

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS SOCIAIS APLICADAS
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS ECONÔMICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GESTÃO E ECONOMIA DA SAÚDE

LUCIANA ALCOFORADO DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE E SEGURANÇA DOS NOVOS
ANTICOAGULANTES ORAIS COMPARADOS À ENOXAPARINA NA
PREVENÇÃO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM PACIENTES
SUBMETIDOS À CIRURGIA ELETIVA DE ARTROPLASTIA DE JOELHO OU DE
QUADRIL**

RECIFE

2018

LUCIANA ALCOFORADO DE OLIVEIRA

AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE E SEGURANÇA DOS NOVOS
ANTICOAGULANTES ORAIS COMPARADOS À ENOXAPARINA NA PREVENÇÃO
DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA
ELETIVA DE ARTROPLASTIA DE JOELHO OU QUADRIL

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Gestão e
Economia da Saúde da Universidade Federal de
Pernambuco, para a obtenção do Título de
Mestre em Gestão e Economia da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. César Augusto Souza de Andrade.

RECIFE

2018

Catálogo na Fonte
Bibliotecária Maria Betânia de Santana da Silva CRB4-1747.

O48e	Oliveira, Luciana Alcoforado de Avaliação da efetividade e segurança dos novos anticoagulantes orais comparados à enoxaparina na prevenção de tromboembolismo venoso em pacientes submetidos à cirurgia eletiva de artroplastia de joelho ou quadril / Luciana Alcoforado de Oliveira. – 2018 70 fls : il. 30 cm. Orientador: Prof. Dr. César Augusto Souza de Andrade. Dissertação (Mestrado em Gestão e Economia da Saúde) – Universidade Federal de Pernambuco, CCSA, 2018. Inclui referências. 1. Anticoagulantes (medicina). 2. Tromboembolismo - prevenção. 3. Artroplastia total do quadril. 4. Artroplastia total do joelho. I. Andrade, César Augusto Souza de (Orientador). II. Título. CDD 351.7 (22.ed.) UFPE (CSA 2018 –042)
------	--

LUCIANA ALCOFORADO DE OLIVEIRA

AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE E SEGURANÇA DOS NOVOS
ANTICOAGULANTES ORAIS COMPARADOS À ENOXAPARINA NA PREVENÇÃO
DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA
ELETIVA DE ARTROPLASTIA DE JOELHO OU QUADRIL

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós- Graduação em Gestão e
Economia da Saúde da Universidade Federal de
Pernambuco, para a obtenção do Título de
Mestre em Gestão e Economia da Saúde.

Aprovada em: 14/03/2018

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dra. Maira Galdino da Rocha Pitta
Departamento de Bioquímica/UFPE

Prof^a. Dra. Maria Danielly Lima de Oliveira
Departamento de Bioquímica/UFPE

Prof^o. Dr. Rafael Ramos da Silva
Departamento de Bioquímica /UFPE

AGRADECIMENTOS

A Deus, por tornar tudo possível.

Aos meus pais, pelo apoio, amizade e aceitação incondicional.

À Melissa, minha filha, que amo mais que tudo nesse mundo e em qualquer outro que possa existir.

Às amigas e mestrandas que conheci no Hospital das Clínicas, Antonia, Paula, Mariana, Ariane, Máiria e Amanda, pela amizade, por dividir a pressão e pela ajuda mútua, por momentos de risos e conversa.

Ao meu orientador, Prof. Dr. César Augusto Souza de Andrade, agradeço pela disponibilidade e eficiência durante a orientação.

Ao doutorando, Felipe de Sá Rocha, pelos ensinamentos preciosos, pela disponibilidade, por se interessar e estar presente.

Aos professores do programa de pós-graduação em gestão e economia da saúde e demais colegas mestrandos, pelos momentos divididos.

Ao Departamento de Economia da Saúde, Investimentos e Desenvolvimento – DESID – Ministério da Saúde.

“Nade, a favor ou contra a correnteza,
nade. Nunca se debata”.

Painho

RESUMO

Novos anticoagulantes orais (NACOs) surgiram no mercado com indicação para prevenção do tromboembolismo venoso em pacientes submetidos à cirurgia de artroplastia de joelho ou quadril. Os NACOs atuam na cascata de coagulação como inibidores do fator Xa e como inibidores diretos da trombina. O objetivo do presente trabalho foi avaliar a efetividade e segurança dos NACOs (apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana) para prevenção do tromboembolismo venoso em cirurgias de artroplastia de joelho ou de quadril. A comparação foi baseada em tratamento convencional utilizando a enoxaparina, uma heparina de baixo peso molecular. O estudo foi realizado através de revisão sistemática com metanálise, considerando estudos de fases 2 e 3 que se referiram à eficácia e a segurança dos NACOs, avaliando-se os desfechos embolia pulmonar (EP), trombose venosa profunda sintomática (TVPS), trombose venosa profunda assintomática (TVPA), sangramento maior e sangramento menor clinicamente relevante. Os resultados obtidos indicaram que não houve diferença estatística significativa entre a prevenção realizada com os NACOs e a enoxaparina para os desfechos EP, TVPS, sangramento maior e sangramento menor clinicamente relevante. Por outro lado, para o desfecho TVPA houve diferença significativa entre o grupo intervenção e o grupo controle, favorecendo o tratamento com os NACOs, embora este resultado pareça ter sido motivado pelo resultado favorável para a edoxabana. Sendo assim, os NACOs parecem pelo menos igualmente eficazes em relação ao tratamento convencional com enoxaparina para prevenção de tromboembolismo venoso em pacientes submetidos à artroplastia de quadril e de joelho, para os desfechos analisados. Esses resultados apoiam o uso dos NACOs por serem menos invasivos na forma de administração em relação à enoxaparina, aplicada por via subcutânea, mas não são decisivos para sua indicação.

Palavras-chave: Apixabana. Dabigatrana. Edoxabana. Rivaroxabana. Artroplastia de joelho. Artroplastia de quadril.

ABSTRACT

New oral anticoagulants (NOACs) have appeared in the market with indication for the prevention of venous thromboembolism in patients submitted to knee or hip arthroplasty surgery. NOACs act in the coagulation cascade as factor Xa inhibitors and as direct thrombin inhibitors. The aim of the present study was to evaluate the effectiveness and safety of NOACs (apixaban, dabigatran, edoxaban and rivaroxaban) for the prevention of venous thromboembolism in knee or hip arthroplasty surgeries. The comparison was based on standard treatment using enoxaparin, a low molecular weight heparin. The study was performed through a systematic review with meta-analysis, considering phase 2 and 3 studies that referred to the efficacy and safety of NOACs, evaluating the outcomes pulmonary embolism (PE), symptomatic deep vein thrombosis (SDVT), asymptomatic venous thrombosis (AVT), major bleeding, and clinically relevant minor bleeding. The results indicated that there was no statistically significant difference between the prevention of NOACs and enoxaparin for the outcomes PE, SDVT, major bleeding and clinically relevant minor bleeding. On the other hand, for the AVT outcome there was a significant difference between the intervention group and the control group, favoring the treatment with the NOACs, although this result seems to have been motivated by the favorable outcome for the edoxaban. Thus, NOACs appear at least as effective compared to conventional enoxaparin treatment for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing hip and knee arthroplasty for the outcomes analyzed. These results support the use of NOACs because they are less invasive in the form of administration with respect to enoxaparin, applied subcutaneously, but are not decisive for their indication.

Keywords: Apixaban. Rivaroxaban. Dabigatran. Edoxaban. Venous Thromboembolism. Arthroplasty, Replacement, Knee. Arthroplasty, Replacement, Hip.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Cascata de anticoagulação com os locais de ação dos medicamentos anticoagulantes.....	25
Figura 2 - Estrutura química da molécula de apixabana	27
Figura 3 - Estrutura química da molécula de edoxabana	28
Figura 4 - Estrutura química da molécula de dabigatrana	30
Figura 5 - Estrutura química da molécula de rivaroxabana	31
Figura 6 - Estrutura química da molécula de enoxaparina.....	32
Figura 7 - Fluxograma da seleção de estudos	44
Figura 8- Embolia pulmonar (EP) - (Desfecho 1)	48
Figura 9 - Trombose venosa profunda sintomática (TVPS) - (Desfecho 2)	50
Figura 10 - Trombose venosa profunda assintomática (TVPA) - (Desfecho 3)	52
Figura 11 - Sangramento maior (Desfecho 4)	54
Figura 12 - Sangramento menor clinicamente relevante (Desfecho 5)	56

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Eixos norteadores para elaboração da pergunta PICO	33
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Custos referentes ao tratamento de um dia	22
Tabela 2 - Risco absoluto de TVP em pacientes hospitalizados, com taxas de prevalência de TVP em pacientes que não receberam trombotoprofilaxia	25
Tabela 3 - Estratégias de pesquisa e resultados obtidos de acordo com os bancos de dados usados	34
Tabela 4 - Resumo da relação de resultados avaliados nos estudos incluídos na análise	40
Tabela 5 - Avaliação do risco de tendência para cada um dos estudos incluídos	45
Tabela 6 - Avaliação do risco de viés pela ferramenta Cochrane dos estudos incluídos na análise	46
Tabela 7 – Resultado percentual para Embolia Pulmonar	48
Tabela 8 – Resultado percentual para Trombose Venosa Profunda Sintomática	50
Tabela 9 – Resultado percentual para Trombose Venosa Profunda Assintomática	52
Tabela 10 – Resultado percentual para Sangramento Maior	55
Tabela 11 – Resultado percentual para Sangramento Menor Clinicamente Relevante	57

LISTA DE ABREVIATURAS

ACO	Anticoagulantes Orais
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATJ	Artroplastia Total de Joelho
ATQ	Artroplastia Total do Quadril
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVK	Antagonista da Vitamina K
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
ECRs	Ensaio Clínicos Randomizados
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EP	Embolia Pulmonar
FA	Fibrilação atrial
FDA	Administração de drogas e alimentos (do inglês, <i>Food and Drug Administration</i>)
FIOCRUZ	Fundação Osvaldo Cruz
FXa	Fator X ativado
HBPM	Heparina de baixo peso molecular
HFN	Heparina não fracionada
NACOs	Novos anticoagulantes orais
RNI	Razão Normalizada Internacional

SBACV	Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular
SUS	Sistema Único de Saúde
TEV	Tromboembolismo Venoso
TTPA	Tromboplastina Parcial Ativada
TVP	Trombose Venosa Profunda
TVPA	Trombose venosa profunda assintomática
TVPS	Trombose venosa profunda sintomática

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	16
2 OBJETIVOS.....	19
2.1 Objetivo Geral.....	19
2.2 Objetivos Específicos.....	19
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	20
3.1 Artroplastia de joelho e de quadril.....	24
3.2 Anticoagulantes.....	25
3.2.1 Apixabana	27
3.2.2 Edoxabana.....	28
3.2.3 Dabigatrana.....	29
3.2.4 Rivaroxabana.....	31
3.2.5 Enoxaparina.....	32
4 METODOLOGIA.....	33
4.1 Estratégia de busca.....	33
4.2 Critério de elegibilidade.....	35
4.2.1 Critério de inclusão.....	35
4.2.2 Critério de exclusão.....	36
4.3 Seleção de estudos e extração de dados.....	36

4.3.1 Síntese de dados e análise estatística.....	37
4.3.2 Tipos de intervenções (Intervenção e Comparador)	37
4.3.3 Pergunta de pesquisa.....	37
4.3.4 Tipos de desfechos (<i>outcomes</i>)	38
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	44
5.1 Resultados da seleção de estudos.....	44
5.2 Avaliação do risco de viés e qualidade metodológica dos estudos.....	45
5.3 Desfechos.....	47
5.3.1 Embolia pulmonar.....	47
5.3.2 Trombose venosa profunda sintomática.....	49
5.3.3 Trombose venosa profunda assintomática.....	51
5.3.4 Sangramento maior.....	53
5.3.5 Sangramento menor clinicamente relevante.....	55
6 CONCLUSÕES.....	60
7 PERSPECTIVAS.....	61
REFERÊNCIAS.....	62

1 INTRODUÇÃO

A anticoagulação é uma terapêutica muito eficaz para a prevenção e tratamento de fenômenos tromboembólicos (AFONSO et al., 2016). Durante cerca de 50 anos, os antagonistas da vitamina K (AVK), como a varfarina, assim como as heparinas em suas formas não fracionada ou de baixo peso molecular (HBPM), eram a única opção terapêutica (SILVESTRE et al., 2012). As HBPM surgiram na década de 80 a partir da fragmentação ou despolimerização da heparina por via química ou processo enzimático. As HBPM possuem ação predominante Anti-Xa e dispensam monitoramento laboratorial, possibilitando o tratamento domiciliar. No entanto, sua origem biológica e administração injetável são fatores limitantes (YOSHIDA et al., 2011). Embora consagrados pelo uso, os anticoagulantes tradicionais têm limitações importantes em termos de controle, efeitos colaterais e interações com medicamentos e dieta (YOSHIDA et al., 2011).

Ao longo das últimas décadas, foram desenvolvidas novas classes de medicamentos anticoagulantes, que atuam em diferentes componentes da cascata de coagulação, sendo denominados inibidores do fator Xa e inibidores diretos da trombina, os quais mudaram significativamente o arsenal terapêutico para o tromboembolismo venoso (TEV), em função de suas características de eficácia e segurança em relação ao tratamento convencional (STACY Z., 2013; FERNANDES et al., 2016).

A necessidade da prevenção da TEV para os doentes internados para processos cirúrgicos é ainda mais premente. Em cirurgias ortopédicas estes valores são ainda mais relevantes, com 40 a 60% na cirurgia de artroplastia eletiva e fratura do quadril, e de 50 a 90% na artroplastia eletiva do joelho (ALVES, 2012). As artroplastias proporcionam melhor qualidade de vida ao paciente (DA SILVA PINTO et al., 2015).

Com o surgimento dos novos anticoagulantes orais (NACOs), surgiu a necessidade de estudos comparativos entre essas novas tecnologias disponíveis e as utilizadas até então. Dentre estas tecnologias, será objeto do presente estudo a comparação entre os NACOs (inibidores do Fator Xa e os inibidores diretos da trombina) com enoxaparina e seu uso em cirurgias ortopédicas da artroplastia do joelho ou de quadril.

Apixabana e rivaroxabana (ANVISA, EMA, FDA e Japão), dabigatrana (ANVISA, EMA e Japão) e edoxabana (Japão) são NACOs aprovados para profilaxia do TEV após

artroplastia de quadril ou de joelho, sendo moléculas que atuam diretamente na trombina ou no fator X ativado (FXa) (ERIKSSON B.I., 2009). A apixabana, a dabigatrana e a rivaroxabana estão disponíveis no mercado brasileiro, a edoxabana ainda não está disponível no Brasil, embora esteja disponível nos mercados europeu, americano e japones.

Recentemente, estudos comparando os NACOs com heparinas de baixo peso molecular mostraram resultados similares quanto à eficácia e segurança dessas duas categorias de anticoagulantes, e devido as propriedades benéficas dos NACOs essas drogas vem se destacando na prática ortopédica (PAPADOPOULOS, D.V., ET AL., 2017).

Contudo, o uso dos NACOs pode se relacionar a embolia pulmonar (EP), trombose venosa profunda sintomática (TVPS), trombose venosa profunda assintomática (TVPA), sangramento maior e sangramento menor clinicamente relevante.

A EP ocorre quando o coágulo formado em tromboembolismo venoso se destaca e atinge a circulação pulmonar, podendo causar tamponamento. O paciente com EP pode apresentar falta de ar, dor na inspiração, taquicardia e sobrecarga do coração direito. A EP, se não tratada, pode levar ao colapso circulatório e à morte.

A TVPS refere-se à formação de um ou mais coágulos chamados de trombo(s) em uma das grandes veias do corpo, mais comumente nos membros inferiores (perna ou panturrilha). Quando a TVP é sintomática, pode surgir dor na perna e rigidez da panturrilha, podendo causar dificuldades de andar. Também pode ser observada uma sensação de calor e uma aparência ligeiramente azulada ou avermelhada da pele.

Sangramento maior é definido como sangramento agudo, clinicamente aberto, acompanhado de um ou mais dos seguintes acontecimentos: uma diminuição no nível de hemoglobina de 2 g / dl ou mais durante 24 horas; transfusão de 2 ou mais unidades de concentrado de hemácias; sangramento na articulação operada, necessitando de reoperação ou intervenção; sangramento intramuscular; sangramento fatal.

Sangramento menor clinicamente relevante refere-se a episódios agudos, clinicamente abertos, como hematoma da ferida, hematomas ou equimose, sangramento gastrointestinal, hemoptise, hematúria ou epistaxe que não atendiam aos critérios de sangramento maior.

Na presente dissertação realizamos uma revisão sistemática com meta-análise para avaliar a efetividade e segurança dos NACOs para uso na prevenção do TEV em pacientes submetidos a cirurgia de artroplastia de joelho ou quadril. A comparação foi baseada em tratamento convencional utilizando a enoxaparina (heparina de baixo peso molecular). Foram avaliados os desfechos embolia pulmonar (EP), trombose venosa profunda sintomática (TVPS), trombose venosa profunda assintomática (TVPA), sangramento maior e sangramento menor clinicamente relevante. Os resultados apresentados poderão servir de base para diversos profissionais de saúde no momento da tomada de decisões.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a efetividade e a segurança de NACOs comparados a enoxaparina na prevenção do TEV em pacientes adultos submetidos à cirurgia eletiva de artroplastia de joelho ou quadril.

2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a efetividade e a segurança dos NACOs na prevenção do TEV em pacientes adultos submetidos à cirurgia eletiva de artroplastia de joelho ou quadril;
- Investigar evidências para os desfechos de EP e TVPS, TVPA, sangramento maior e sangramento menor clinicamente relevante para os NACOs comparados com a enoxaparina no tratamento preventivo do TEV em pacientes adultos submetidos à cirurgia eletiva de artroplastia de joelho ou quadril.

3 REVISÃO DE LITERATURA

O TEV, nas suas apresentações mais frequentes, TVP e EP, é a terceira causa de morte por doença cardiovascular e a primeira causa de morte intra-hospitalar prevenível (REIS A., 2012; ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE E ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2016). As mortes por TEV ficam atrás apenas do infarto agudo do miocárdio e do acidente vascular cerebral, e há décadas sabe-se que a anticoagulação interfere diretamente na mortalidade associada ao TEV (FERNANDES et al., 2016).

Para a detecção de EP utiliza-se uma abordagem diagnóstica e tratamento cujos custos são elevados, assim como o tratamento de qualquer evento de TEV requer um período de, no mínimo, três meses. Então, a profilaxia do TEV, e por consequência, do TEP, é altamente custo-efetiva (COMISSÃO DE CIRCULAÇÃO PULMONAR DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2000).

A TVP é frequentemente acompanhada por EP sintomática ou assintomática, podendo ser diagnosticada na maioria dos casos, e mais de 90% dos casos de EP originam-se de um trombo nas veias profundas dos membros inferiores (RIZZATTI e FRANCO, 2001). Clinicamente a TVP pode produzir poucos sintomas específicos, e uma anamnese associada e um exame físico são fundamentais na conduta inicial do paciente com quadro sugestivo de TVP (BARROS, PEREIRA e PINTO, 2012). Nenhuma avaliação clínica isoladamente é suficiente para diagnosticar ou descartar a TVP, pois os achados clínicos se relacionam com a doença em apenas 50% dos casos (SBACV, 2015).

Uma vez que os achados clínicos nem sempre se relacionam bem com a alteração patológica. Devido ao fato que a TVP não diagnosticada pode levar à embolia pulmonar fatal, a qual é perfeitamente evitável com o tratamento correto e em tempo hábil, é recomendável a utilização de exames complementares para a confirmação ou exclusão desse diagnóstico (BARROS, PEREIRA e PINTO, 2012). Em virtude disso, a literatura existente recomenda a anamnese e o exame físico, combinados com a realização de testes laboratoriais e exames de imagem, dentre eles, ecodoppler colorido venoso, flebografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética (SBACV, 2015).

No Brasil, algumas entidades, como o Conselho Federal de Medicina, a Associação Médica Brasileira, o Ministério da Saúde e a Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia

Vascular (SBACV), propuseram diretrizes de combate a TVP, dando ênfase a ações específicas sobre cada um dos fatores de risco associados (SANTOS, 2017).

O Ministério da Saúde disponibiliza informações em sítio eletrônico contendo detalhes sobre a TVP, como preveni-la, e informações gerais para a população. Em 2015 foram registradas 113.817 internações causadas por trombose e 122.096 internações em 2014. Em adição, em 2016, o Ministério da Saúde investiu R\$ 103,9 milhões em ações de redução e prevenção da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

O TEV, em especial a TVP e a EP, é uma importante causa de morbidade e mortalidade, considerando que o risco do mesmo é maior em pacientes submetidos a cirurgia ortopédica de grande porte, particularmente artroplastia de quadril e de joelho (AKPINAR, 2013). A TVP é a manifestação mais prevalente de TEV, e a sua forma mais grave é o tromboembolismo pulmonar agudo (SANTOS et al., 2016). O TEV é a causa mais comum de readmissão ao hospital após artroplastia do quadril e o risco mantém-se elevado nos dois primeiros meses de pós-operatório (AMARAL, 2013).

A respeito das cirurgias ortopédicas, inúmeros estudos clínicos têm sido feitos na busca de um método eficaz e seguro na profilaxia de eventos tromboembólicos nas cirurgias de grande porte, como é o caso da artroplastia total do quadril (SILVA et al 2008). Esses estudos demonstram resultados animadores com agentes que inibem seletivamente o fator Xa e a trombina, que inibem concomitantemente os fatores da coagulação livres no plasma (FX e FII), sem necessitarem da antitrombina (ATIII) para que sua ação seja plena (FLATO et al., 2011). Contudo, ainda não há consenso na literatura sobre qual o mais eficiente fármaco a ser indicado para a profilaxia dos fenômenos tromboembólicos associados à Artroplastia Total do Quadril (ATQ) (SILVA et al 2008).

Nas artroplastias de joelho e de quadril, a própria agressão da cirurgia, associada ao posicionamento do membro durante o procedimento, a reação ao uso de cimento cirúrgico e a limitação da mobilidade no pós-operatório, podem ativar fatores causadores de trombos (LEME E SGUIZZATTO, 2015).

Até o início deste século a terapia anticoagulante se baseava no uso de heparina, em suas formas não fracionada ou de baixo peso molecular (HBPM), e de antagonistas da vitamina K, principalmente a varfarina (FERNANDES et al., 2016). A varfarina tem resposta de dose

expressivamente suscetível a fatores genéticos, interações medicamentosas e alimentares (TELES e FEDER, 2012).

Tanto a heparina não fracionada (HNF) como a varfarina, ambas com administração parenteral, ligam-se às proteínas plasmáticas e células endoteliais e necessitam de monitorização laboratorial, pois podem gerar complicações trombóticas associadas à trombocitopenia induzida pela heparina. Contudo, a HBPM diminuiu essas limitações, demonstrando ser uma droga segura e eficaz sem necessitar de monitorização laboratorial e de ter meia-vida mais longa e resposta previsível. Atualmente, os clínicos têm uma escolha mais ampla de terapêutica devido à recente entrada no mercado nacional de NACOs, como a dabigatrana, rivaroxabana e apixabana (FLATO et al., 2011). Os custos do tratamento de um dia, tanto convencional quanto com os NACOs, podem ser visualizados na Tabela 1. Os NACOs demonstraram ser menos dispendiosos quando comparados com a enoxaparina (MAHAN, 2012). De acordo com a Comissão de Circulação Pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2000):

Heparina de baixo peso molecular (HBPM) – Tem maior biodisponibilidade, maior meia-vida plasmática, ação mais estável e menor indução de trombocitopenia. Tem efeitos iguais ou ligeiramente superiores à HNF em impedir a trombogênese venosa e menor risco hemorrágico. Pode ser usada uma vez ao dia, mas em situações de risco muito alto duas doses diárias seriam mais eficazes. Prescinde de controle laboratorial.

Tabela 1 - Custos referentes ao tratamento de um dia com anticoagulantes. De acordo com a tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), atualizada em 26/01/2018, para o estado de PE, cujo ICMS é 18%.

Medicamentos e dosagens habituais	Heparina 5000UI/0,2 5ml	Enoxaparina 40mg/dia	Apixabana 2,5mg/2 vezes ao dia	Edoxabana 30mg/dia (Japão). Preço não consta na CMED	Dabigatrana 220mg/dia	Rivaroxabana 10mg/dia
Preço para 01 dia de tratamento	R\$ 4,07	R\$ 43,34 (seringa preenchida + sistema de segurança)	R\$ 6,83	R\$ 20,26 (Dolar em 29/01/2017 = R\$3,17)	R\$ 6,84	R\$ 6,84

Fonte: Anvisa, Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED

Já a enoxaparina, uma HBPM, não precisa de monitoração constante e tem interação mínima com medicamentos e alimentos, mas a administração parenteral, por via subcutânea, cria uma barreira potencial para a adesão do paciente, além de tornar incômoda e dispendiosa a

aplicação em uso prolongado, especialmente fora do ambiente hospitalar, pois visitas de um profissional de saúde podem ser necessárias se os pacientes forem relutantes ou incapazes de realizar a autoadministração (ERIKSSON, QUINLAN & WEITZ, 2009; Yoshida RA, 2011; STACY Z., 2013).

A necessidade de anticoagulantes orais igualmente eficazes, mas com melhor perfil de segurança e mais facilidade de utilização, conduziu ao desenvolvimento dos NACOs, que têm como alvo os fatores de coagulação-chave, tais como inibidores do fator Xa e inibidores da trombina (GRILLO e DE CASTRO MIRANDA, 2014). Estes novos agentes seriam mais efetivos, de administração oral, posologia simplificada, farmacocinética e farmacodinâmica previsíveis e sem necessidade de monitorização laboratorial, e vários estudos clínicos demonstram resultados animadores com agentes que inibem seletivamente o fator Xa e a trombina (FLATO et al., 2011).

Desde então, a rivaroxabana, a apixabana (ANVISA, EMA, FDA e Japão) e, mais recentemente, a edoxabana (EMA, FDA e Japão), todos os inibidores diretos do fator Xa, foram aprovados com a intenção de superar algumas das limitações da varfarina (HELLENBART et al, 2015).

No Brasil, em junho de 2017, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, CONITEC, 2017) emitiu um Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para fratura de colo de fêmur em idosos, que inclui artroplastia de joelho e quadril, enfatizando a importância da profilaxia do TEV neste tipo de cirurgia e recomendando para essa profilaxia: Heparina de baixo peso molecular (HPBM), apixabana, dabigatran, rivaroxabana, heparina não fracionada (HNF) e antagonista da vitamina K. No entanto, dentre estas drogas “apenas” a heparina não fracionada é disponibilizada no SUS. LEME E SGUIZZATTO (2015) esclarecem os riscos do uso da HNF:

A HNF é um ativador da enzima sanguínea antitrombina III. Esta enzima inibe vários fatores da coagulação (II, IX e X) e mais significativamente a trombina, que forma o trombo de fibrina. A heparina não fracionada (HNF) é utilizada em baixas doses por via subcutânea (SC) podendo ser 10.000ui SC de 12/12hs ou 5.000ui SC de 8/8hs. Um dos efeitos adversos mais temidos é a trombocitopenia induzida pela heparina (TIH) em que ocorre a formação de anticorpos anti-heparina/fator plaquetário, plaquetopenia, com efeito pró-trombótico, podendo evoluir para sangramento,

trombose e embolias e até ao óbito. Quando há suspeita de TIH, a heparina deverá ser imediatamente suspensa.

Recentemente, FERREIRA et al. (2017) publicou um artigo sobre a preocupante realidade assistencial do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil em relação às necessidades para artroplastia de joelho e quadril para pacientes sem planos de saúde privados, com dados de 2008 a 2015, pois mundialmente as ATJ e ATQ estão em expansão em função do envelhecimento da população, além de sequelas de traumas e obesidade. No entanto, o Brasil apresenta uma defasagem de atendimento em relação ao atendimento prestado em países desenvolvidos, como os europeus, EUA e Austrália FERREIRA et al. (2017). Concluiu-se que o SUS apresentou uma defasagem assistencial para ATJ próximo de 36 vezes (3,9/100.000 contra 142,8/100.000) comparado com o assistencialismo nos países desenvolvidos em 2010. Para a ATQ o resultado foi 24 vezes menor do que a média dos países europeus, EUA e Austrália (7,8/100.000 contra 191,8/100.000).

3.1 Artroplastia de joelho e de quadril

Entre os procedimentos cirúrgicos ortopédicos com prótese, a artroplastia total de quadril (ATQ) e a de joelho (ATJ) são indicadas para tratamento de dor crônica refratária em articulações e de alguns tipos de fratura proximal no fêmur. A indicação mais frequente de ATQ e ATJ é osteoartrose (OA), outras enfermidades que geralmente são tratadas com ATQ e ATJ são artrite reumatoide, fraturas e necrose avascular (LENZA, 2013. DA SILVA PINTO et al., 2015).

As cirurgias de ATJ e ATQ representam um importante fator associado à ocorrência de TEV, aumentando o risco de sua ocorrência em 40 a 70% ((KINOV, TANCHEV E ELLIS et al., 2014; CORTADA, 2015). Nesses casos, é possível a adoção de medidas preventivas, o que torna o TEV a principal causa de óbito hospitalar evitável (CORTADA, 2015). A Tabela 2 apresenta a comparação do risco de ocorrência de TEV em diversas afecções, dentre elas, artroplastias de quadril e de joelho (LEME E SGUIZZATTO, 2015).

Tabela 2 - Risco absoluto de TVP em pacientes hospitalizados, com taxas de prevalência de TVP em pacientes que não receberam trombopprofilaxia.

Grupo de pacientes	Prevalência (%) TVP
Pacientes clínicos	10-20
Cirurgia geral	15-40
Cirurgia ginecológica maior	15-40
Cirurgia urológica maior	15-40
Neurocirurgia	15-40
Acidente vascular encefálico	20-50
Artroplastias de quadril ou joelho	40-60
Lesão medular	60-80
Trauma maior	40-80
Pacientes críticos	10-80

Fonte: LEME E SGUIZZATTO (2015).

3.2 Anticoagulantes

O mecanismo de ação dos medicamentos anticoagulantes pode ser exemplificado através no modelo da cascata de coagulação (Figura 1).

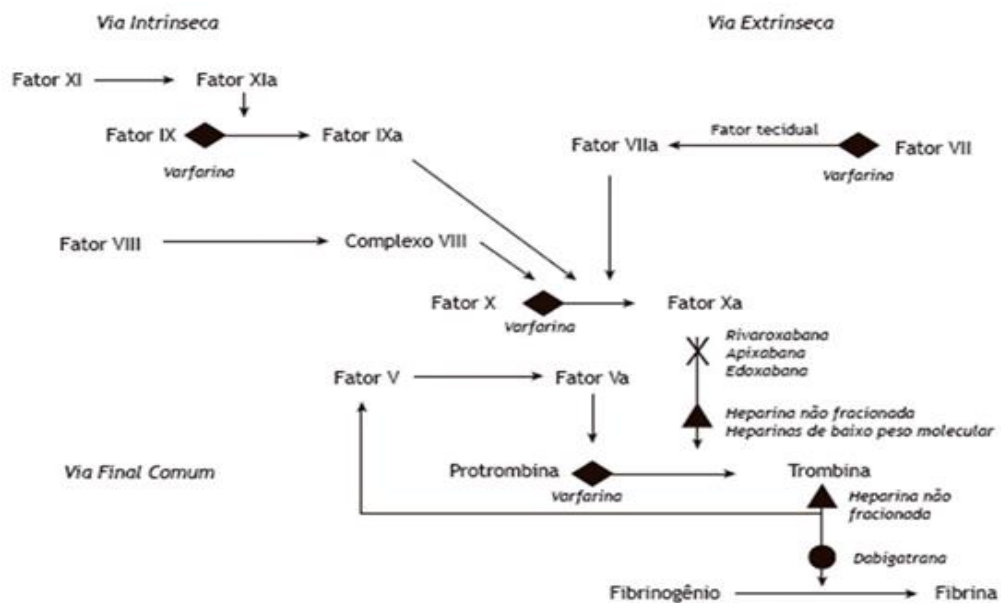


Figura 1: Cascata de anticoagulação com os locais de ação dos medicamentos anticoagulantes.

Fonte: FERNANDES et al., 2016.

Os fatores de coagulação são proteínas que atuam como enzimas e estão presentes no sangue. Chama-se cascata porque cada um dos fatores de coagulação depende da ativação de um fator anterior para ativação do seguinte. O objetivo final é a transformação do fibrinogênio em fibrina, responsável pela formação do coágulo (FERNANDES et al., 2016).

Na via intrínseca, o Fator XII é ativado quando o sangue entra em contato com uma superfície contendo cargas elétricas negativas, que podem ser colágeno, metal ou vidro, por exemplo. Por sua vez, o Fator XII ativa enzimaticamente o Fator XI e assim sucessivamente até chegar-se ao Fator X, no qual se inicia a via comum (CARLOS M.M.L., 2007; FERREIRA C. N., 2010).

Na via extrínseca, a lesão tecidual leva ao contato do sangue com tecidos extra vasculares, ativando o Fator VII, que também levará à ativação do Fator X, no qual se inicia a via comum.

Na via comum, O Fator X ativado (Fxa) ao se juntar com cálcio, fosfolipídios plaquetários e com o Fator V ativado, formam o complexo ativador da protrombina em trombina. Por fim, a principal ação da trombina é a conversão do fibrinogênio em fibrina (CARLOS M.M.L., 2007; FERREIRA C. N., 2010). YOSHIDA et al. (2011), coloca a existência de um debate sobre o sítio de ação na cascata de coagulação:

Defensores da ação na fase inicial da cascata de coagulação argumentam que as doses necessárias para inibição do processo de coagulação nesse sítio seriam menores em relação às demais fases da cascata, o que poderia, em contrapartida, implicar menor risco de sangramentos. Por outro lado, muitos pesquisadores defendem que a inibição do fator X (fase de propagação) seria um alvo estratégico para ação anticoagulante, uma vez que este fator é chave na cascata de coagulação, por ser a intersecção das fases intrínseca e extrínseca da mesma e as doses necessárias para exercer sua ação também seriam menores.

BARRIOS e ESCOBAR (2016), completa com uma perspectiva em relação aos NACOs:

Especulamos que nos próximos 5 anos os NACOs se tornarão o pilar no tratamento de FA e TEV. Para ambas as indicações, os NACOs têm um perfil favorável de segurança e eficácia. À medida que mais e mais dados de pacientes do mundo real se tornam disponíveis e comprovem os resultados dos estudos de Fase III, os NACOs serão os medicamentos de escolha para a maioria dos pacientes. A aprovação de antídotos específicos provavelmente eliminará as preocupações entre médicos e pacientes e prevemos um aumento na absorção de NACOs posteriormente. O custo mais elevado da droga em comparação com a varfarina poderia limitar a adoção dos NACOs em alguns países, embora o aumento do custo da droga seja parcialmente contrabalançado pelo custo reduzido de monitoramento.

No momento, ainda não é possível prever qual dos NACOs se tornará líder no mercado. Talvez tenhamos dabigatrana e apixabana liderando para FA, devido à eficácia superior nesta

área. A rivaroxabana e apixabana podem ser as drogas de escolha para tratamento da TEV porque não é necessária uma anticoagulação parenteral inicial; e para os pacientes com dificuldade de adesão ao tratamento, rivaroxabana e edoxabana, por serem administradas uma vez ao dia BARRIOS e ESCOBAR (2016).

3.2.1 Apixabana

O princípio ativo apixabana, nome comercial Eliquis, é vendido em forma de comprimidos com 2,5mg e 5 mg, pelas empresas Pfizer e Bristol-Meyers, e possui registro na ANVISA nº102160252. Tal como a rivaroxabana e a edoxabana, a apixabana é um inibidor direto do fator Xa que, após administração oral, atinge a concentração plasmática máxima em cerca de 3 horas e tem um tempo de meia-vida de 8 a 14 horas. A sua excreção faz-se por via renal na forma inalterada (25%) e metabolização hepática (SILVESTRE et al., 2012).

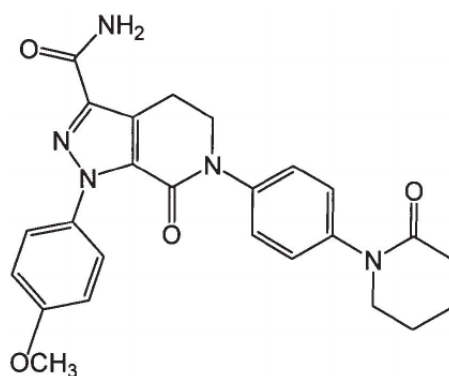


Figura 2 - Estrutura química da molécula de apixabana.

A apixabana é um inibidor potente, reversível, oral, direto e altamente seletivo e ativo no sítio de inibição do fator Xa. Não necessita da antitrombina III para a atividade antitrombótica. A apixabana inibe o fator Xa livre e ligado ao coágulo, e a atividade da protrombinase. A apixabana não tem efeitos diretos na agregação plaquetária, mas indiretamente inibe a agregação plaquetária induzida pela trombina. Ao inibir o fator Xa, a apixabana previne a geração de trombina e o desenvolvimento do trombo. Estudos pré-clínicos com apixabana em modelos animais demonstraram eficácia antitrombótica na prevenção de trombose arterial e venosa em doses que preservam a hemostasia (ANVISA, Ministério da Saúde, 2013).

A dosagem usual de apixabana para prevenção do TEV em cirurgias de artroplastia de joelho e quadril é de 2,5 mg duas vezes ao dia, por via oral. A dose inicial deve ser tomada 12

a 24 horas após a cirurgia, em pacientes submetidos à artroplastia eletiva de quadril a duração do tratamento recomendada é de 32 a 38 dias após a cirurgia e em pacientes submetidos à artroplastia eletiva de joelho, a duração do tratamento recomendada é de 10 a 14 dias após a cirurgia. A apixabana deve ser usada com cautela em pacientes com insuficiência renal grave (YOSHIDA et al., 2011; ANVISA, Ministério da Saúde, 2013).

3.2.2 Edoxabana

A edoxabana, nome comercial Lixiana, é vendida na forma de comprimidos com 15 mg, pela empresa Daiichi-Sankyo. É um inibidor do fator Xa, que atualmente é indicado para reduzir o risco de AVC ou embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial (FA) não valvar e para o tratamento e prevenção do tromboembolismo venoso (EMA, FDA e Japão) (BARRIOS e ESCOBAR, 2016). A edoxabana é aprovada apenas no Japão para a profilaxia TEV e não está aprovada para essa indicação na Europa ou nos Estados Unidos (FUJI, TAKESHI et al., 2014). A edoxabana demonstrou taxas significativamente reduzidas ou comparáveis de TEV e taxas semelhantes de eventos hemorrágicos em relação à enoxaparina (KAWAI, 2016). No Brasil, a edoxabana ainda não possui registro na ANVISA.

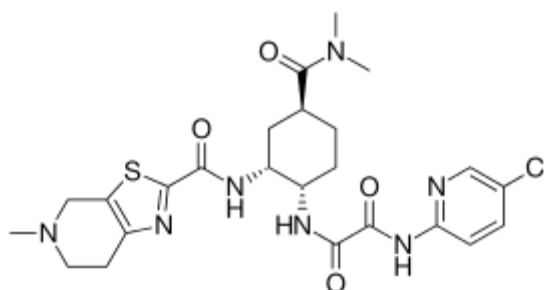


Figura 3 - Estrutura química da molécula de edoxabana.

No Japão, após ensaios clínicos que analisaram os efeitos de edoxabana na prevenção de TEV após cirurgia de ATJ ou ATQ, dentre eles o ensaio STARS E-3 (ATJ), mostraram que a edoxabana era mais efetiva do que a terapia padrão (enoxaparina), sem aumento significativo no risco de hemorragia, esses estudos apoiaram a aprovação regulatória de edoxaban 30 mg uma vez por dia para a prevenção de TEV após cirurgia ortopédica no Japão em 2011, no entanto, esta indicação não foi aprovada por outras agências reguladoras, porque a profilaxia padrão utilizada como grupo controle nesses estudos foi diferente da recomendada na Europa ou nos Estados Unidos, que é de 60mg/dia (BARRIOS e ESCOBAR, 2016).

Sua biodisponibilidade é de 62%, e tem sua absorção aumentada em 6-22% quando ingerida com alimentos, sua excreção renal é de cerca de 50% da droga, e a sua meia-vida é de 9-11 h. Há uma mínima interação medicamentosa com drogas metabolizadas e a dose recomendada é de 60 mg de edoxabano uma vez por dia após a utilização inicial de um anticoagulante parenteral durante pelo menos cinco dias. A edoxabana e o anticoagulante parenteral inicial não devem ser administrados simultaneamente (FERNANDES et al., 2016). Em função da excreção renal, é importante compreender a segurança e a dose adequada em doentes com insuficiência renal (BREKELMANS, MIDDELDORP E COPPENS, 2015).

A edoxabana surgiu como uma alternativa a uma classe cada vez maior de anticoagulantes orais seletivos e tem várias vantagens clínicas, incluindo um regime de uma vez por dia, a falta de necessidade de monitoramento terapêutico de rotina, e a ausência de interações medicamentosas (STACY et al., 2016).

Estudos demonstraram que o perfil farmacocinético da edoxabana é semelhante para voluntários saudáveis caucasianos e não caucasianos (japoneses). Além disso, o gênero não influenciou o perfil farmacocinético da edoxabana (BREKELMANS, MIDDELDORP E COPPENS, 2015).

3.2.3 Dabigatrana

A dabigatrana, o primeiro de todos os NACOs a chegar ao mercado, além de ser o único inibidor direto da trombina, demonstrou eficácia e segurança semelhantes à enoxaparina para prevenção de TEV em pacientes submetidos a artroplastia de quadril e joelho e a varfarina para o tratamento de TEV, administrada em uma dose diária fixa, com interações mínimas com drogas, dieta e doença, requer pouca monitoração laboratorial (HELLENBART et al, 2015; ANVISA, Ministério da Saúde, 2015). Seu nome comercial é Pradaxa, vendido na forma de cápsulas com 75, 110 e 150 mg, pela empresa Boehringer Ingelheim, e possui registro na ANVISA nº103670160.

Nos Estados Unidos, a dabigatrana é aprovada para prevenção de AVC em pacientes com FA não valvar e o tratamento de TEV. Em outros países, é aprovada para prevenção pós-operatória de TEV em pacientes submetidos a ATJ e ATQ, inibindo de forma competitiva, direta e reversível a trombina livre e coagulada no seu local ativo. Desta forma, impedindo a conversão de fibrinogênio em fibrina, além de inibir a agregação plaquetária induzida pela

Saúde, 2015). A dose recomendada para o tratamento de TEV com dabigatrana, após cinco dias de uso de anticoagulação parenteral ou subcutâneo, é de 150 mg a cada 12 h (FERNANDES et al., 2016).

3.2.4 Rivaroxabana

O princípio ativo rivaroxabana é um inibidor oral do fator Xa, possui nome comercial Xarelto, e é vendido na forma de comprimidos com 10, 15 e 20mg pela empresa Bayer e registro na ANVISA nº170560048. Está disponível para uso clínico para a prevenção de TEV após cirurgia eletiva de artroplastia de quadril ou joelho, prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes com FA não valvular e para tratamento de TVP e prevenção de TEV recorrente após uma TVP aguda (TURPIE et al., 2012). A inibição do fator Xa causa interrupção das vias intrínsecas e extrínsecas da cascata da coagulação, inibindo a formação e o desenvolvimento da trombina, no entanto, não inibe a trombina (fator II ativado), além de não ter efeito sobre as plaquetas (LEME E SGUIZZATTO, 2015).

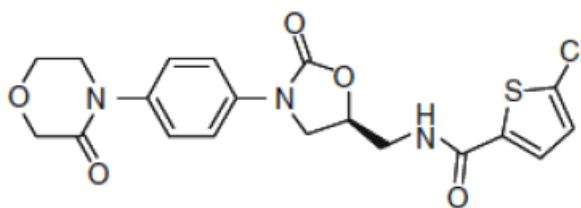


Figura 5 - Estrutura química da molécula de rivaroxabana.

A rivaroxabana tem uma biodisponibilidade oral de cerca de 80%, atinge a concentração plasmática máxima em 2 a 4 horas e tem um tempo de meia-vida de 7 a 11 horas. A sua eliminação ocorre da seguinte forma: 1/3 é excretado pelos rins na sua forma inalterada; 1/3 tem metabolização hepática a metabolitos inativos que são posteriormente eliminados por via renal; e o 1/3 restante tem metabolização hepática e excreção intestinal dos metabolitos resultantes (SILVESTRE et al., 2012). As características do paciente podem influenciar a eficácia e a segurança da terapia anticoagulante, drogas eliminadas predominantemente através dos rins podem aumentar o risco de hemorragia em pacientes com insuficiência renal (TURPIE et al., 2012).

É um inibidor oral, direto, altamente seletivo e ativo no sítio de inibição do fator X ativado, e a dose recomendada para prevenção de TEV em cirurgia ortopédica é um comprimido de 10 mg uma vez ao dia, com ou sem alimento, com a duração do tratamento dependendo do tipo de cirurgia ortopédica: após cirurgia de grande porte do quadril, os pacientes devem ser tratados por 5 semanas; após cirurgia de grande porte do joelho, os pacientes devem ser tratados por 2 semanas, devendo a dose inicial ser tomada 6 a 10 horas após a cirurgia, contanto que tenha sido estabelecida a hemostasia (ANVISA, Ministério da Saúde, 2013).

Segundo MARQUES (2013), a rivaroxabana traz a possibilidade de uma monoterapia anticoagulante oral para profilaxia e tratamento do TEV, com poucas interações medicamentosas e alimentares, sem necessidade de monitorização laboratorial regular, e com resultados não inferiores aos esquemas profiláticos e terapêuticos já estabelecidos.

3.2.5 Enoxaparina

O medicamento é uma heparina, porém alterada para possuir um baixo peso molecular. No Brasil existem 5 marcas disponíveis: Clexane; Endocris; Enoxalow; Versa e Cutenox. Inibe a trombose por inibir a formação e a atividade do fator Xa, o que leva a um aumento da antitrombina III, diminuindo a formação de trombina (Figura 6).

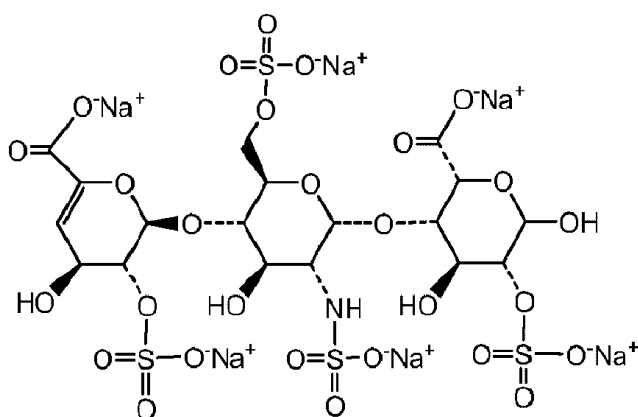


Figura 6 – Estrutura química da molécula de enoxaparina.

A enoxaparina está dentre os medicamentos indicados para prevenção do TEV em pacientes submetidos à cirurgia de ATQ e ATJ (MINISTÉRIO DA SAÚDE, CONITEC, 2017). A dosagem usual é de 40mg/dia, aplicada uma vez ao dia por via subcutânea, iniciada 12 horas antes da cirurgia, ou de 30 mg, duas vezes ao dia, iniciada 12 a 24 horas após a cirurgia. O tratamento com CLEXANE é geralmente prescrito por um período médio de 7 a 10 dias.

4 METODOLOGIA

4.1 Estratégia de busca

As palavras-chave, em português: apixabana, dabigatrana, edoxabana, rivaroxabana, tromboembolismo venoso, artroplastia de quadril, artroplastia de joelho, foram utilizadas no DeCS da Biblioteca Virtual em Saúde, assim como as palavras-chave em inglês: Apixaban. Rivaroxaban. Dabigatran. Edoxaban. Venous Thromboembolism. Arthroplasty, Replacement, Knee. Arthroplasty, Replacement, Hip foram utilizadas no MeSH da Pubmed, para obter os descritores em saúde.

Para estruturar a metodologia para formular a pergunta norteadora, que permitiu encontrar a resposta apropriada ao objetivo proposto, utilizaram-se na primeira etapa da busca por informações os preceitos da metodologia PICO (P = paciente/problema, I = intervenção, C = comparador e O = *outcome* (desfechos), conforme demonstra o quadro 1.

Quadro 1 - Eixos norteadores para elaboração da pergunta PICO

População	Pacientes adultos submetidos a cirurgia eletiva de artroplastia de joelho ou artroplastia de quadril
Intervenção	NACOs (apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana)
Comparação	Enoxaparina
Desfechos (outcomes)	01= Embolia pulmonar; 02= Trombose venosa profunda sintomática; 03 = Trombose venosa profunda assintomática; 04 = Sangramento maior; 05 = Sangramento menor clinicamente relevante

Na literatura, buscamos estudos comparando o uso de apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana com enoxaparina, na prevenção de tromboembolismo venoso venoso (TEV) em pacientes adultos submetidos a cirurgia de artroplastia de joelho ou de quadril por meio de uma estratégia de busca predefinida. Os seguintes bancos de dados foram utilizados: MEDLINE (via Pubmed) (www.pubmed.gov), Center for Reviews and Dissemination (CRD) (<http://www.crd.york.ac.uk/> CRDWeb /), LILACS (<http://lilacs.bvsalud.org/>) e Biblioteca COCHRANE (<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search>).

Em adição, também foi avaliada a literatura cinza, através de bancos de tese, materiais de congressos, como anais, documentação de fabricantes de tecnologia, entre outros materiais não encontrados nas fontes indexadas.

Tabela 3 – Estratégias de pesquisa e resultados obtidos de acordo com os bancos de dados usados.

Base de dados	Estratégia	Número de estudos
Pubmed	((((("apixaban" [Supplementary Concept] OR BMS 562247 OR BMS562247 OR BMS-562247)) AND ("edoxaban" [Supplementary Concept] OR ethanediamide, N1-(5-chloro-2-pyridinyl)-N2-((1S,2R,4S)-4-((dimethylamino)carbonyl)-2-(((4,5,6,7-tetrahydro-5-methylthiazolo(5,4-C)pyridin-2-yl)carbonyl)amino)cyclohexyl)- OR N-(5-chloropyridin-2-yl)-N'-((1S,2R,4S)-4-(N,N-dimethylcarbamoyl)-2-(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro(1,3)thiazolo(5,4-c)pyridine-2-carboxamido)cyclohexyl)oxamide OR N-(5-chloropyridin-2-yl)-N'-((1S,2R,4S)-4-(N,N-dimethylcarbamoyl)-2-(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo(5,4-c)pyridine-2-carboxamido)cyclohexyl)ethanediamide p-toluenesulfonate monohydrate OR DU-176b OR DU-176)) AND ("Dabigatran"[Mesh] OR N-((2-(((4-(aminoiminomethyl)phenyl)amino)methyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)carbonyl)-N-2-pyridinyl-beta-alanine OR BIBR 1048 OR Pradaxa OR Dabigatran Etexilate OR Etexilate, Dabigatran OR Etexilate Mesylate, Dabigatran OR Mesylate, Dabigatran Etexilate)) AND ("Rivaroxaban"[Mesh] OR 5-chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-(4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl)-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)thiophene-2-carboxamide OR Xarelto OR BAY 59-7939 OR BAY 59 7939 OR BAY 597939)) AND "Venous Thromboembolism"[Mesh]) AND ("Arthroplasty, Replacement, Knee"[Mesh] OR Arthroplasties, Replacement, Knee Arthroplasty, Knee Replacement Knee Replacement Arthroplasties Arthroplasties, Replacement, Knee Arthroplasty, Knee Replacement Knee Replacement Arthroplasties Arthroplasties, Replacement, Knee Arthroplasty, Knee Replacement Knee Replacement Arthroplasties Knee Replacement Arthroplasty Replacement Arthroplasties, Knee OR Knee Arthroplasty, Total OR Arthroplasty, Total Knee OR Total Knee Arthroplasty OR Replacement, Total Knee OR Total Knee Replacement OR Knee Replacement, Total OR Knee Arthroplasty OR Arthroplasty, Knee OR Arthroplasties, Knee Replacement OR Replacement Arthroplasty, Knee OR Arthroplasty, Replacement, Partial Knee OR Unicompartmental Knee Arthroplasty OR Arthroplasty, Unicompartmental Knee OR Knee Arthroplasty, Unicompartmental OR Unicondylar Knee Arthroplasty OR Arthroplasty, Unicondylar Knee OR Knee Arthroplasty, Unicondylar OR Partial Knee Arthroplasty OR Arthroplasty, Partial Knee OR Knee Arthroplasty, Partial OR Unicondylar Knee Replacement OR Knee Replacement, Unicondylar OR Partial Knee Replacement OR Knee Replacement, Partial OR Unicompartmental Knee Replacement OR Knee Replacement, Unicompartmental)) AND ("Arthroplasty,	09

	Replacement, Hip"[Mesh] OR Arthroplasties, Replacement, Hip OR Arthroplasty, Hip Replacement OR Hip Prosthesis Implantation OR Hip Prosthesis Implantations OR Implantation, Hip Prosthesis OR Implantations, Hip Prosthesis OR Prosthesis Implantation, Hip OR Prosthesis Implantations, Hip OR Hip Replacement Arthroplasty OR Replacement Arthroplasties, Hip OR Replacement Arthroplasty, Hip OR Arthroplasties, Hip Replacement OR Hip Replacement Arthroplasties OR Hip Replacement, Total OR Replacement, Total Hip OR Hip Replacements, Total OR Replacements, Total Hip OR Total Hip Replacements OR Total Hip Replacement)	
CRD	Apixaban or Rivaroxaban or Edoxaban or Dabigatran and Thromboembolism, Venous and Arthroplasties, Replacement, Knee and Arthroplasties, Replacement, Hip	0
LILACS	(tw:(apixaban)) AND (tw:(edoxaban)) AND (tw:(dabigatran)) AND (tw:(rivaroxaban)) AND (tw:(thromboembolism, venous)) AND (tw:(arthroplasties, replacement, knee)) AND (tw:(arthroplasties, replacement, hip)) AND (instance:"regional")	04
The Cochrane Library	Apixaban or Rivaroxaban or Edoxaban or Dabigatran and Thromboembolism, Venous and Arthroplasties, Replacement, Knee and Arthroplasties, Replacement, Hip	52
TOTAL		65

4.2 Critério de elegibilidade

4.2.1 Critérios de inclusão

Foram inclusos no estudo os seguintes itens:

- 1) Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise), bem como ensaios clínicos randomizados não cobertos por análises sistemáticas;
- 2) População: pacientes adultos submetidos a cirurgia eletiva de artroplastia de joelho ou quadril usando anticoagulante para prevenir tromboembolismo venoso (TEV);
- 3) Estudos cujo desenho de avaliação incluía apixabana, edoxabana, dabigatrana e rivaroxabana no grupo de intervenção e a enoxaparina no grupo comparador;

- 4) Avaliado como resultado, segurança e eficácia terapêutica, incluindo um ou mais parâmetros, tais como EP, TVP sintomática, TVP assintomática, sangramento maior e sangramento não maior clinicamente relevante.

As pesquisas consideraram publicações nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa. Quando mesma pesquisa foi publicada duas ou mais vezes, foi priorizado aquele com maior tamanho de amostra ou mais detalhes.

4.2.2 Critérios de exclusão

O objetivo primário na análise da efetividade dos NACOs foi associado à prevenção do tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes adultos submetidos a cirurgia eletiva de artroplastia de joelho ou quadril. Foram excluídos:

- 1) Estudos comparativos não randomizados ou revisões narrativas;
- 2) Estudos publicados em outras línguas que não o inglês, espanhol e português;
- 3) Uso de NACOs combinados com outras alternativas terapêuticas no grupo de controle;
- 4) Dados incompletos;
- 5) Estudos que não avaliaram os resultados do efeito de EP, TVP sintomática, TVP assintomática, sangramento maior ou sangramento não maior clinicamente relevante.

4.3 Seleção de estudos e extração de dados

Cada estudo, recuperado em bases de dados e potencialmente elegíveis, foi selecionado e revisado por dois pesquisadores independentes e suas incongruências resolvidas por consenso, quando não houve consenso, a avaliação de um terceiro pesquisador foi solicitada. Foram revistos os resumos de artigos selecionados em cada um dos múltiplos levantamentos e aqueles que preencheram os critérios de inclusão foram registrados. Estudos duplicados ou aqueles que relataram os resultados da mesma população, apenas os últimos resultados publicados foram utilizados.

4.3.1 Síntese de dados e análise estatística

Usando o método Mantel-Haenszel com um modelo de efeito fixo, os resultados avaliados foram quantificados de forma quantitativa para estimar a Razão de Odds (OR) como uma medida do efeito do tratamento das variáveis dicotômicas. Para todos os resultados avaliados, o OR foi calculado com um intervalo de confiança de 95% (IC). Para a meta-análise, o efeito da heterogeneidade dos resultados entre os estudos agrupados foi avaliado pelo grau de inconsistência (I^2), confirmando a heterogeneidade significativa pelo teste Cochran Q, valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. A análise estatística dos dados e a geração de gráficos de floresta ao agrupar as *odds ratio* (ORs) dos desfechos avaliados foi realizada usando o Review Manager 5.3 (RevMan).

4.3.2 Tipos de intervenções (Intervenção e Comparador)

As intervenções que serão avaliadas incluem o uso da apixabana, dabigatrana, edoxabana ou rivaroxabana (NACOs) na prevenção do tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes adultos submetidos à cirurgia eletiva de artroplastia de joelho ou quadril. No presente estudo os NACOs serão a intervenção e a enoxaparina será o comparador.

4.3.3 Pergunta de pesquisa

Para avaliar a efetividade e a segurança do tratamento dos NACOs em comparação com outros medicamentos foi formulada a questão orientadora, através da metodologia PICO.

No acrônimo PICO cada letra representa um componente da questão, de acordo com os seguintes conceitos: P – população: especifica qual será a população incluída nos estudos, bem como sua situação clínica; I – intervenção: define qual será a intervenção a ser investigada; C – controle: para cada intervenção deve-se estabelecer um comparador ou controle definido; O – desfecho: proveniente da palavra em inglês “outcome”, define-se qual(is) será(ão) o(s) desfecho(s) investigado(s) (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Assim, o acrônimo PICO resultou na seguinte pergunta: O uso dos NACOs é efetivo e seguro na prevenção do tromboembolismo venoso em pacientes adultos submetidos a cirurgia eletiva de artroplastia de joelho ou do quadril, quando comparada ao uso da enoxaparina?

4.3.4 Tipos de desfechos (*outcomes*)

O desfecho primário sobre a análise de efetividade e segurança do uso dos NACOs será associada a prevenção do tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes adultos submetidos à cirurgia eletiva de artroplastia de joelho ou quadril.

Os seguintes estudos, elencados por droga de intervenção, foram incluídos neste trabalho:

a) Apixabana:

- ADVANCE 1 (Fase III), total de 3.195 pacientes: 1.599 receberam 2.5mg de apixabana duas vezes ao dia e 1.595 receberam 30mg de enoxaparina duas vezes ao dia. A profilaxia durou em média 12 dias (MAHAN, 2012).
- ADVANCE 2 (Fase III), total de 3.057 pacientes: 1.528 receberam apixabana 2,5mg duas vezes ao dia e 1.529 receberam 40mg de enoxaparina uma vez ao dia. A profilaxia durou em média 12 dias (MAHAN, 2012).
- ADVANCE 3 (Fase III), total de 5.407 pacientes: 2.708 receberam 2,5mg de apixabana duas vezes ao dia e 2.699 receberam 40mg de enoxaparina uma vez ao dia. A profilaxia durou em média 35 dias (FORSTER, 2016).

b) Dabigatrana:

- RE-NOVATE (Fase III), total de 3.494 pacientes: 1.174 receberam 150 mg e 1.157 receberam 220mg de dabigatrana uma vez ao dia, 1.162 receberam 40mg de enoxaparina uma vez ao dia. A profilaxia durou em média 33 dias (FORSTER, 2016).
- RE-NOVATE II (Fase III), total de 2.055 pacientes: 1.036 receberam 220mg de dabigatrana uma vez ao dia e 1.019 receberam 40mg de enoxaparina uma vez ao dia. A profilaxia durou em média 32 dias (FORSTER, 2016).
- RE-MODEL (Fase III), total de 2.101 pacientes: 708 receberam 150 mg e 694 receberam 220mg de dabigatrana uma vez ao dia, 699 receberam 40mg de enoxaparina uma vez ao dia. A profilaxia durou em média 8 dias (SALAZAR, 2011).

- RE-MOBILIZE (Fase III), total de 2.615 pacientes: 877 receberam 150 mg e 862 receberam 220mg de dabigatrana uma vez ao dia, 876 receberam 30mg de enoxaparina duas vezes ao dia. A profilaxia durou em média 13 dias (SALAZAR, 2011).

- BISTRÔ II (Fase II), total de 1.949 pacientes: 389 receberam 50mg, 390 receberam 150mg, 393 receberam 225mg e 385 receberam 300mg de dabigatrana uma vez ao dia, 392 receberam 40mg de enoxaparina uma vez ao dia. A profilaxia durou em média 8 dias (SALAZAR, 2011).

c) Edoxabana:

- STARS E-3 (Fase III), total de 716 pacientes: 360 receberam 30mg de edoxabana e 356 receberam 20mg de enoxaparina duas vezes ao dia. A profilaxia durou em média 12 dias (FUJI, TAKESHI ET AL., 2014).

d) Rivaroxabana:

- RECORD 1 (Fase III), total de 4.541 pacientes: 2.266 receberam 10mg de rivaroxabana uma vez ao dia e 2.275 receberam 40mg de enoxaparina uma vez ao dia. A profilaxia durou em média 35 dias (FORSTER, 2016).

- RECORD 2 (Fase III), total de 2.509 pacientes: 1.252 receberam 10mg de rivaroxabana uma vez ao dia e 1.257 receberam 40mg de enoxaparina uma vez ao dia. A profilaxia durou em média 35 dias para o grupo intervenção e 12 dias para o grupo controle (MAHAN, 2012).

- RECORD 3 (Fase III), total de 2.531 pacientes: 1.254 receberam 10mg de rivaroxabana uma vez ao dia e 1.277 receberam 10mg de enoxaparina uma vez ao dia. A profilaxia durou em média 12 dias (MAHAN, 2012).

- RECORD 4 (Fase III), total de 3.148 pacientes: 1.584 receberam 10mg de rivaroxabana uma vez ao dia e 1.564 receberam 30mg de duas vezes ao dia. A profilaxia durou em média 12 dias (MAHAN, 2012).

Os seguintes desfechos serão avaliados: 01= Embolia pulmonar; 02= Trombose venosa profunda sintomática; 03 = Trombose venosa profunda assintomática; 04 = Sangramento maior; 05 = Sangramento menor clinicamente relevante (Tabela 4).

Tabela 4 - Resumo da relação de resultados avaliados nos estudos incluídos na análise.

DESFECHO 1: Embolia pulmonar				
Autor	Desenho do estudo	População	Intervenção	Comparação
Forster R, Stewart M., 2016	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego	Total: 5.407 ADVANCE 3 Apixabana 2,5mg: 2.708 Enoxaparina: 2.699	3 (3/2708)	5 (5/2699)
		Total: 4.541 RECORD 1 Rivaroxabana 10mg: 2.266 Enoxaparina: 2.275	4 (4/1595)	1 (1/1558)
		Total: 2055 RE-NOVATE II Dabigatrana 220mg: 1036 Enoxaparin: 1019	1 (1/792)	2 (2/992)
		Total: 3.494 RE-NOVATE Dabigatrana 150mg: 1174 Dabigatrana 220mg: 1157 Enoxaparina: 1162	(150mg) -1 (1/1156) / (220mg) – 5 (5/1137)	3 (3/1142)
Salazar CA, Malaga G, Malasquez G., 2011	Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, triplo cego	Total: 2.615 RE-MOBILIZE Dabigatrana (150mg): 877 Dabigatrana (220mg): 862 Enoxaparina: 876	(150mg) – 1 (1/877) / (220mg) – 4 (4/862)	4 (4/876)
		Total: 2.101 RE-MODEL Dabigatrana 150mg: 708 Dabigatrana 220mg: 694 Enoxaparina: 699	(150mg) – 1 (1/696) / (220mg) – 0 (0/675)	1 (1/685)
Mahan CE, Kaatz S., 2012	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico duplo-cego	Total: 2.509 RECORD 2 Rivaroxabana 10mg: 1.252 Enoxaparina: 1.257	1 (1/864)	4 (4/869)
		Total: 2.531 RECORD 3 Rivaroxabana 10mg: 1.254 Enoxaparina: 1.277	0 (0 de 824)	4 (4/878)
		Total: 3.148 RECORD 4 Rivaroxabana: 1.584 Enoxaparina: 1.564	4 (4/1526)	8 (8/1508)
	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, estudo fase III	Total: 3.195 ADVANCE 1 Apixabana 2,5mg: 1.599 Enoxaparina: 1.596	16 (16/1599)	7 (7/1596)
		Total: 3.057 ADVANCE 2 Apixabana 2,5mg: 1.528 Enoxaparina: 1529	4 (4/1528)	0 (0/1529)
DESFECHO 2: Trombose venosa profunda sintomática				
Autor	Desenho do estudo	População	Intervenção	Comparação
Forster R, Stewart M., 2016	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego	Total: 5.407 ADVANCE 3 Apixabana 2,5mg: 2.708 Enoxaparina: 2.699	1 (1/2708)	5 (5/2699)

		Total: 2055 RE-NOVATE II Dabigatrana 220mg: 1036 Enoxaparina: 1019	0 (0/792)	4 (4/992)
		Total: 3.494 RE-NOVATE Dabigatrana 150mg: 1174 Dabigatrana 220mg: 1157 Enoxaparina: 1162	(150mg) – 9 (9/1156) / (220mg) – 6 (6/1137)	1 (1/1142)
Salazar CA, Malaga G, Malasquez G., 2011	Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, triplo cego	Total: 2.615 RE-MOBILIZE Dabigatrana (150mg): 877 Dabigatrana (220mg): 862 Enoxaparina: 876	(150mg) – 3 (3/877) / (220mg) – 7 (7/862)	2 (2/876)
		Total: 2.101 RE-MODEL Dabigatrana 150mg: 708 Dabigatrana 220mg: 694 Enoxaparina: 699	(150mg) – 3 (3/696) / (220mg) – 1 (1/675)	8 (8/685)
Mahan CE, Kaatz S., 2012	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico duplo- cego	Total: 3.148 RECORD 4 Rivaroxabana: 1.584 Enoxaparina: 1.564	6 (6/965)	10 (10/959)
	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, estudo fase III	Total: 3.195 ADVANCE 1 Apixabana: 1.599 Enoxaparina: 1.596	3 (3/1599)	7 (7/1596)
Fuji, Takeshi et al., 2014	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, estudo fase III	Total: 716 STARS E-3 Edoxabana: 360 Enoxaparina: 356	4 (4/299)	1 (1/295)
DESFECHO 3: Trombose venosa profunda assintomática				
Autor	Desenho do estudo	População	Intervenção	Comparação
Forster R, Stewart M., 2016	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego	Total: 3.494 RE-NOVATE Dabigatrana 150mg: 1174 Dabigatrana 220mg: 1157 Enoxaparina: 1162	(150mg) – 63 (63/871) / (220mg) – 40 (40/874)	56 56/894)
Mahan CE, Kaatz S., 2012	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico duplo- cego	Total: 3.148 RECORD 4 Rivaroxabana: 1.584 Enoxaparina: 1.564	55 (55/965)	76 (76/959)
Fuji, Takeshi et al., 2014	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, estudo fase III	Total: 716 STARS E-3 Edoxabana: 360 Enoxaparina: 356	18 (18/299)	40 (40/295)
DESFECHO 4: Sangramento maior				
Autor	Desenho do estudo	População	Intervenção	Comparação
Forster R, Stewart M., 2016	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego	Total: 5.407 ADVANCE 3 Apixabana: 2.708 Enoxaparina: 2.699	22 (22/2673)	18 (18/2659)
		Total: 4.541 RECORD 1 Rivaroxabana: 2.266 Enoxaparina: 2.275	6 6/2209)	2 (2/2224)

		Total: 2055 RE-NOVATE II Dabigatrana 220mg : 1036 Enoxaparina: 1019	14 (14/792)	9 (9/992)
		Total: 3.494 RE-NOVATE Dabigatrana 150mg: 1174 Dabigatrana 220mg: 1157 Enoxaparina: 1162	(150mg) - 15 (15/1163) / (220mg) – 23 (23/1146)	18 (18/1154)
Salazar CA, Malaga G, Malasquez G., 2011	Ensaio clínico multicentrico, randomizado, triplo- cego	Total: 1.949 BISTRO II Dabigatrana 50mg: 389 Dabigatrana 150mg: 390 Dabigatrana 225mg: 393 Dabigatrana 300mg: 385 Enoxaparina: 392	(50mg) – 1 (1/389) / (150mg) – 16 (16/390) / (225mg) – 15 (15/393) / (300mg) – 18 (18/385)	8 (8/392)
		Total: 2.615 RE-MOBILIZE Dabigatrana (150mg): 877 Dabigatrana (220mg): 862 Enoxaparina: 876	(150mg) – 5 (5/871) / (220mg) – 5 (5/857)	12 (12/868)
		Total: 2.101 RE-MODEL Dabigatrana 150mg: 708 Dabigatrana 220mg: 694 Enoxaparina: 699	(150mg) – 9 (9/703) / (220mg) – 10 (10/679)	9 (6/694)
Mahan CE, Kaatz S., 2012	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico duplo- cego	Total: 2.509 RECORD 2 Rivaroxabana: 1.252 Enoxaparina: 1.257	1 (1/1228)	1 (1/1229)
		Total: 2.531 RECORD 3 Rivaroxabana: 1.254 Enoxaparina: 1.277	7 (7/1220)	6 (6/1239)
		Total: 3.148 RECORD 4 Rivaroxabana: 1.584 Enoxaparina: 1.564	10 (10/1526)	4 (4/1508)
	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, estudo fase III	Total: 3.195 ADVANCE 1 Apixabana: 1.599 Enoxaparina: 1.596	11 (11/1596)	22 (22/1588)
		Total: 3.057 ADVANCE 2 Apixabana: 1.528 Enoxaparina: 1529	9 (9/1501)	14 (14/1508)
Fuji, Takeshi et al., 2014	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, estudo fase III	Total: 716 STARS E-3 Edoxabana: 360 Enoxaparina: 356	4 (4/354)	1 (1/349)
DESFECHO 5: Sangramento menor clinicamente relevante				
Autor	Desenho do estudo	População	Intervenção	Comparação
Forster R, Stewart M., 2016	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego	Total: 5.407 ADVANCE 3 Apixabana: 2.708 Enoxaparina: 2.699	129 (129/2673)	134 (134/2659)
		Total: 2055 RE-NOVATE II Dabigatrana: 1036 Enoxaparina: 1019	23 (23/792)	20 (20/992)

		Total: 3.494 RE-NOVATE Dabigatrana 150mg: 1174 Dabigatrana 220mg: 1157 Enoxaparina: 1162	(150mg) – 55 (55/1163) / (220mg) – 48 (48/1146)	40 (40/1154)
		Total: 4.541 RECORD 1 Rivaroxabana: 2.266 Enoxaparina: 2.275	70 (70/2209)	56 (56/2224)
Salazar CA, Malaga G, Malasquez G., 2011	Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, triplo cego	Total: 1.949 BISTRO II Dabigatrana 50mg: 389 Dabigatrana 150mg: 390 Dabigatrana 225mg: 393 Dabigatrana 300mg: 385 Enoxaparina: 392	(50mg) - 9 (9/389) / (150mg) – 16 (16/390) / (225mg) – 20 (20/393) / (300mg) – 19 (19/385)	10 (10/392)
		Total: 2.615 RE-MOBILIZE Dabigatrana (150mg): 877 Dabigatrana (220mg): 862 Enoxaparina: 876	(150mg) – 22 (22/871) / (220mg) – 23 (23/857)	21 (21/868)
		Total: 2.101 RE-MODEL Dabigatrana 150mg: 708 Dabigatrana 220mg: 694 Enoxaparina: 699	(150mg) – 48 (48/703) / (220mg) – 40 (40/679)	37 (37/694)
Mahan CE, Kaatz S., 2012	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico duplo- cego	Total: 2.509 RECORD 2 Rivaroxabana: 1.252 Enoxaparina: 1.257	40 (40/1228)	33 (33/1229)
		Total: 2.531 RECORD 3 Rivaroxabana: 1.254 Enoxaparina: 1.277	33 (33/1220)	28 (28/1239)
		Total: 3.148 RECORD 4 Rivaroxabana: 1.584 Enoxaparina: 1.564	46 (46/1526)	34 (34/1508)
	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego	Total: 3.195 ADVANCE 1 Apixabana: 1.599 Enoxaparina: 1.596	46 (46/1596)	68 (68/1588)
		Total: 3.057 ADVANCE 2 Apixabana: 1.528 Enoxaparina: 1529	53 (53/1501)	72 (72/1508)
Fuji, Takeshi et al., 2014	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, estudo fase III	Total: 716 STARS E-3 Edoxabana: 360 Enoxaparina: 356	18 (18/354)	12 (12/349)

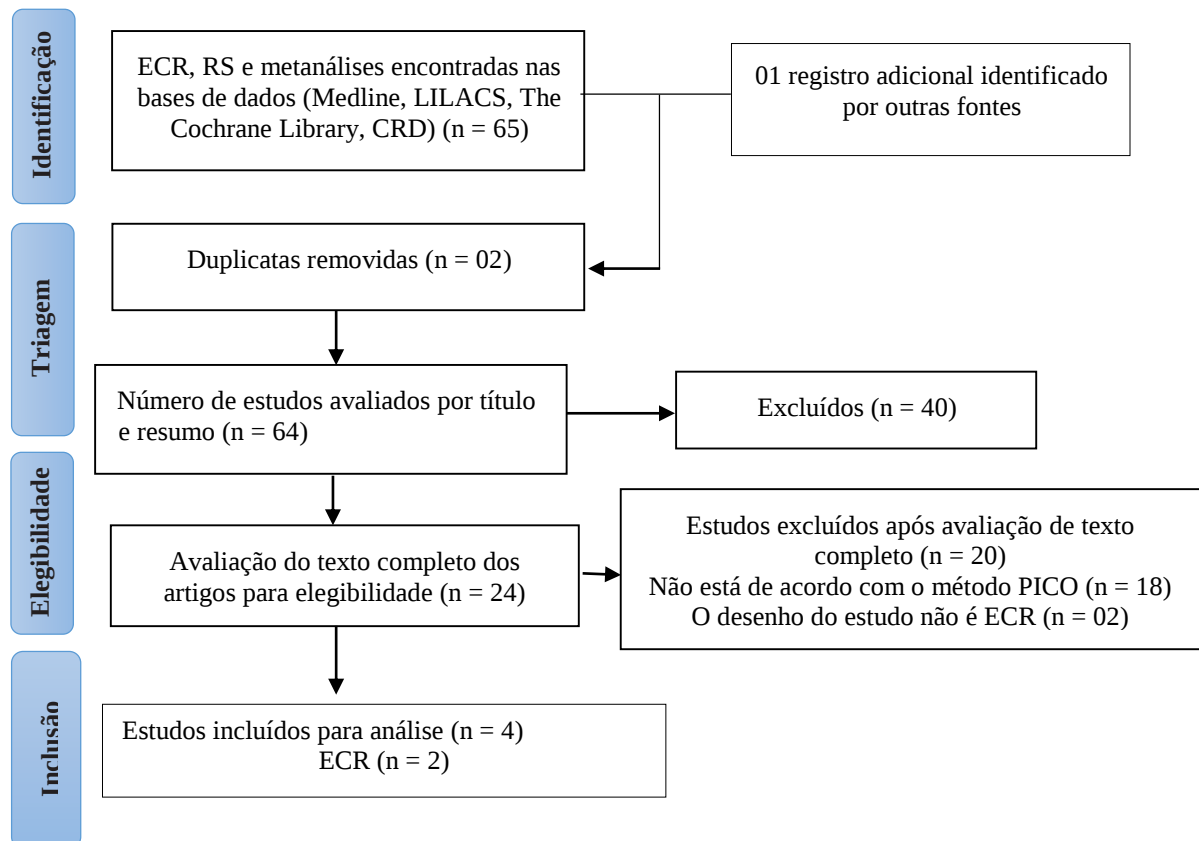
Nota. Desfechos: 01= PE; 02= TVP sintomática; 03 = TVP assintomática; 04 = Sangramento maior; 05 = Sangramento menor clinicamente relevante.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Resultados da seleção de estudos

O processo de seleção dos estudos está apresentado na Figura 7. Um total de 65 artigos foi encontrado através da pesquisa realizada nos bancos de dados mencionados na metodologia. Entre os artigos encontrados, dois foram excluídos por serem duplicatas. Em seguida, realizando uma seleção prévia verificando duas vezes a leitura do título e resumo, onde 40 deles foram excluídos porque não eram relevantes para o objetivo proposto, resultando em 24 artigos potencialmente elegíveis para leitura completa. Depois de completar a leitura completa dos artigos selecionados, 18 foram excluídos porque não atendiam aos critérios de PICO e dois porque não eram ECR. Finalmente, foram utilizados quatro ensaios clínicos que compararam os resultados de eficácia e segurança dos NACOs em comparação com a enoxaparina na prevenção do tromboembolismo venoso em pacientes submetidos à cirurgia eletiva de artroplastia do joelho e quadril.

Figura 7– Fluxograma da seleção de estudos



5.2 Avaliação do risco de viés e qualidade metodológica dos estudos

Para avaliar o risco de viés e qualidade metodológica dos estudos utilizamos a ferramenta AMSTAR (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*) (SHEA et al., 2009). O rigor metodológico variou entre o valor acima da pontuação = 08/11 e a pontuação alta = 11/11 (Tabela 5). A análise da qualidade metodológica mostrou que há variações no rigor com que as revisões sistemáticas foram conduzidas (Tabela 6).

Tabela 5 - Avaliação da qualidade metodológica para cada um dos estudos incluídos.

Autor	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Pontuação
Forster R, Stewart M., 2016	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	11/11
Salazar CA, Malaga G, Malasquez G., 2011	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	11/11
Mahan CE, Kaatz S., 2012	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	8/11
Fuji, Takeshi et al., 2014	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	9/11

1 = Um projeto anterior foi fornecido?

2 = A seleção de estudos e extração de dados foi realizada por dois revisores independentes?

3 = Foi realizada uma pesquisa bibliográfica abrangente?

4 = O status da publicação foi utilizado como critério de inclusão?

5 = Uma lista de estudos (incluídos e excluídos) foi fornecida?

6 = As características dos estudos incluídos foram fornecidas?

7 = A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?

8 = A qualidade científica dos estudos incluídos foi adequadamente utilizada na formulação das conclusões?

9 = Os métodos usados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?

10 = A probabilidade de viés de publicação foi avaliada?

11 = O conflito de interesses foi informado?

Avaliamos o risco de viés sobre os resultados encontrados nos estudos selecionados usando a ferramenta colaborativa Cochrane para avaliar o risco de tendência de ensaios clínicos randomizados. A avaliação de qualidade dos estudos foi realizada por dois pesquisadores independentes, sendo os desentendimentos de interpretação resolvidos por consenso (Tabela 6).

Tabela 6 - Avaliação do risco de viés pela ferramenta Cochrane dos estudos incluídos na análise.

Domínio	Forster R, Stewart M., 2016		Salazar CA, Malaga G, Malasquez G., 2011		Mahan CE, Kaatz S., 2012		Fuji, Takeshi et al., 2014
Geração de sequência aleatória	ADVANCE 3 RECORD 1 RE-NOVATE II RE-NOVATE	   	BISTRO II RE-MOBILIZE RE-MODEL	  	RECORD (2, 3, 4) ADVANCE(1, 2)	 	STARS E-3 
Ocultação de alocação	ADVANCE 3 RECORD 1 Trial RE-NOVATE II Trial RE-NOVATE Trial	   	BISTRO II RE-MOBILIZE RE-MODEL	  	RECORD (2, 3, 4) ADVANCE(1, 2)	 	STARS E-3 
Cegamento dos participantes e profissionais	ADVANCE 3 RECORD 1 Trial RE-NOVATE II Trial RE-NOVATE Trial	   	BISTRO II RE-MOBILIZE RE-MODEL	  	RECORD (2, 3, 4) ADVANCE(1, 2)	 	STARS E-3 
Cegamento dos avaliadores de desfecho	ADVANCE 3 RECORD 1 Trial RE-NOVATE II Trial RE-NOVATE Trial	   	BISTRO II RE-MOBILIZE RE-MODEL	  	RECORD (2, 3, 4) ADVANCE(1, 2)	 	STARS E-3 
Desfechos incompletos	ADVANCE 3 RECORD 1 Trial RE-NOVATE II Trial RE-NOVATE Trial	   	BISTRO II RE-MOBILIZE RE-MODEL	  	RECORD (2, 3, 4) ADVANCE(1, 2)	 	STARS E-3 
Relato de desfecho seletivo	ADVANCE 3	 	BISTRO II RE-MOBILIZE	 	RECORD (2, 3, 4) ADVANCE(1, 2)	 	STARS E-3 

	RECORD 1 Trial RE-NOVATE II Trial RE-NOVATE Trial	 	RE-MODEL				
Outras fontes de viés	ADVANCE 3 RECORD 1 Trial RE-NOVATE II Trial RE-NOVATE Trial	   	BISTRO II RE-MOBILIZE RE-MODEL	  	RECORD (2, 3, 4) ADVANCE(1, 2)	 	STARS E-3 

 = Alto risco de viés  = Baixo risco de viés  = Risco de viés incerto

FORSTER (2016) avaliou quatro estudos relatou riscos de viés, devido a existência de empresas farmacêuticas como órgãos de financiamento, envolvidas no desenho, coleta de dados e análise dos estudos, o que poderia levar a um conflito de interesse nos estudos ADVANCE 3; RECORD 1; RECORD 2 e RE-NOVATE II. FUJI, TAKESHI et al. (2014) divulgam o conflito de interesse em seu texto, no qual declaram que os autores do texto são consultores ou funcionários da empresa fabricante do medicamento Lixiana, a empresa Daiichi-Sankyo.

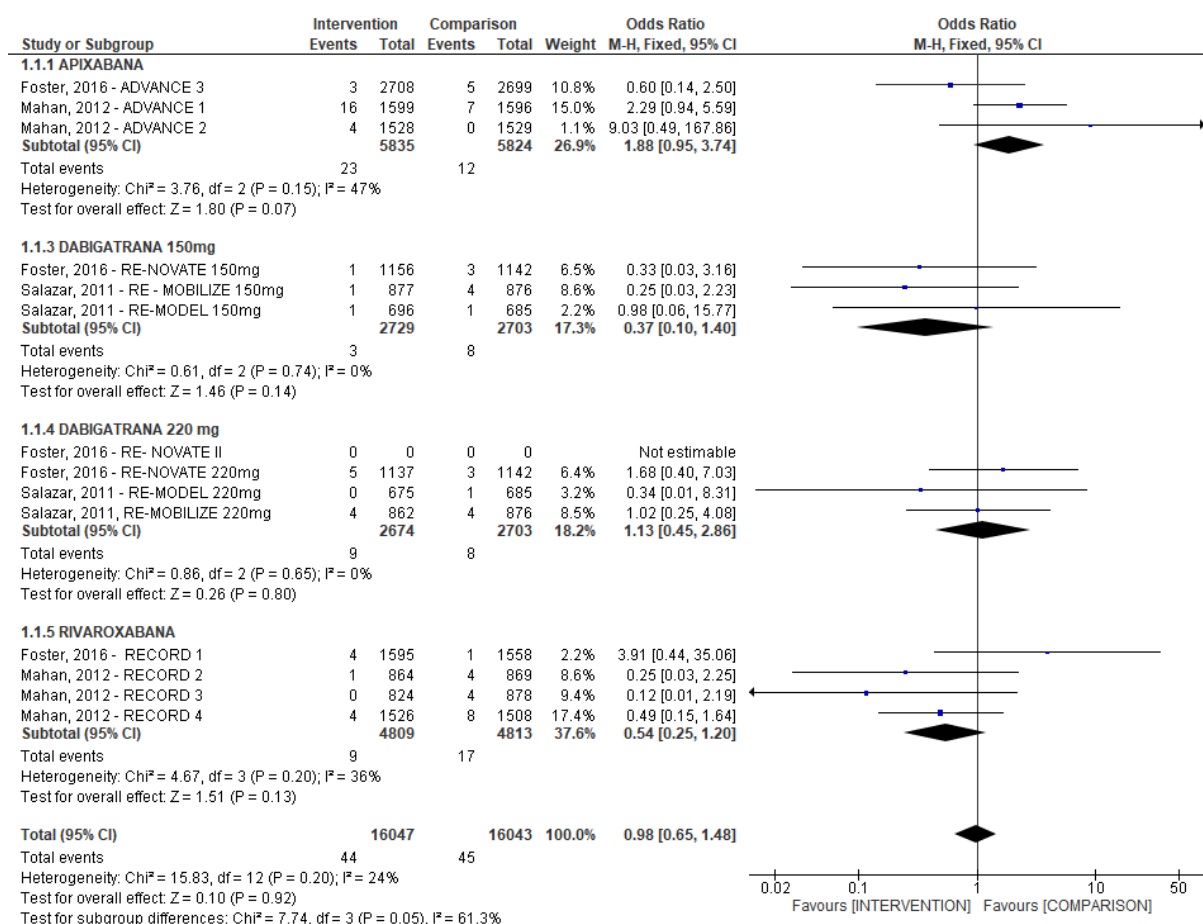
5.3 Desfechos

Abaixo serão descritos os resultados para os seguintes desfechos: 01= EP; 02= TVPS; 03 = TVPA; 04 = Sangramento maior; 05 = Sangramento menor clinicamente relevante.

5.3.1 Embolia pulmonar

A EP foi relatada em três revisões sistemáticas e metanálises selecionadas, todas comparando apixabana, dabigatрана e rivaroxabana versus enoxaparina na prevenção de tromboembolismo venoso em pacientes submetidos à cirurgia eletiva de artroplastia de joelho e quadril, conforme avaliado pelo modelo de efeitos fixos (OR 0,98, IC 95% 0,65 a 1,48; participantes = 32.090; estudos = 3; $I^2 = 61, 3\%$) (Figura 8).

Figura 8: Forest plot para o desfecho embolia pulmonar, com ensaios que utilizaram apixabana, dabigatrana e rivaroxabana como intervenção e enoxaparina como comparador.



Para as três drogas incluídas, assim como para o resultado final de eventos para EP, não foram encontradas diferenças estatísticas significativas entre os grupos de tratamento com NACOs e de tratamento com heparina. EP ocorreu em 44/16047 (0,27%) para NACOs e 45/16043 (0,28%) para enoxaparina (Tabela 7).

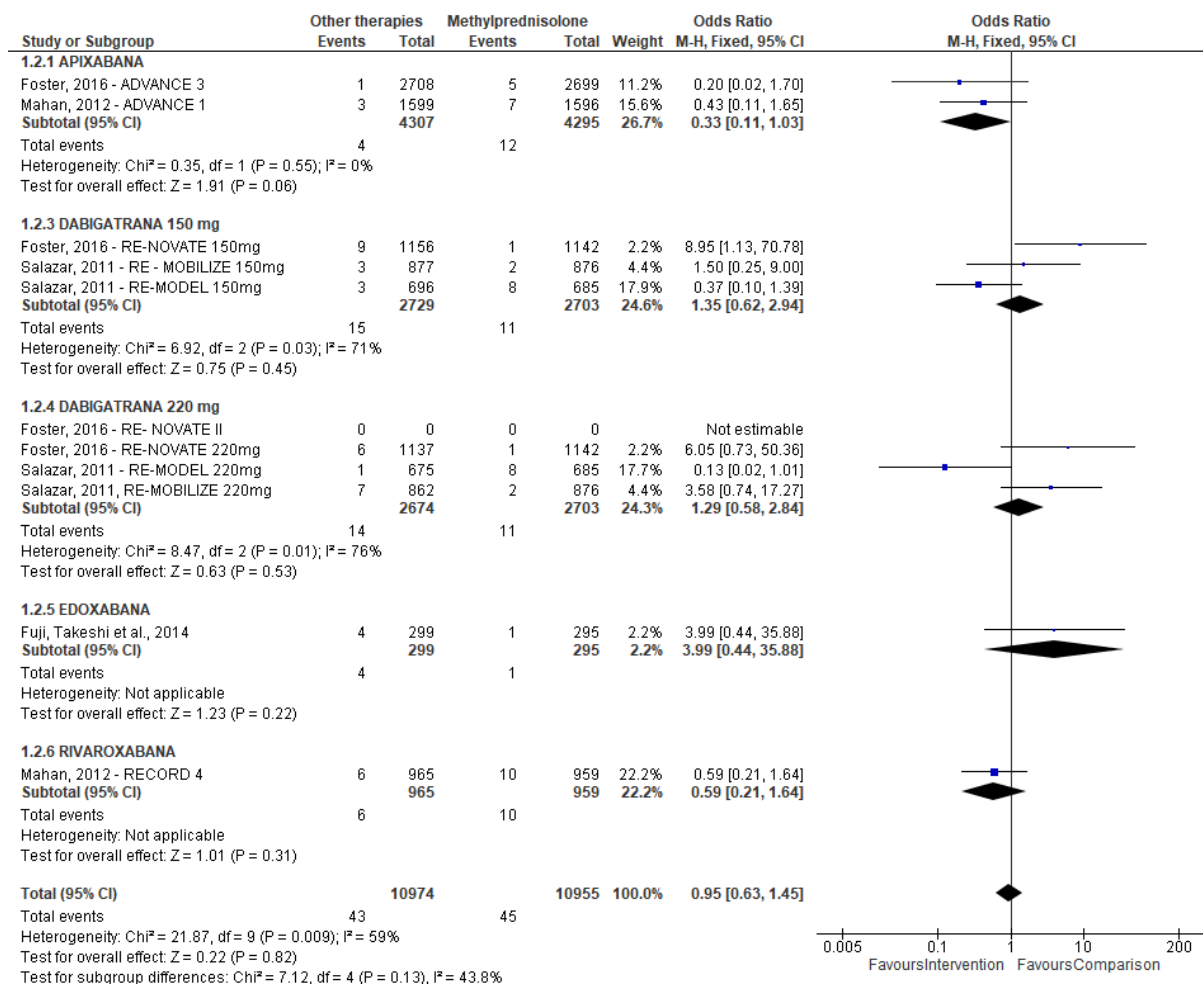
Tabela 7 – Resultado percentual para Embolia Pulmonar.

EMBOLIA PULMONAR			
Intervenção		Comparador	
Apixabana	23/5835 (0,39%)	Enoxaparina	12/5824 (0,21%)
Dabigatrana 150mg	3/2729 (0,11%)	Enoxaparina	8/2703 (0,30%)
Dabigatrana 220mg	9/2674 (0,34%)	Enoxaparina	8/2703 (0,30%)
Rivaroxabana	9/4809 (0,19%)	Enoxaparina	17/4813 (0,35%)
TOTAL	44/16047 (0,27%)	TOTAL	45/16043 (0,28%)

5.3.2 Trombose venosa profunda sintomática

A TVPS foi relatada em quatro revisões sistemáticas e metanálises selecionadas, todas comparando apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana versus enoxaparina na prevenção do tromboembolismo venoso em pacientes submetidos à cirurgia eletiva de artroplastia do joelho e quadril, conforme avaliado pelo modelo de efeitos fixos (OR 0,95, IC 95%: 0,63 a 1,45; participantes = 21.929; estudos = 4; $I^2 = 43,8 \%$) (Figura 9).

Figura 9: Forest plot para o desfecho trombose venosa profunda sintomática, com ensaios que utilizaram apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana como intervenção e enoxaparina com comparador.



Para as quatro drogas incluídas, assim como para o resultado final de eventos para TVPS, não foram encontradas diferenças estatísticas significativas entre os grupos de tratamento com NACOs e de tratamento com heparina. TVPS ocorreu em 43/10974 (0,39%) para NACOs e 45/10955 (0,41%) para enoxaparina (Tabela 8).

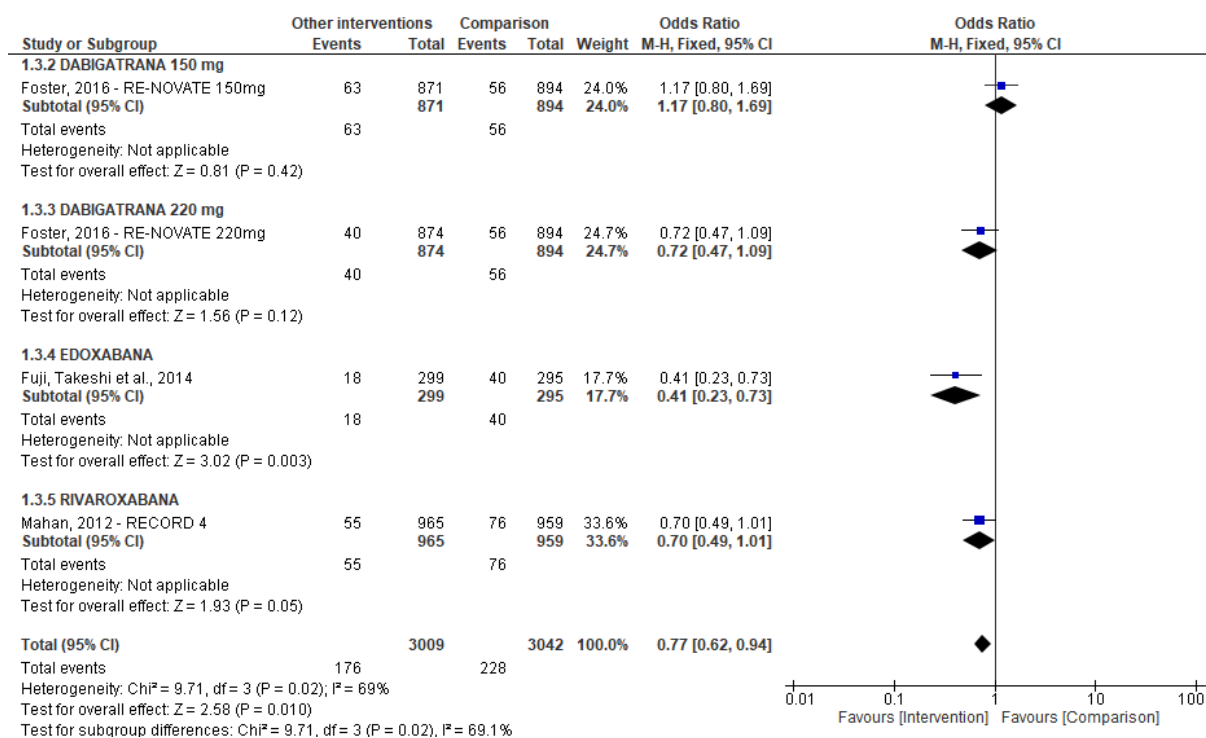
Tabela 8 – Resultado percentual para Trombose Venosa Profunda Sintomática.

TROMBOSE VENOSA PROFUNDA SINTOMÁTICA			
Intervenção		Comparador	
Apixabana	4/4307 (0,09%)	Enoxaparina	12/4295 (0,28%)
Dabigatrana 150mg	15/2729 (0,55%)	Enoxaparina	11/2703 (0,41%)
Dabigatrana 220mg	14/2674 (0,52%)	Enoxaparina	11/2703 (0,41%)
Edoxabana	4/299 (1,34%)	Enoxaparina	1/295 (0,34%)
Rivaroxabana	6/965 (0,62%)	Enoxaparina	10/959 (1,04%)
TOTAL	43/10974 (0,39%)	TOTAL	45/10955 (0,41%)

5.3.3 Trombose venosa profunda assintomática

A TVPA foi relatada em três revisões sistemáticas e meta-análises selecionadas, todas comparando dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana versus enoxaparina na prevenção de tromboembolismo venoso em pacientes submetidos à cirurgia eletiva de artroplastia do joelho e quadril, conforme avaliado pelo modelo de efeitos fixos, (OR 0,77, IC 95% 0,77 a 0,94; participantes = 6.051; estudos = 3; $I^2 = 69,1 \%$) (Figura 10).

Figura 10: Forest plot para o desfecho trombose venosa profunda assintomática, com ensaios que utilizaram dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana como intervenção e enoxaparina como comparador.



Houve diferença estatística significativa entre o grupo intervenção e o grupo controle na TVPA, favorecendo o tratamento com a dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana, em relação ao tratamento com a enoxaparina. TVPA ocorreu em 176/3009 (5,85%) para NACOs e 228/3042 (7,50%) para enoxaparina (Tabela 9).

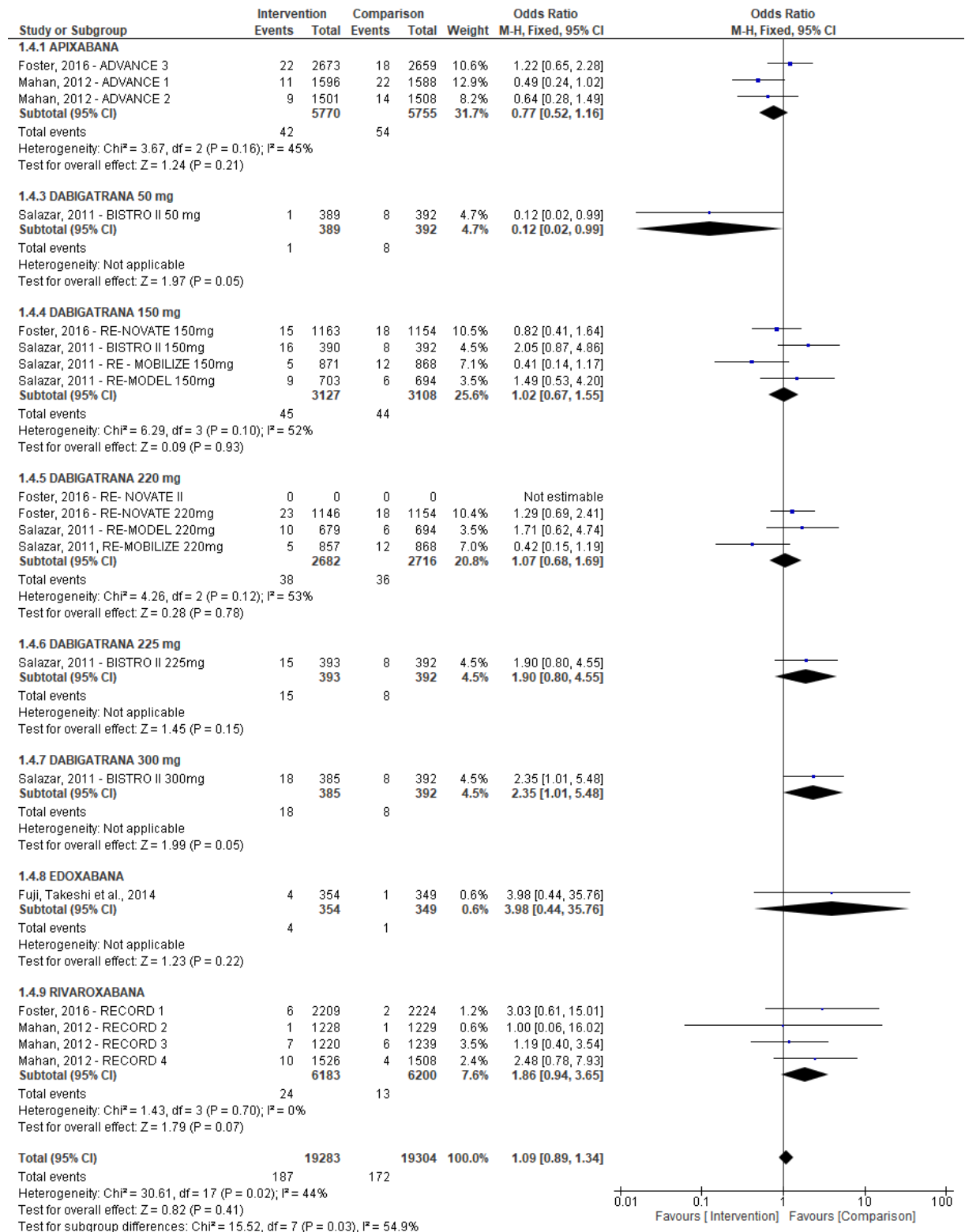
Tabela 9 – Resultado percentual para Trombose Venosa Profunda Assintomática.

TROMBOSE VENOSA PROFUNDA ASSINTOMÁTICA			
Intervenção		Comparador	
Dabigatrana 150mg	63/871 (7,23%)	Enoxaparina	56/894 (6,26%)
Dabigatrana 220mg	40/874 (4,58%)	Enoxaparina	56/894 (6,26%)
Edoxabana	18/299 (6,02%)	Enoxaparina	40/295 (13,56%)
Rivaroxabana	55/965 (5,70%)	Enoxaparina	76/959 (7,92%).
TOTAL	176/3009 (5,85%)	TOTAL	228/3042 (7,50%)

5.3.4 Sangramento maior

O sangramento maior foi relatado em quatro revisões sistemáticas e metanálises selecionadas, todas comparando apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana versus enoxaparina na prevenção do tromboembolismo venoso em pacientes submetidos à cirurgia eletiva de artroplastia do joelho e quadril, conforme avaliado pelo modelo de efeitos fixos (OR 1,09, IC 95%: 0,89 a 1,34; participantes = 38.587; estudos = 4; $I^2 = 54,9\%$) (Figura 11).

Figura 11: Forest plot para o desfecho sangramento maior, com ensaios que utilizaram apixabana, dabigatрана, edoxabana e rivaroxabana como intervenção e enoxaparina como comparador.



Para as quatro drogas estudadas, assim como para o resultado final de eventos para sangramento maior, não foram encontradas diferenças estatísticas significativas entre os grupos de tratamento com NACOs e de tratamento com heparina. Sangramento maior ocorreu em 187/19283 (0,97%) para NACOs e 172/19304 (0,89%) para enoxaparina.

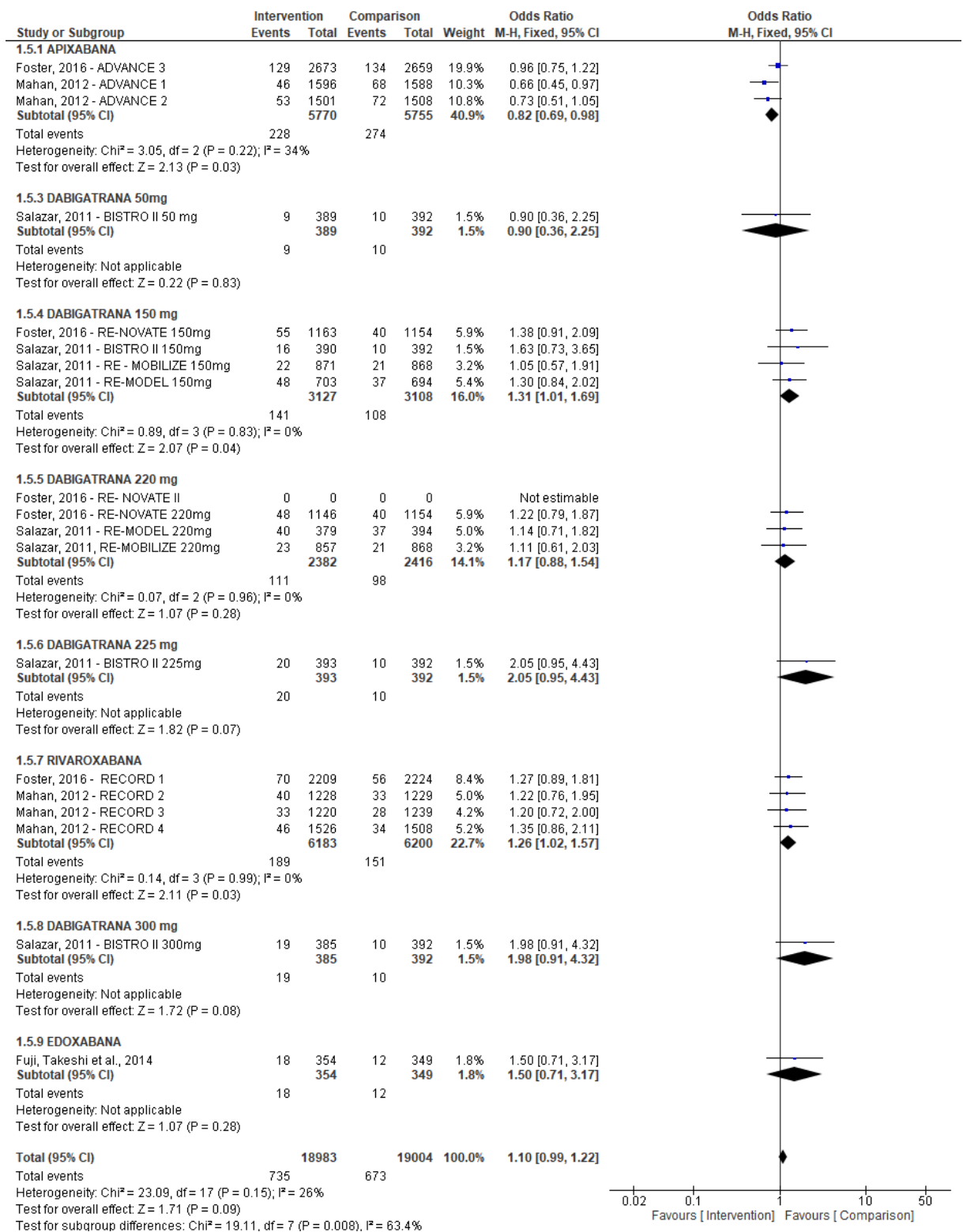
Tabela 10 – Resultado percentual para Sangramento Maior.

SANGRAMENTO MAIOR			
Intervenção		Comparador	
Apixabana	42/5770 (0,73%)	Enoxaparina	54/5755 (0,94%);
Dabigatrana 50mg	1/389 (0,26%)	Enoxaparina	8/392 (2,04%)
Dabigatrana 150mg	45/3127 (1,44%)	Enoxaparina	44/3108 (1,42%);
Dabigatrana 220mg	38/2682 (1,42%)	Enoxaparina	36/2716 (1,33%);
Dabigatrana 225mg	15/393 (3,82%)	Enoxaparina	8/392 (2,04%);
Dabigatrana 300mg	18/385 (4,68%)	Enoxaparina	8/392 (2,04%);
Edoxabana	4/354 (1,13%)	Enoxaparina	1/349(0,29%);
Rivaroxabana	24/6183 (0,39%)	Enoxaparina	13/6200 (0,21%).
TOTAL	187/19283 (0,97%)	TOTAL	172/19304 (0,89%)

5.3.5 Sangramento menor clinicamente relevante

O sangramento menor clinicamente relevante foi relatado em quatro revisões sistemáticas e metanálises selecionadas, todas comparando apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana versus enoxaparina na prevenção do tromboembolismo venoso em pacientes submetidos à cirurgia eletiva de artroplastia do joelho e quadril, conforme avaliado pelo modelo de efeitos fixos (OR 1,10, IC 95% 0,99 a 1,22; participantes = 37.987; estudos = 4; $I^2 = 63,4\%$) (Figura 12).

Figura 12: Forest plot para o desfecho sangramento menor clinicamente relevante, com ensaios que utilizaram apixabana, dabigatrana, rivaroxabana e edoxabana como intervenção e enoxaparina como comparador.



Para as quatro drogas estudadas, assim como para o resultado final de eventos para sangramento menor clinicamente relevante, não foram encontradas diferenças estatísticas significativas entre os grupos de tratamento com NACOs e de tratamento com heparina. Sangramento maior ocorreu em 735/18983 (3,87%) para NACOs e 673/19004 (3,54%) para enoxaparina (Tabela 11).

Tabela 11 – Resultado percentual para Sangramento Menor Clinicamente Relevante.

SANGRAMENTO MENOR CLINICAMENTE RELEVANTE			
Intervenção		Comparador	
Apixabana	228/5770 (3,95%)	Enoxaparina	274/5755 (4,76%)
Dabigatrana 50mg	9/389 (2,31%)	Enoxaparina	10/392 (2,55%)
Dabigatrana 150mg	141/3127 (4,51%)	Enoxaparina	108/3108 (3,47%)
Dabigatrana 220mg	111/2382 (4,66%)	Enoxaparina	98/2416 (4,06%)
Dabigatrana 225mg	20/393 (5,01%)	Enoxaparina	10/392 (2,55%)
Rivaroxabana	189/6183 (3,06%)	Enoxaparina	151/6200 (2,44%)
Dabigatrana 300mg	19/385 (4,94%)	Enoxaparina	10/392 (2,55%)
Edoxabana	18/354 (5,08%)	Enoxaparina	12/349 (3,44%)
TOTAL	735/18983 (3,87%)	TOTAL	673/19004 (3,54%)

Resultados similares foram obtidos por HELLENBART et al (2015), onde a dabigatrana mostrou-se não inferior e com segurança semelhante à enoxaparina (40 mg uma vez por dia) para prevenção de TEV em pacientes submetidos a artroplastia de quadril e joelho. No entanto, em comparação com o regime de enoxaparina aprovado nos EUA (30 mg) para prevenção de TEV em pacientes submetidos a artroplastia de joelho, a dabigatrana mostrou eficácia inferior. Neste trabalho, em relação à dabigatrana, não houve comparação com 30mg de enoxaparina. Em estudos com a dabigatrana, tanto em ATQ quanto em ATJ, a dabigatrana foi tão eficaz quanto a enoxaparina na prevenção TEV ou óbito (LEME E SGUIZZATTO, 2015).

Em ensaio realizado com 2.539 pacientes com TEV agudo, distribuídos em 70% com TVP, 20% com TEP e 10% com ambos, os quais foram aleatorizados para varfarina e dabigatrana após o uso de heparina por 5 dias. Após 6 meses de tratamento a dabigatrana mostrou-se tão eficaz quanto a varfarina para a prevenção de recorrência de TEV (2,4% vs. 2,1%; $p < 0,001$ para não inferioridade). Assim como os sangramentos graves ocorreram em taxas semelhantes (0,9% no grupo dabigatrana vs. 1,8% no grupo varfarina; IC95%: 0,27-1,02) (FERNANDES et al., 2016).

O presente estudo não demonstrou superioridade da edoxabana para os desfechos EP e TVPS, demonstrou superioridade em relação à TVPA. Já os ensaios relatados por BARRIOS e ESCOBAR (2016) mostraram que a edoxabana foi mais eficaz para a prevenção da EP e TVP, não havendo distinção entre TVPS e TVPA. Após a cirurgia com a terapia padrão, sem um aumento significativo no risco de sangramento, esse estudo apoiou a aprovação regulatória de edoxabana 30 mg uma vez por dia para a prevenção de TEV após cirurgia ortopédica. Nos primeiros 6 meses de experiência de segurança pós-comercialização com a edoxabana no Japão para a trombotoprofilaxia após cirurgia ortopédica maior não foi identificado nenhum sinal de segurança imprevisto. Nos Estados Unidos e na Europa, essa indicação não foi aprovada pelas agências reguladoras, pois a profilaxia padrão utilizada como grupo controle nesses estudos foi diferente da recomendada nesses países.

BARRIOS e ESCOBAR (2016) relatam ainda que os ensaios clínicos demonstraram que a edoxabana é tão eficaz quanto a terapia padrão para prevenção e tratamento de complicações tromboembólicas, mas com menor risco de sangramento. Nosso resultado não demonstrou superioridade da edoxabana para os dois desfechos envolvendo sangramento (sangramento maior e sangramento menor clinicamente relevante).

FORSTER (2016) ao comparar a apixabana, dabigatrana, rivaroxabana e ximelagatrana com enoxaparina também concluiu não haver diferença estatística significativa entre os dois grupos para os desfechos TVPS, sangramento maior e sangramento menor.

O resultado encontrado para TVPS está alinhado com o resultado de GOMEZ-OUTZ et al. (2012), que ao realizar revisão sistemática com metanálise utilizando ensaios com dabigatrana, rivaroxabana e apixabana em diferentes dosagens e comparadas com enoxaparina, também concluiu que os anticoagulantes estudados não diferiram significativamente em eficácia e segurança, para os desfechos TVPS, sangramento clínico relevante e óbitos.

BREKELMANS, MIDDELDORP E COPPENS (2015) relataram que no teste STARS J-4 a edoxabana reduziu a incidência de TVPA detectada por exames. O teste STARS J-4 compara a edoxabana 30 mg uma vez ao dia com enoxaparina 20 mg duas vezes ao dia, em pacientes submetidos à cirurgia por fratura de quadril. Em relação a este desfecho, para dabigatrana e rivaroxabana, não foram encontradas diferenças estatísticas significativas em relação ao tratamento com heparina. Para o tratamento com edoxabana houve diferença significativa favorecendo sua utilização, em relação à enoxaparina, utilizada na dosagem de

40mg (20mg duas vezes ao dia). Sendo assim, houve diferença significativa entre o grupo intervenção e o grupo controle na TVPA, favorecendo o tratamento com a dabigatрана, edoxabana e rivaroxabana, em relação ao tratamento com a enoxaparina. Desta forma, a diferença estatística favorável ao grupo intervenção, apresentada no resultado TVPA, possivelmente deve-se ao resultado favorável à utilização da edoxabana para este desfecho.

Neste ensaio STARS E-3 de trombopprofilaxia após ATJ, a edoxabana foi mais efetiva do que a enoxaparina para a prevenção da TEV, pois reduziu a incidência para TVPS ou TVPA. FUJI, TAKESHI et al (2014) encontraram diferença estatística favorável à edoxabana para TVPA.

Segundo LEME E SGUIZZATTO (2015), os ensaios RECORD-programme demonstraram que sangramento maior ocorreu em 0,6% dos pacientes do grupo rivaroxabana e 0,5% do grupo controle enoxaparina. Nossos resultados demonstraram uma taxa mais expressiva de sangramento maior no grupo da rivaroxabana (0,39%) comparado a enoxaparina (0,21%). No entanto, não houve diferença estatística significativa no resultado entre os dois grupos.

De acordo com MAHAN (2012), nos ensaios RECORD 1, 2, 3 e 4 houve um aumento estatisticamente significativo associado à rivaroxabana para o risco de sangramento maior e sangramento menor clinicamente relevante. No presente trabalho, apesar de haver maior percentual de sangramento menor clinicamente relevante associado à rivaroxabana (3,06%) em relação à enoxaparina (2,44%), a diferença de resultado entre estas drogas não foi significante estatisticamente.

Recentemente, STERNE (2017) realizou revisão sistemática e metanálise sobre a utilização de NACOs para prevenção primária, tratamento e prevenção secundária de doença tromboembólica venosa e para prevenção de AVC em fibrilação atrial, assim como análise de custo-efetividade. No referido trabalho, o autor encontrou pouca evidência, em termos de eficácia clínica ou custo-eficácia, de que os NACOs devem substituir HBPM para prevenção de TEV após cirurgia de quadril ou joelho. Também não encontramos em nossos resultados evidências estatísticas conclusivas de que a enoxaparina deva ser substituída pelos NACOs.

Cada um dos NACOS incluídos neste trabalho tem diferenças e benefícios comuns, que podem influenciar a escolha de qual terapia utilizar. No entanto, todos possuem rápido início de ação, efeitos anticoagulantes previsíveis e não requerem obrigatoriamente monitoramento terapêutico (ERIKSSON B.I., 2009).

6 CONCLUSÕES

Os desfechos EP, TVPS, sangramento maior e sangramento menor clinicamente relevante não indicam uma diferença estatística significativa entre o grupo de intervenção (NACOs) e o controle (enoxaparina).

Para o desfecho TVPA, os NACOs mostraram-se mais efetivos e seguros do que a enoxaparina, possivelmente devido ao resultado favorável da edoxabana, em relação a este desfecho.

Os dados de ensaios clínicos para os NACOs indicam efetividade e segurança comparáveis ou superiores à enoxaparina. Em levantamento sobre o custo de tratamento de uma dia, em comparação com a enoxaparina, os NACOs indicam ser menos dispendiosos, no entanto, esse estudo precisaria ser aprofundado.

As diferenças entre os ensaios são inevitáveis, pois ensaios individuais examinam diferentes populações com diferentes protocolos de tratamento, levando a possibilidade de heterogeneidade, mesmo dentro de ensaios, contudo, isso não veda o agrupamento de resultados semelhantes em meta-análise.

Apesar de indicar que os NACOs possuem efetividade e segurança comparáveis ou superiores à enoxaparina, entendemos que este trabalho tem caráter preliminar e novos estudos devem ser realizados, possamos obter melhores conclusões sobre essas comparações de tratamento. A pesquisa contínua nesta área é necessária à medida em que os medicamentos mais novos e possivelmente mais seguros ficam disponíveis.

Os anticoagulantes orais podem ser uma alternativa promissora para as HPBM que requerem injeções diárias, mas a evidência atualmente é insuficiente. Existem outras terapias antitrombóticas, além das avaliadas, que podem ser usadas para prevenção de TEV na cirurgia ortopédica de artroplastia de joelho e quadril, que podem ser incluídas em futuras atualizações deste trabalho.

7 PERSPECTIVAS

Como perspectiva futura, pretendemos realizar as seguintes atividades:

- Realizar análises de custo-efetividade.
- Ampliar o número de NACOs na meta-análise.

REFERÊNCIAS

AFONSO, Ana et al. A terapêutica antitrombótica: atual e em desenvolvimento. **Angiologia e Cirurgia Vascular**, v. 12, n. 3, p. 170-179, 2016. Disponível em: <http://ac.els-cdn.com/S1646706X16300581/1-s2.0-S1646706X16300581-main.pdf?_tid=a35afdcc-ed43-11e6-91bf-00000aacb35d&acdnat=1486478724_04b97395a3890f8b15c79d1864ff45>. Acesso em 07/02/2017.

AKPINAR, Evrim Eylem et al. A trombopprofilaxia evita o tromboembolismo venoso após cirurgia ortopédica de grande porte? **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 39, n. 3, p. 280-286, 2013. Disponível em: <http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_artigo.asp?id=2019>. Acesso em 24/04/2017.

ALVES, Carlos Pereira. Prevenção do Tromboembolismo Venoso (TEV) em **Cirurgia**. **Rev. Port. Cir.**, Lisboa, n. 23, p. 11-13, dez. 2012. Disponível em: <http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1646-69182012000400005>. Acesso em: 19/04/2017.

AMARAL, Cristina; TAVARES, Jorge. Profilaxia do tromboembolismo venoso no doente cirúrgico. **Revista da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia**, v. 22, n. 1, p. 12-19, 2013. Disponível em: <<http://revistas.rcaap.pt/anestesiologia/article/view/3544/2801>>. Acesso em: 23/04/2017.

ANVISA. Publicação “Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED”. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2018-01-26.pdf/9efcbeaa-62a6-4da8-809b-17b0ffaa6b15>. Acesso em 31/01/2018.

BARRIOS V., ESCOBAR C. Implications of edoxabana in the prevention and treatment of thromboembolic complications in clinical practice. **Future Cardiol.** 12(4), 419–433 (2016). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27121025>>. Acesso em 21/11/17.

BARROS, M.V.L.; PEREIRA, V.S.R.; PINTO, D.M. Controvérsias no diagnóstico e tratamento da trombose venosa profunda pela ecografia vascular. **J.Vasc.Bras.** Porto Alegre, v.11 n.2, p.137-143, 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1677-54492012000200011&script=sci_arttext>. Acesso em: 27/03/2017.

CARLOS M.M.L., FREITAS P.D.F.S. Estudo da cascata de coagulação sanguínea e seus valores de referência. *Acta Vet Brasília*. 2007;1(1):49-55. Disponível em: <<http://revistas.bvs-vet.org.br/avb/article/viewFile/7259/7487>>. Acesso em: 31/01/2048.

COMISSÃO DE CIRCULACAO PULMONAR DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Recomendações para a prevenção do tromboembolismo venoso. **J. Pneumologia**, São Paulo, v. 26, n. 3, p. 153- 158, jun. 2000. Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-35862000000300011&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 10/02/2018.

CORTADA, Aline Pinheiro dos Santos et al. “Comparison of Thromboprophylaxis Patterns in Arthroplasty in Public and Private Hospitals.” **Einstein** 13.3 (2015): 410–416. PMC. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4943787/>>. Acesso em: 12/11/2017.

DA SILVA PINTO, C Z et al. Caracterização de artroplastias de quadril e joelho e fatores associados à infecção. **Rev Bras Ortop.** 2015;50(6):694–9. Disponível em:<http://www.scielo.br/pdf/rbort/v50n6/pt_1982-4378-rbort-50-06-00694.pdf>. Acesso em 17/01/2018.

Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados/ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília : **Editora do Ministério da Saúde**, 2012. 92 p.: il. – (Série A: Normas e Manuais Técnicos). Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_sistematica.pdf>. Acesso em: 18/02/2017.

ERIKSSON, B. I. et al. Rivaroxabana versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. **New England Journal of Medicine** 2008;358(26):2765–75. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18579811>>. Acesso em: 30/11/2017.

ERIKSSON, B. I. et al. BISTRO II Study Group. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. **Journal of Thrombosis and Haemostasis** 2005;3(1):103–11. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15634273>>. Acesso em: 04/12/2017.

ERIKSSON B.I., DAHL O.E., ROSENCHE N., et al. Dabigatrana etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. **Lancet** 2007;370:949-956. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17869635>>. Acesso em: 15/11/2017

ERIKSSON, B. I. et al. RE-MODEL Study Group. Oral dabigatrana etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. **Journal of Thrombosis and Haemostasis** 2007;5(11):2178–85. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17764540>>. Acesso em: 15/11/2017.

ERIKSSON B.I., QUINLAN D.J., WEITZ J.I. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and Factor Xa inhibitors in development. **Clin Pharmacokinet** 2009;48:1–22.) Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19071881>>. Acesso em 16/01/2018.

ERIKSSON B.I., DAHL O.E., HUO M.H., et al; RE-NOVATE II Study Group. Oral dabigatrana versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*): a randomised, double-blind, non-inferiority trial. **Thromb Haemost.** 2011;105(4):721-729. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21225098>>. Acesso em: 15/11/2017.

FENG W., WU K., LIU Z., et al. 2015. Oral direct factor Xa inhibitor versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty: systemic review, traditional meta-analysis, dose-response meta-analysis and network meta-analysis. **Thromb Res** 136:1133–1144. Acesso em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26498222>>. Acesso em: 15/11/2017.

FERNANDES, Caio Julio Cesar dos Santos et al. Os novos anticoagulantes no tratamento do tromboembolismo venoso. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 42, n. 2, p. 146-154, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v42n2/pt_1806-3713-jbpneu-42-02-00146.pdf>. Acesso em: 09/09/2017.

FERREIRA C.N., SOUSA M., DUSSE L., CARVALHO M. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. **Rev. Bras Hematol Hemoter.** 2010;32(5):416-421. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000500016>. Acesso em 31/01/2018.

FERREIRA, M. C., et al. Artroplastia total de joelho e quadril: a preocupante realidade assistencial do Sistema Único de Saúde brasileiro. **Revista Brasileira de Ortopedia**, 2017 (no prelo). Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0102361616302284>>. Acesso em: 18/01/2018.

FLATO U.A.BUHATEM T., MERLUZZI T., BIANCO A.C. Novos anticoagulantes em cuidados intensivos. **Rev Bras Ter Intensiva**. 2011; 23(1):68-77. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/rbti/v23n1/a12v23n1>>. Acesso em; 18/01/2018.

FORSTER R, STEWART M. Anticoagulants (extended duration) for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement or hip fracture repair. **Cochrane Database of Systematic Reviews** 2016, Issue 3. Art. No.: CD004179.DOI: 10.1002/14651858.CD004179.pub2. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004179.pub2/epd>>. Acesso em: 12/11/2017.

FUJI T., WANG C.J., FUJITA S., KAWAI Y., NAKAMURA M., KIMURA T. et al. Safety and efficacy of edoxabana, an oral factor Xa inhibitor, versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty: the STARS E-3 trial. **Thromb Res** 2014; 134:1198–204. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25294589>>. Acesso em: 04/09/2017.

GOMEZ-OUTZ, A. et al. Dabigatran, ribaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement; systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons, **Br Med J**, 2012, vol 344 Pg. e3675. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22700784>. Acesso em: 23/01/2018.

GRILLO, Tereza Augusta; DE CASTRO MIRANDA, Reynaldo. Os novos anticoagulantes orais na prática clínica. **Rev. méd. Minas Gerais**, v. 24, n. supl. 8, 2014. Disponível em:<<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=749164&indexSearch=ID>>. Acesso em: 28/03/2017.

HELLENBART, E. et al. 2015. The evolving role of dabigatran etexilate in clinical practice. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, 16(13), 2053-2072. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26245513>>. Acesso em: 18/01/2018.

HIGGINS J.P.T., Green S, eds. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: <www.handbook.cochrane.org>. Updated March 2011. Acesso em: 20/04/2017.

KAWAI, YOHKO et al. “Edoxaban versus Enoxaparin for the Prevention of Venous Thromboembolism after Total Knee or Hip Arthroplasty: Pooled Analysis of Coagulation Biomarkers and Primary Efficacy and Safety Endpoints from Two Phase 3 Trials.” *Thrombosis Journal* 14 (2016): 48. **PMC**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5134224/>>. Acesso em: 21/11/2017.

KINOV P., TANCHEV P.P., ELLIS, M. et al. Antithrombotic prophylaxis in major orthopaedic surgery: an historical overview and update of current recommendations. *Int. Orthop.* 2014;38:169–175. Disponível em: <<http://pubmedcentralcanada.ca/pmcc/articles/PMC3890144/>>. Acesso em; 17/01/2018.

L.E. LEME, G.T. SGUIZZATTO. Profilaxia do Tromboembolismo Venoso em Cirurgia Ortopédica. *Rev. Bras. Ortop.*, 47 (6) (2015), pp. 685-693. Disponível em: <http://www.scielo.br/readcube/epdf.php?doi=10.1590/S010236162012000600002&pid=S010236162012000600002&pdf_path=rbort/v47n6/v47n6a02.pdf&lang=pt>. Acesso em 15/01/2017.

LASSEN MR, RASKOB GE, GALLUS A, et al. Apixabana or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 2009;361:594–604. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19657123>>. Acesso em: 04/12/2017.

LASSEN MR, RASKOB GE, GALLUS A, et al. Apixabana versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010;375:807–15. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20206776>>. Acesso em: 30/11/2017.

LENZA, M. et al. Epidemiologia da artroplastia total de quadril e de joelho: estudo transversal. *Einstein*, v. 11, n. 2, p. 197-202, 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1679-45082013000200011&script=sci_arttext&tlng=pt>. Acesso em: 25/04/2017.

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. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23124723>>. Acesso em: 11/08/2017.

MARQUES, MARCOS ARÊAS. Os novos anticoagulantes orais no Brasil. **J vasc bras**, v. 12, n. 3, p. 185-186, 2013. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jvb/v12n3/1677-5449-jvb-12-03-00185.pdf>>. Acesso em 07/02/2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Anvisa. **Bulário Eletrônico**. Bula Eliquis. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmvisualizarbula.asp?pnutransacao=3335702015&pidanexo=2575344>. Acesso em 09/11/2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. ANVISA. **Bulário Eletrônico**. Bula Pradaxa. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmvisualizarbula.asp?pnutransacao=4038542015&pidanexo=2614503>. Acesso em 21/11/2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. ANVISA. **Bulário Eletrônico**. Bula Xarelto. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11301362014&pIdAnexo=2370899>. Acesso em 09/11/2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. ANVISA. **Saiba como evitar a trombose**. 2016. Disponível em: < <http://www.brasil.gov.br/saude/2016/09/saiba-como-evitar-a-trombose>>. Acesso em 17/01/2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. CONITEC: **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para fratura de colo de fêmur em idosos**. 2017. Disponível em: < http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2017/Relatorio_PCDT_Fratura_Colo_Femur_em_idosos_CP_29_2017.pdf >. Acesso em 18/01/2018.

MPA BREKELMANS, S MIDDELDORP E M COPPENS, 2015. Direct factor Xa inhibitor edoxaban: from bench to clinical practice, **Expert Review of Hematology**, 8:6, 707-725. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1586/17474086.2015.1111756>>. Acesso em: 20/01/2017.

Office of the Surgeon General (US); National Heart, Lung, and Blood Institute (US). The Surgeon General's Call to Action to Prevent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. **Rockville (MD): Office of the Surgeon General (US)**; 2008. INTRODUCTION: Definitions of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44184/>>. Acesso em: 19/12/2017.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE E ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, **Doenças Cardiovasculares**, revisado em 2016. Disponível em: <http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5253:doencas-cardiovasculares&Itemid=839>. Acesso em 16/01/2018.

PAPADOPOULOS, D.V., KOSTAS-AGNANTIS, I., GKIATAS, I. ET AL. The role of new oral anticoagulants in orthopaedics: an update of recent evidence. **Eur J Orthop Surg Traumatol** (2017) 27: 573. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00590-017-1940-x>>. Acesso em: 12/11/2017.

REIS A. Prevenção e tratamento do tromboembolismo venoso: o lugar dos novos anticoagulantes orais. **Rev Port Cardiol**. 2012;31 Supl:45-50. Disponível em: <<http://www.elsevier.pt/pt/revistas/revista-portuguesa-cardiologia-334/pdf/S0870255112700392/S300/>>. Acesso em 16/01/2018.

RIZZATTI, Edgar Gil; FRANCO, Rendrik F. Tratamento do tromboembolismo venoso. **Medicina** (Ribeirão Preto. Online), v. 34, n. 3/4, p. 269-275, 2001. Disponível em: <http://revista.fmrp.usp.br/2001/vol34n3e4/tratamento_tromboembolismo_venoso.pdf>. Acesso em 20/02/2017.

SALAZAR CA, MALAGA G, MALASQUEZ G. Direct thrombin inhibitors versus vitamin K antagonists or low molecular weight heparins for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement. **Cochrane Database of Systematic Reviews** 2010, Issue 4. Art. No.: CD005981. DOI: 10.1002/14651858.CD005981.pub2. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20393944>>. Acesso em: 12/11/2017.

SANTOS, LAYS RODRIGUES; GARDENGHI, GIULLIANO. Profilaxia para trombose venosa profunda em pacientes com fraturas de membro inferior internados em um hospital referência de Goiânia. **Revista Pesquisa em Fisioterapia**, v. 7, n. 1, 2017. Disponível em: <<https://www5.bahiana.edu.br/index.php/fisioterapia/article/view/1224/797>>. Acesso em: 23/04/2017.

SHEA BJ, HAMEL C, WELLS GA, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2009;62:1013–1020. doi: 10.1016/j.jclinepi.2008.10.009

SHEA BJ, GRIMSHAW JM, WELLS GA, et al. Development of AM-STAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res*

Methodol. 2007;7:10. doi: 10.1186/1471-2288-7-10. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al.

SILVA, KANAN P. et al. Estudo comparativo entre rivaroxabana e enoxaparina na profilaxia de tromboembolismo venoso profundo em pacientes submetidos à artroplastia total do quadril. **Revista Brasileira de Ortopedia**. 2008;43:319-28. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-36162008000800002>. Acesso em: 21/04/2017.

SILVESTRE, LUÍS et al. Novos anticoagulantes orais no tromboembolismo venoso e fibrilhação auricular. **Angiologia e Cirurgia Vascular**, v. 8, n. 1, p. 06-11, 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.mec.pt/pdf/ang/v8n1/v8n1a01.pdf>>. Acesso em: 11/11/2017.

Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular. **Projeto Diretrizes**. Trombose venosa profunda, diagnóstico e tratamento. 2015. Disponível em: <<http://www.sbacv.org.br/lib/media/pdf/diretrizes/trombose-venosa-profunda.pdf>>. Acesso em: 17/01/2018.

STACY Z. Novel Oral Anticoagulants for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Hip or Knee Replacement: An Update on Rivaroxaban (Xarelto). **Pharmacy and Therapeutics**. 2013;38(1):45-50. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3628174/>>. Acesso em 16/01/2018.

STACY, ZACHARY A. et al. “Edoxaban: A Comprehensive Review of the Pharmacology and Clinical Data for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism.” **Cardiology and Therapy** 5.1 (2016): 1–18. *PMC*. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4906085/>>. Acesso em: 18/01/2018.

STERNE J.A.C., et al. Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2017; 21 (9). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28279251>>. Acesso em 12/02/2017.

TELES JS, FUKUDA EY, FEDER D. Warfarin: pharmacological profile and drug interactions with antidepressants. **Einstein** (Sao Paulo). 2012;10:110–5. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1679-45082012000100024&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 17/01/2018.

TURPIE, A. G. et al. Management consensus guidance for the use of rivaroxaban - an oral, direct factor Xa inhibitor. **Thromb Haemost** 2012;108:876–886. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23014816>. Acesso em 22/01/2018.

TURPIE AG, LASSEN MR, DAVIDSON BL, et al. Rivaroxabana versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. **Lancet** 2009;373:1673–80. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19411100>>. Acesso em: 04/12/2017.

YOSHIDA, R. A. et al. Novos anticoagulantes para a profilaxia do tromboembolismo venoso em cirurgias ortopédicas de grande porte. *Jornal Vascular Brasileiro*, v 10, n 2, p 145-153, 2011. Disponível em:<<http://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/26908/S1677-54492011000200009.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em 09/11/2016.