 1,05)</p> <p><u>Rivaroxabana 10mg versus Enoxaparina 30mg:</u> 02 estudos – I2= 73% - RR 1,24 (0,79 – 1,97)</p> <p>Elevação das enzimas hepáticas (mais que 3 vezes o limite do</p>	<p>confiança nos resultados. Etnia não foi considerada nos estudos. Custos não foram considerados nos estudos.</p>
--	--	---	--	--

			<p>normal) <u>Rivaroxabana 10mg versus Enoxaparina 40mg</u>: 06 estudos – I2= 0% - RR 0,99 (0,90 – 1,09) <u>Rivaroxabana 10mg versus Enoxaparina 30mg</u>: 02 estudos – I2= 53% - RR 0,62 (0,41 – 0,92) <u>Rivaroxabana 10mg versus Enoxaparina 40mg, tratamento de curta duração (menos de 15 dias)</u>: 03 estudos – I2=0% - RR 0,78 (0,58 – 1,05) <u>Rivaroxabana 10mg versus Enoxaparina 40mg, tratamento de duração estendida (mais de 30 dias)</u>: 03 estudos – I2=0% -RR 0,36 (0,23 – 0,59)</p>	
Alves C, Batel-Marques F, Macedo AF (2012) ²⁹	<p>Revisão sistemática nas bases Medline e the Cochrane Library até 27 de Junho de 2011, busca manual anais de congressos, sites de sociedades e das agências regulatórias, com metanálise.</p> <p>Objetivo: Realizar metanálise para comparar o perfil de segurança de inibidores diretos do fator de coagulação Xa (apixabana e rivaroxabana) como tromboprolifaxia após artroplastia total de quadril ou de joelho.</p> <p>Estudos incluídos: 12 ECR</p>	<p>Primários: Incidência de sangramento grave após a primeira dose do medicamento até dois dias após o final do tratamento</p> <p>Secundários: qualquer sangramento; sangramanento não grave mas clinicamente relevante; outros eventos adversos.</p>	<p>Apixabana comparada a enoxaparina 12897 pacientes receberam apixabana ou enoxaparina <u>Sangramento grave em ATJ</u>: 03 estudos – RR 0,56 (IC 95%: 0,32 – 0,96) <u>Sangramento grave em ATQ</u>: 01 estudo – RR 1,22 (IC 95%: 0,65 – 2,26) <u>Qualquer sangramento em ATJ</u>: 03 estudos – RR 0,81 (IC 95%: 0,67 – 0,97) <u>Qualquer sangramento em ATQ</u>: 01 estudo – RR 0,93 (IC 95%: 0,81 – 1,08) <u>Sangramento não grave mas clinicamente relevante em ATJ</u>: 03 estudos – RR 0,74 (IC 95%: 0,56 – 0,99) <u>Sangramento não grave mas clinicamente em ATQ</u>: 01 estudo – RR 0,90 (IC 95%: 0,70 – 1,16) <u>Eventos adversos a medicamentos</u>: 02 estudos – RR 0,96 (IC95% 0,86 – 1,06)</p> <p>Rivaroxabana comparada a enoxaparina 15586 pacientes receberam rivaroxabana ou enoxaparina <u>Sangramento grave em ATJ</u>: 03 estudos – RR 1,40 (IC 95%: 0,56 – 3,52) <u>Sangramento grave em ATQ</u>: 05 estudos – RR 1,70 (IC 95%: 0,67 – 4,32) <u>Qualquer sangramento em ATJ</u>: 03 estudos – RR 1,09 (IC 95%: 0,91 – 1,30)</p>	<p>Os desfechos nem sempre estiveram incluídos em todos os estudos. Somente um estudo avaliou o uso da apixabana em pacientes submetidos a ATQ. Foi observada alguma heterogeneidade entre os estudos – principalmente por haver diferenças na duração de tratamento profilático com a enoxaparina na América do Norte e Europa.</p>

			<p><u>Qualquer sangramento em ATQ:</u> 05 estudos – RR 1,10 (IC 95%: 0,92 – 1,33)</p> <p><u>Sangramento não grave mas clinicamente relevante em ATJ:</u> 03 estudos – RR 1,23 (IC 95%: 0,88 – 1,72)</p> <p><u>Sangramento não grave mas clinicamente em ATQ:</u> 05 estudos – RR 1,20 (IC 95%: 0,89 – 1,63)</p> <p><u>Eventos adversos a medicamentos:</u> 04 estudos – RR 1,00 (IC95% 0,92 – 1,09)</p>	
<p>Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. (2012)³⁰</p>	<p>Revisão sistemática nas bases Medline e CENTRAL até abril de 2011, registros de ensaios clínicos, anais de congressos e sites das agências regulatórias, metanálise e comparações indiretas.</p> <p>Objetivo: Analisar desfechos clínicos com novos anticoagulantes orais para profilaxia de TEV após artroplastia total de quadril ou de joelho.</p> <p>Estudos incluídos: 16 ECR</p>	<p>Primários: TEV sintomático, ou seja, TVP ou EP, sintomáticas; sangramento clinicamente relevante ainda que não seja grave.</p> <p>Secundários: hemorragia grave, mortalidade associada a TEV ou mortalidade geral, TVP sintomática, EP sintomático e outros.</p>	<p>36149 pacientes – 19481 (novos anticoagulantes) e 16668 (controle, ou seja, enoxaparina)</p> <p>Rivaroxabana comparada a enoxaparina <u>TEV sintomático:</u> RR 0,48 (IC95% 0,31 – 0,75) <u>Sangramento clinicamente relevante:</u> RR 1,25 (IC95% 1,05 – 1,49) <u>TVP sintomática:</u> RR 0,40 (IC95% 0,22 – 0,72) <u>EP sintomático:</u> RR 0,89 (IC95% 0,30 – 2,67) <u>Mortalidade associada à TEV:</u> RR 0,42 (IC95% 0,21 – 0,86) <u>Mortalidade geral:</u> RR 0,56 (IC95% 0,39 – 0,80) <u>Hemorragia grave:</u> RR 1,29 (IC95% 0,98 – 1,69)</p> <p>Dabigatrana comparada a enoxaparina <u>TEV sintomático:</u> RR 0,71 (IC95% 0,23 – 2,12) Resultados heterogêneos. <u>Sangramento clinicamente relevante:</u> RR 1,12 (IC95% 0,94 – 1,35) <u>TVP sintomática:</u> RR 0,82 (IC95% 0,17 – 3,99) <u>EP sintomático:</u> RR 0,69 (IC95% 0,31 – 1,54) <u>Mortalidade associada a TEV:</u> RR 0,89 (IC95% 0,63 – 1,25) <u>Mortalidade geral:</u> RR 1,08 (IC95% 0,93 – 1,25) <u>Hemorragia grave:</u> RR 0,94 (IC95% 0,58 – 1,52)</p> <p>Apixabana comparada a enoxaparina <u>TEV sintomático:</u> RR 0,82 (IC95% 0,41 – 1,64) <u>Sangramento clinicamente relevante:</u> RR 0,41 (IC95% 0,18 – 0,95) <u>TVP sintomática:</u> RR 0,41 (IC95% 0,18 – 0,95) <u>EP sintomático:</u> RR 1,25 (IC95% 0,38 – 4,15) Associada a aumento numérico embora não tenha sido estatisticamente significativo dos casos de EP sintomático (24 contra</p>	<p>A principal limitação é que o desfecho primário considerado, TEV sintomático, é um desfecho secundário nos estudos clínicos. A busca na literatura poderia ter incluído outras bases bibliográficas. Pelo fato de serem medicamentos novos e só terem sido considerados estudos controlados (sem a participação de pacientes com insuficiência renal, em uso de outros medicamentos ou que apresentassem diferentes características), tem de haver critérios na avaliação dos resultados. Todos os estudos primários foram financiados por indústrias farmacêuticas.</p>

			<p>14 do grupo em uso de enoxaparina), e os dados chegando ao limite da heterogeneidade.</p> <p><u>Mortalidade associada a TEV</u>: RR 0,61 (IC95% 0,32 – 1,14)</p> <p><u>Mortalidade geral</u>: RR 0,63 (IC95% 0,42 – 0,95)</p> <p><u>Hemorragia grave</u>: RR 0,81 (IC95% 0,45 – 1,43)</p> <p>Comparação indireta Rivaroxabana tendeu a ser associada a menor risco de TEV enquanto Apixabana apresentaria menor risco de sangramento clinicamente relevante.</p>	
Hamidi V, Ringerike T, Hagen G, Reikvam A, Klemp M (2013) ³¹	<p>Revisão sistemática para revisões sistemáticas (RS) e ensaios clínicos randomizados (ECR) nas bases Embase, Medline, Cochrane e CRD (até Julho de 2010 para RS ou 2009 a Setembro de 2010 (ECR).</p> <p>Objetivo: Avaliar a relativa eficácia e custo efetividade de dois novos anticoagulantes orais (rivaroxabana e dabigatrana) em comparação a enoxaparina, para prevenção de TEV em pacientes submetidos a artroplastia total de quadril (ATQ) ou artroplastia total de joelho (ATJ).</p> <p>Estudos incluídos: 2 RS</p>	<p>Primários: Mortalidade, TVP, EP, SPT, sangramento grave e outros eventos adversos.</p> <p>Secundários: tempo de hospitalização, necessidade de novas cirurgias, re-admissão hospitalar, infecções, habilidade para trabalhar e qualidade de vida.</p>	<p>Eficácia da Dabigatrana em relação a Enoxaparina <u>Mortalidade em ATQ</u>: 5428 pacientes avaliados em 02 estudos – qualidade da evidência muito baixa – RR 1,17 (IC 95%: 0,04 - 36,52) <u>EP em ATQ</u>: 5428 pacientes avaliados em 02 estudos – qualidade da evidência baixa – RR 0,84 (IC 95%: 0,25 – 2,77) <u>TVP em ATQ</u>: 4222 pacientes avaliados em 02 estudos – qualidade da evidência moderada – RR 0,98 (IC 95%: 0,78 – 1,22) <u>Sangramento grave em ATQ</u>: 6805 pacientes avaliados em 03 estudos – qualidade da evidência moderada – RR 1,24 (IC 95%: 0,83 – 1,86) <u>Mortalidade em ATJ</u>: 4652 pacientes avaliados em 02 estudos – qualidade da evidência baixa – RR 1,06 (IC 95%: 0,36 – 3,12) <u>EP em ATJ</u>: 4997 pacientes avaliados em 03 estudos – qualidade da evidência baixa – RR 0,66 (IC 95%: 0,27 – 1,65) <u>TVP em ATJ</u>: 3886 pacientes avaliados em 03 estudos – qualidade da evidência muito baixa – RR 0,97 (IC 95%: 0,7 – 1,34) <u>Sangramento severo em ATJ</u>: 5292 pacientes avaliados em 03 estudos – qualidade da evidência moderada – RR 0,89 (IC 95%: 0,47 – 1,69)</p> <p>Eficácia da Rivaroxabana em relação a Enoxaparina <u>Mortalidade em ATQ</u>: 8905 pacientes avaliados em 05 estudos – qualidade da evidência baixa – RR 0,73 (IC 95%: 0,29 – 1,8) <u>EP em ATQ</u>: 6890 pacientes avaliados em 02 estudos – qualidade da evidência muito baixa – RR 1,0 (IC 95%: 0,07 – 15,28) <u>TVP em ATQ</u>: 4886 pacientes avaliados em 02 estudos – qualidade da evidência baixa – RR 0,21 (IC 95%: 0,14 – 0,32) <u>Sangramento severo em ATQ</u>: 9064 pacientes avaliados em 05</p>	<p>A qualidade da evidência para eficácia e segurança foi de moderada a muito baixa (GRADE).</p> <p>Devido ao número muito baixo de eventos como mortalidade, EP e sangramento grave, esses desfechos nem sempre puderam ser avaliados nos estudos primários.</p> <p>TVP e EP são de difícil diagnóstico, tanto clínico quanto empregando a venografia.</p> <p>Foram observados diferentes tempos de duração do tratamento entre os estudos ou tratamentos, o que poderia comprometer a análise dos resultados.</p>

	e 2 ECR recentemente publicados		<p>estudos – qualidade da evidência moderada – RR 2,23 (IC 95%: 1,06 – 4,67)</p> <p><u>Mortalidade em ATJ</u>: 6106 pacientes avaliados em 03 estudos – qualidade da evidência baixa – RR 0,62 (IC 95%: 0,13 – 2,9)</p> <p><u>EP em ATJ</u>: 6106 pacientes avaliados em 03 estudos – qualidade da evidência baixa – RR 0,50 (IC 95%: 0,17 – 1,46)</p> <p><u>TVP em ATJ</u>: 3992 pacientes avaliados em 03 estudos – qualidade da evidência moderada – RR 0,62 (IC 95%: 0,51 – 0,75)</p> <p><u>Sangramento grave em ATJ</u>: 6106 pacientes avaliados em 03 estudos – qualidade da evidência moderada – RR 1,61 (IC 95%: 0,8 – 3,24)</p>	
--	---------------------------------	--	---	--

7. INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

Com o envelhecimento populacional e o sucesso das artroplastias em melhorar a qualidade de vida dos pacientes, espera-se um número crescente desses procedimentos, inclusive em pacientes que já apresentem outros fatores de risco para desenvolver tromboembolismo venoso. O surgimento de novas opções terapêuticas para prevenir TEV tem sido visto como um avanço, particularmente devido ao fato de que são formulações orais. Faz-se necessário, no entanto, avaliar as vantagens terapêuticas em relação ao arsenal terapêutico atual e também o perfil de segurança dessas novas tecnologias.

As revisões sistemáticas consideradas demonstram que a rivaroxabana possui efetividade superior a enoxaparina na prevenção de TEV porém com maior tendência a hemorragias. Considerando que o custo de ambas as opções é muito similar, não seria recomendado substituir um medicamento com perfil de segurança bem estabelecido por outro que poderia representar maior risco para a segurança do paciente, principalmente por ser um tratamento de curto prazo. Além disso, os estudos randomizados e controlados sobre o uso da rivaroxabana na população de interesse considerados nas revisões sistemáticas disponíveis atualmente tem sido praticamente os mesmos, ainda que avaliando desfechos diferentes.

A apixabana, outro inibidor de fator Xa, demonstrou que pode ser uma opção de tratamento mais segura que a enoxaparina, com efetividade e custos similares. Desse modo, apresenta potencial de uso para a prevenção de TEV em pacientes submetidos a grandes cirurgias ortopédicas, porém ensaios clínicos randomizados fazem-se necessários já que se trata de medicamento recentemente lançado no mercado e a evidência a seu favor ainda é frágil. A dabigatrana, um inibidor direto da trombina, não mostrou diferenças em relação a enoxaparina, tanto nos desfechos de segurança como de efetividade.

De maneira geral, deve-se considerar que ainda há poucos ECR comparando os novos anticoagulantes a terapia tradicional na prevenção de TEV em pacientes submetidos a artroplastia de joelho ou quadril. Alguns dos estudos considerados nas revisões eram da fase III de registro do fármaco, o que compromete em parte sua confiabilidade uma vez que são financiados pela indústria farmacêutica. Os desfechos de segurança e efetividade apresentaram muita variação entre os estudos primários e as revisões sistemáticas, tanto sobre quais desfechos foram considerados como também sobre os parâmetros para defini-los.

8. RECOMENDAÇÃO

A recomendação é não favorável ao emprego dos novos anticoagulantes orais uma vez que a evidência de sua superioridade em relação a efetividade é muito fraca e seriam necessários mais estudos de boa qualidade metodológica para avaliar melhor o perfil de segurança dos mesmos.

9. REFERÊNCIAS

1. Brasil. *Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos*. 3rd ed. (Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de C e T, ed.). Brasília; 2011:80. <http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/DiretrizesPTC.pdf>. Accessed December 14, 2014.
2. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2007;5(4):692-699. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02450.x.
3. Braekkan SK, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, Størmer J, Hansen JB. Family history of myocardial infarction is an independent risk factor for venous thromboembolism: the Tromsø study. *J Thromb Haemost*. 2008;6(11):1851-1857. doi:10.1111/j.1538-7836.2008.03102.x.
4. Ho WK, Hankey GJ, Eikelboom JW. The incidence of venous thromboembolism: a prospective, community-based study in Perth, Western Australia. *Med J Aust*. 2008;189(3):144-147. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18673100>. Accessed December 30, 2014.
5. Isma N, Svensson PJ, Gottsäter A, Lindblad B. Prospective analysis of risk factors and distribution of venous thromboembolism in the population-based Malmö Thrombophilia Study (MATS). *Thromb Res*. 2009;124(6):663-666. doi:10.1016/j.thromres.2009.04.022.
6. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost*. 2000;83(5):657-660. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10823257>. Accessed December 30, 2014.
7. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. 1998;158(6):585-593. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9521222>. Accessed December 30, 2014.
8. Spencer FA, Emery C, Joffe SW, et al. Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The Worcester VTE study. *J Thromb Thrombolysis*. 2009;28(4):401-409. doi:10.1007/s11239-009-0378-3.
9. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):809-815. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737280>. Accessed November 17, 2014.
10. Heit JA, Lahr BD, Petterson TM, Bailey KR, Ashrani AA, Melton LJ. Heparin and warfarin anticoagulation intensity as predictors of recurrence after deep vein thrombosis or pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Blood*. 2011;118(18):4992-4999. doi:10.1182/blood-2011-05-357343.

11. Haas SB, Barrack RL, Westrich G, Lachiewicz PF. Venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90(12):2764-2780. <http://jbjs.org/content/90/12/2764.abstract>. Accessed December 14, 2014.
12. Akpınar, Evrim Eylem; Hosgün, derya; Akan, Burak; Ates, Can; Gülhan M. A tromboprofilaxia evita o tromboembolismo venoso após cirurgia ortopédica de grande porte? *J Bras Pneumol.* 2013;280-286. http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v39n3/pt_1806-3713-jbpneu-39-03-0280.pdf. Accessed December 14, 2014.
13. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation : a meta-analysis of randomised trials. 2014:955-962. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
14. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(3):370-372. doi:10.1161/ATVBAHA.108.162545.
15. Spyropoulos AC, Lin J. Direct medical costs of venous thromboembolism and subsequent hospital readmission rates: an administrative claims analysis from 30 managed care organizations. *J Manag Care Pharm.* 13(6):475-486. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17672809>. Accessed December 14, 2014.
16. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):381S-453S. doi:10.1378/chest.08-0656.
17. López JA, Chen J. Pathophysiology of venous thrombosis. *Thromb Res.* 2009;123 Suppl:S30-4. doi:10.1016/S0049-3848(09)70140-9.
18. Autar R. A review of the evidence for the efficacy of Anti-Embolism Stockings (AES) in Venous Thromboembolism (VTE) prevention. *J Orthop Nurs.* 2009;13(1):41-49. doi:10.1016/j.joon.2009.01.003.
19. Hill J, Treasure T. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients having surgery: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2007;334(7602):1053-1054. doi:10.1136/bmj.39174.678032.AD.
20. Perzborn E, Roehrig S, Straub A, Kubitzka D, Mueck W, Laux V. Rivaroxaban: a new oral factor Xa inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(3):376-381. doi:10.1161/ATVBAHA.110.202978.
21. Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939--an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost.* 2005;3(3):514-521. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01166.x.
22. Mann KG, Brummel K, Butenas S. What is all that thrombin for? *J Thromb Haemost.* 2003;1(7):1504-1514. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12871286>. Accessed December 30, 2014.
23. Wannmacher L. Heparinas de baixo peso molecular: evidências que fundamentam indicações. *Uso Racion Medicam temas selecionados.* 2012.

http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/uso_racional_medicamentos_temas_seleciona dos.pdf. Accessed December 21, 2014.

24. Leme LEG, Sguizzatto GT. Profilaxia do tromboembolismo venoso em cirurgia ortopédica. *Rev Bras Ortop.* 2012;47(6):685-693. doi:10.1590/S0102-36162012000600002.
25. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e278S-325S. doi:10.1378/chest.11-2404.
26. Birrell F, Johnell O, Silman A. Projecting the need for hip replacement over the next three decades: influence of changing demography and threshold for surgery. *Ann Rheum Dis.* 1999;58(9):569-572. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1752937&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed January 22, 2015.
27. Loke YK, Kwok CS. Dabigatran and rivaroxaban for prevention of venous thromboembolism--systematic review and adjusted indirect comparison. *J Clin Pharm Ther.* 2011;36(1):111-124. doi:10.1111/j.1365-2710.2010.01162.x.
28. Turun S, Banghua L, Yuan Y, Zhenhui L, Ying N, Jin C. A systematic review of rivaroxaban versus enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement (Provisional abstract). *Thromb Res.* 2011;127(6):525-534. doi:10.1016/j.thromres.2011.01.016.
29. Alvez, Carlos; Batel-Marques, Francisco; Macedo AF. Apixaban and rivaroxaban safety after hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2012;17(3):266-276. <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?LinkFrom=OAI&ID=12012040437> . Accessed December 16, 2014.
30. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons (Structured abstract). *BMJ.* 2012;344:e3675. <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?LinkFrom=OAI&ID=12012028487> . Accessed December 15, 2014.
31. Hamidi V, Ringerike T, Hagen G, Reikvam Å, Klemp M. New anticoagulants as thromboprophylaxis after total hip or knee replacement. *Int J Technol Assess Health Care.* 2013;29(3):234-243. doi:10.1017/S0266462313000251.
32. Eriksson BI, Friedman RJ. Dabigatran etexilate: pivotal trials for venous thromboembolism prophylaxis after hip or knee arthroplasty. *Clin Appl Thromb Hemost.* 15 Suppl 1:25S-31S. doi:10.1177/1076029609340668.
33. Trkulja V, Kolundzic R, Kolundžić R. Rivaroxaban vs dabigatran for thromboprophylaxis after joint-replacement surgery: exploratory indirect comparison

- based on meta-analysis of pivotal clinical trials. *Croat Med J.* 2010;51(2):113-123. doi:10.3325/cmj.2010.51.113.
34. Bauer KA. Recent progress in anticoagulant therapy: oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa. *J Thromb Haemost.* 2011;9 Suppl 1:12-19. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04321.x.
 35. Kwong LM. Therapeutic potential of rivaroxaban in the prevention of venous thromboembolism following hip and knee replacement surgery: a review of clinical trial data. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:461-466. doi:10.2147/VHRM.S4441.
 36. Duggan ST. Rivaroxaban: a review of its use for the prophylaxis of venous thromboembolism after total hip or knee replacement surgery. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2012;12(1):57-72. doi:10.2165/11208470-000000000-00000.
 37. Mahan CE, Kaatz S. Performance of new anticoagulants for thromboprophylaxis in patients undergoing hip and knee replacement surgery. *Pharmacotherapy.* 2012;32(11):1036-1048. doi:10.1002/phar.1133.
 38. Quinlan DJ, Eriksson BI. Novel oral anticoagulants for thromboprophylaxis after orthopaedic surgery. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2013;26(2):171-182. doi:10.1016/j.beha.2013.07.003.
 39. Cohen A, Drost P, Marchant N, et al. The efficacy and safety of pharmacological prophylaxis of venous thromboembolism following elective knee or hip replacement: systematic review and network meta-analysis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2012;18(6):611-627. doi:10.1177/1076029612437579.

Bases de dados eletrônicas

[1] Medline, busca por meio do PubMed. Disponível em: www.pubmed.gov

[2] The Cochrane Library. Disponível em:

www.thecochranelibrary.com/view/0/AboutTheCochraneLibrary.html

[3] CRD. Disponível em: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>

[4] LILACS. Disponível em: <http://lilacs.bvsalud.org/?lang=pt>

[5] Web of Science, busca por meio do Portal de Periódicos Capes. Disponível em:

http://apps.webofknowledge.com.ez49.periodicos.capes.gov.br/UA_GeneralSearch_input.do?product=UA&search_mode=GeneralSearch&SID=2FbMz4NxYbOLVSeZW3d&preferencesSaved

≡

[6] TRIP Database. Disponível em: www.tripdatabase.com

[7] NHS Evidence. Disponível em: <https://www.evidence.nhs.uk/>

[8] Portal de Evidências BVS. Disponível em:

<http://evidences.bvsalud.org/php/index.php?lang=pt>

ANEXO 1

Declaração de potenciais conflitos de interesse

1 - Nos últimos cinco anos você ou pessoa diretamente relacionada, aceitou o que se segue de alguma instituição ou organização que possa de alguma forma se beneficiar ou ser financeiramente prejudicada pelos resultados da sua atividade?

- a) Reembolso por comparecimento a simpósio? Sim () Não (x)
- b) Honorários por apresentação, conferência ou palestra? Sim () Não (x)
- c) Honorários para organizar atividade de ensino? Sim () Não (x)
- d) Financiamento para realização de pesquisa? Sim () Não (x)
- e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe? Sim () Não (x)
- f) Honorários para consultoria? Sim () Não (x)

2 - Durante os últimos cinco anos, você ou pessoa diretamente relacionada prestou serviços a uma instituição ou organização que possa de alguma forma se beneficiar ou ser financeiramente prejudicada pelos resultados da sua atividade? Sim () Não (x)

3 - Você ou pessoa diretamente relacionada possui apólices ou ações de uma instituição que possa de alguma forma se beneficiar ou ser financeiramente prejudicada pelos resultados da sua atividade? Sim () Não (x)

4 - Você ou pessoa diretamente relacionada atuou como perito judicial sobre algum assunto de sua atividade? Sim () Não (x)

5 - Você ou pessoa diretamente relacionada tem algum outro interesse financeiro conflitante com a sua atividade? Sim () Não (x)

6 - Você ou pessoa diretamente relacionada poderiam ser beneficiadas pelos resultados da sua atividade? Sim () Não (x)

7 - Você ou pessoa diretamente relacionada possui um relacionamento íntimo ou uma forte antipatia por uma pessoa cujos interesses possam ser afetados pelos resultados da sua atividade? Sim () Não (x)

8 - Você ou pessoa diretamente relacionada possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados pelos resultados da sua atividade? Sim () Não (x)

9 - Você ou pessoa diretamente relacionada possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento dos tomadores de decisão na aplicabilidade dos resultados da sua atividade? Sim () Não (x)

10 - Você ou pessoa diretamente relacionada participa de partido político, organização não governamental ou outro grupo de interesse que possa influenciar os resultados da sua atividade? Sim () Não (x)

Caso você tenha respondido “sim” a qualquer uma das perguntas anteriores, favor declarar o interesse conflitante: Nada a declarar.

Nome: _____

Daniela Oliveira de Melo

Data: 20 de dezembro de 2014