Camila de Menezes Succi

**ANÁLISE DE CUSTO EFETIVIDADE COMPARANDO RIVAROXABANA,
DABIGATRANA, APIXABANA E EDOXABANA *VERSUS*
ENOXAPARINA NA PREVENÇÃO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO
EM PACIENTES SUBMETIDOS À ARTROPLASTIA ELETIVA DE
QUADRIL E JOELHO: revisão sistemática, metanálise e análise
econômica**

Tese apresentada à Faculdade Israelita de
Ciências da Saúde Albert Einstein para
obtenção do Título de Doutor em Ciências
da Saúde.

São Paulo

2019

Camila de Menezes Succi

**ANÁLISE DE CUSTO EFETIVIDADE COMPARANDO RIVAROXABANA,
DABIGATRANA, APIXABANA E EDOXABANA *VERSUS*
ENOXAPARINA NA PREVENÇÃO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO
EM PACIENTES SUBMETIDOS À ARTROPLASTIA ELETIVA DE
QUADRIL E JOELHO: revisão sistemática, metanálise e análise
econômica**

Tese apresentada à Faculdade Israelita de
Ciências da Saúde Albert Einstein para
obtenção do Título de Doutor em Ciências
da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Katz

Coorientadores: Prof. Dr. Ary Serpa Neto

Prof. Dr. Antonio Eduardo Pereira Pesaro

São Paulo

2019

S942a

Succi, Camila de Menezes

Análise de custo efetividade comparando rivaroxabana, dabigatrana, apixabana e edoxabana versus enoxaparina na prevenção de tromboembolismo venoso em pacientes submetidos à artroplastia eletiva de quadril e joelho : revisão sistemática, metanálise e análise econômica / Camila de Menezes Succi. -- São Paulo, 2019.
xv, 71 f.

Tese (Doutorado) – Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Título em inglês: *Cost-effectiveness analysis comparing rivaroxaban, dabigatran, apixaban and edoxaban with enoxaparin to prevent venous thromboembolism in patients who underwent elective hip and knee arthroplasty: systematic review, meta-analysis and economic analysis.*

1. Tromboembolia venosa. 2. Anticoagulantes. 3. Artroplastia de quadril. 4. Artroplastia de joelho. 5. Avaliação de custo-efetividade.

NLM – WG 610

Elaborada pelo Sistema Einstein Integrado de Bibliotecas

FACULDADE ISRAELITA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE ALBERT EINSTEIN

Coordenador do Curso de Pós-Graduação: Prof. Dr. Luiz Vicente Rizzo

Camila de Menezes Succi

**ANÁLISE DE CUSTO EFETIVIDADE COMPARANDO RIVAROXABANA,
DABIGATRANA, APIXABANA E EDOXABANA *VERSUS* ENOXAPARINA
NA PREVENÇÃO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM PACIENTES
SUBMETIDOS À ARTROPLASTIA ELETIVA DE QUADRIL E JOELHO:
revisão sistemática, metanálise e análise econômica**

Presidente da banca: Prof. Dr. Marcelo Katz

BANCA EXAMINADORA

Membros titulares:

Prof. Dr. Flavio Tarasoutchi

Prof. Dr. Otávio Celso Eluf Gebara

Prof. Dr. Reynaldo Jesus Garcia Filho

Membros suplentes:

Prof. Dra. Anna Paula Weinhardt Baptista Strazzi

Prof. Dr. Antonio Carlos Bacelar Nunes Filho

Aprovada em: 12/12/2019.

Dedicatória

Aos meus amados pais, Regina Célia de Menezes Succi e José Ernesto Succi, meus maiores exemplos de médicos, incentivadores na vida acadêmica e meus alicerces ao longo da vida. Amor, gratidão e respeito.

Ao “anjo do 6º andar”, minha amada avó Ana Albertina Diz de Menezes (*in memorian*), pela proteção e companhia nas longas noites de estudo. Seu amor esteve comigo em todos os momentos.

Aos meus avós Helena Succi, Luiz Succi (*in memorian*) e Fernando Menezes (*in memorian*) pelo carinho.

Aos meus irmãos, Guilherme, Gustavo, Tereza, Frederico, Robson e Ana Paula, pela união e amor.

Aos queridos colegas de profissão e amigos João Geraldo Houly e Dieter Araya (*in memorian*), pela amizade e apoio na trajetória da Pós-Graduação.

Aos pacientes, que me ensinaram valores que os livros não ensinaram.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Marcelo Katz, cardiologista e docente do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde da Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein e meu Professor na Cardiologia do InCor-HCFMUSP. Obrigada por participar desse projeto quando ele ainda era um embrião. Obrigada pela receptividade, incentivo e confiança. Obrigada pelo exemplo de Professor, por compartilhar sua experiência acadêmica, por me ensinar a arte da pesquisa científica de qualidade e, especialmente, por sua generosidade na trajetória da Pós-Graduação. O senhor é inspiração constante em minha carreira e o responsável direto por todos os aspectos desta tese.

Aos coorientadores desta tese, Doutor Ary Serpa Neto e Doutor Eduardo Pesaro, que foram fundamentais desde a formação das ideias até a execução do projeto.

À Doutora Marcia Makdisse, que abriu as portas da Cardiologia do Einstein e participou ativamente na formulação das ideias até a execução do projeto. Admiração e gratidão.

Ao Daniel Tavares Malheiros, especialista em ciência de dados do Einstein, pelos ensinamentos, paciência e parceria.

Aos docentes e funcionários do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde da Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein, em especial à Laudiceia Almeida, coordenadora administrativa do Programa de Pós-Graduação, à Carolina Pereira, coordenadora de pesquisa cardiovascular e à Sheila Silveira, bibliotecária, pela excelência e dedicação à pesquisa.

Agradeço aos colegas do curso de Pós-Graduação, em especial às queridas amigas Fernanda Piza, Anna Paula Strazzi, Ananda Razzo, Marcela Balbo Russi e Taissa Ferrari Marinho: com vocês foi muito mais fácil e divertido.

Agradeço em especial ao Hospital Israelita Albert Einstein e à Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein, assim como à comunidade judaica, pelo entusiasmo e incentivo à iniciação científica.

Sumário

Dedicatória	v
Agradecimentos.....	vi
Lista de figuras	ix
Lista de tabelas	xii
Lista de abreviaturas e símbolos	xiii
Resumo	xiv
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Objetivos.....	4
2 MÉTODOS	5
2.1 Revisão sistemática da literatura e metanálise.....	5
2.1.1 Critérios de inclusão	5
2.1.2 Critérios de exclusão	7
2.1.3 Desfechos clínicos.....	7
2.1.4 Estratégia de busca.....	8
2.1.5 Risco de viés	9
2.1.6 Análise estatística.....	9
2.2 Análise econômica	10
2.2.1 Modelo de árvore de decisão	11
2.2.2 Parâmetros de efetividade.....	13
2.2.3 Parâmetros de custos.....	16
2.2.4 Probabilidade dos eventos	19
2.2.5 Análise de sensibilidade relacionada aos parâmetros do modelo	19
2.2.6 Limiar de custo-efetividade.....	20
3 RESULTADOS	21
3.1 Revisão sistemática e metanálise	21
3.1.1 Risco de viés	26
3.1.2 Metanálise dos desfechos primários de eficácia na artroplastia de quadril	29
3.1.3 Metanálise dos desfechos primários de eficácia na artroplastia de joelho	30
3.1.4 Metanálise dos desfechos primários de segurança na artroplastia de quadril.....	30
3.1.5 Metanálise dos desfechos primários de segurança na artroplastia de joelho.....	32
3.1.6 Metanálise dos desfechos secundários de eficácia na artroplastia de quadril.....	33
3.1.7 Metanálise dos desfechos secundários de eficácia na artroplastia de joelho.....	36

3.1.8 Metanálise dos desfechos secundários de segurança na artroplastia de quadril .	39
3.1.9 Metanálise dos desfechos secundários de segurança na artroplastia de joelho ..	39
3.1.10 Interação entre o tipo de medicamento e a cirurgia.....	40
3.1.11 Metarregressão	40
3.2 Análise econômica	41
3.2.1 Análise de custo-efetividade.....	41
3.2.2 Análise de sensibilidade	47
4 DISCUSSÃO	54
4.1 Revisão sistemática e metanálise	54
4.2 Análise econômica	57
5 CONCLUSÕES	61
6 ANEXOS.....	62
7 REFERÊNCIAS	64
Abstract	
Apêndice	

Lista de figuras

Figura 1. Plano de custo-efetividade	11
Figura 2. Modelo de árvore de decisão para artroplastia de quadril ou joelho	12
Figura 3. Diagrama de fluxo consolidado	21
Figura 4. Sumário do risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	28
Figura 5. Risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	29
Figura 6. Estudos que compararam apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana à enoxaparina e analisaram o desfecho trombose venosa profunda na artroplastia de quadril	29
Figura 7. Estudos que compararam apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana à enoxaparina e analisaram o desfecho trombose venosa profunda na artroplastia de joelho	30
Figura 8. Estudos que compararam apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana à enoxaparina e analisaram o desfecho sangramento total na artroplastia de quadril.....	31
Figura 9. Estudos que compararam apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana à enoxaparina e analisaram o desfecho sangramento maior na artroplastia de quadril	31
Figura 10. Estudos que compararam apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana à enoxaparina e analisaram o desfecho sangramento total na artroplastia de joelho	32
Figura 11. Estudos que compararam apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana à enoxaparina e analisaram o desfecho sangramento maior na artroplastia de joelho	33
Figura 12. Estudos que compararam apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana à enoxaparina e analisaram o desfecho trombose venosa profunda sintomática na artroplastia de quadril	33
Figura 13. Estudos que compararam apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana à enoxaparina e analisaram o desfecho trombose venosa profunda proximal na artroplastia de quadril.....	34

Figura 14. Estudos que compararam apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana à enoxaparina e analisaram o desfecho trombose venosa profunda distal na artroplastia de quadril	35
Figura 15. Estudos que compararam apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana à enoxaparina e analisaram o desfecho tromboembolismo pulmonar na artroplastia de quadril	35
Figura 16. Estudos que compararam apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana à enoxaparina e analisaram o desfecho mortalidade na artroplastia de quadril.....	36
Figura 17. Estudos que compararam apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana à enoxaparina e analisaram o desfecho trombose venosa profunda sintomática na artroplastia de joelho	36
Figura 18. Estudos que compararam apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana à enoxaparina e analisaram o desfecho trombose venosa profunda proximal na artroplastia de joelho.....	37
Figura 19. Estudos que compararam apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana à enoxaparina e analisaram o desfecho trombose venosa profunda distal na artroplastia de joelho	38
Figura 20. Estudos que compararam apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana à enoxaparina e analisaram o desfecho tromboembolismo pulmonar na artroplastia de joelho	38
Figura 21. Estudos que compararam apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana à enoxaparina e analisaram o desfecho mortalidade na artroplastia de joelho.....	39
Figura 22. Plano de custo-efetividade da comparação de rivaroxabana à enoxaparina na prevenção de eventos tromboembólicos em artroplastia de quadril	43
Figura 23. Plano de custo-efetividade da comparação de dabigatrana à enoxaparina na prevenção de eventos tromboembólicos em artroplastia de quadril.....	44
Figura 24. Plano de custo-efetividade da comparação de apixabana à enoxaparina na prevenção de eventos tromboembólicos em artroplastia de quadril.....	44
Figura 25. Plano de custo-efetividade da comparação de edoxabana à enoxaparina na prevenção de eventos tromboembólicos em artroplastia de quadril.....	45
Figura 26. Plano de custo-efetividade da comparação de rivaroxabana à enoxaparina na prevenção de eventos tromboembólicos em artroplastia de joelho	45

Figura 27. Plano de custo-efetividade da comparação de dabigatrana à enoxaparina na prevenção de eventos tromboembólicos em artroplastia de joelho	46
Figura 28. Plano de custo-efetividade da comparação de apixabana à enoxaparina na prevenção de eventos tromboembólicos em artroplastia de joelho	46
Figura 29. Plano de custo-efetividade da comparação de edoxabana à enoxaparina na prevenção de eventos tromboembólicos em artroplastia de joelho	47
Figura 30. Análise de sensibilidade da comparação de rivaroxabana à enoxaparina na profilaxia de eventos tromboembólicos em artroplastia de quadril	48
Figura 31. Análise de sensibilidade da comparação de dabigatrana à enoxaparina na profilaxia de eventos tromboembólicos em artroplastia de quadril	49
Figura 32. Análise de sensibilidade da comparação de edoxabana à enoxaparina na profilaxia de eventos tromboembólicos em artroplastia de quadril	50
Figura 33. Análise de sensibilidade da comparação de dabigatrana à enoxaparina na profilaxia de eventos tromboembólicos em artroplastia de joelho	51
Figura 34. Análise de sensibilidade da comparação de rivaroxabana à enoxaparina na profilaxia de eventos tromboembólicos em artroplastia de joelho	52
Figura 35. Análise de sensibilidade da comparação de apixabana à enoxaparina na profilaxia de eventos tromboembólicos em artroplastia de joelho	53

Lista de tabelas

Tabela 1. Critérios de inclusão e exclusão da revisão sistemática	6
Tabela 2. Análise econômica – Número de ocorrências dos desfechos clínicos em artroplastia de quadril e joelho.....	14
Tabela 3. Procedimentos e preços do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPME do Sistema Único de Saúde.....	16
Tabela 4. Preços dos anticoagulantes orais diretos e da enoxaparina do Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde e a Lista de Preços de Medicamentos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária	17
Tabela 5. Características dos estudos e tratamentos incluídos na revisão sistemática	23
Tabela 6. Características dos pacientes incluídos na metanálise	25
Tabela 7. Interação entre tipo de anticoagulante oral direto e tipo de cirurgia nos desfechos trombose venosa profunda e sangramento maior	40
Tabela 8. Resultado do modelo de custo-efetividade para a profilaxia de trombose venosa em pacientes submetidos à artroplastia de quadril	41
Tabela 9. Resultado do modelo de custo-efetividade para a profilaxia de trombose venosa em pacientes submetidos à artroplastia de joelho	41

Lista de abreviaturas e símbolos

AJ	Artroplastia eletiva de joelho
AQ	Artroplastia eletiva de quadril
DOACs	Anticoagulantes orais diretos (<i>Direct Oral Anticoagulants</i>)
€	Euro, moeda da União Européia
ECRs	Estudos clínicos randomizados
I ²	Teste de inconsistência de Higgins
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
QALY	Anos de vida ajustados por qualidade (<i>Quality-adjusted life years</i>)
RCE	Razão de custo-efetividade
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RR	Risco relativo
R\$	Real, moeda brasileira
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TEV	Tromboembolismo venoso
TVP	Trombose venosa profunda
US\$	Dólar americano

Resumo

Introdução: Tromboembolismo venoso é uma doença com alta incidência e morbimortalidade na população mundial, especialmente em pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas e sua prevenção inclui a utilização de medicações anticoagulantes. Não há, na literatura publicada, metanálise e estudo econômico sob a perspectiva do sistema público de saúde brasileiro que tenham comparado os anticoagulantes orais diretos dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e edoxabana à enoxaparina na prevenção de tromboembolismo venoso com análise dos desfechos separada em dois grupos de cirurgia: artroplastia de quadril e joelho. **Objetivos:** Realizar revisão sistemática e metanálise para comparar os anticoagulantes orais diretos à enoxaparina na prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes submetidos à artroplastia de quadril ou joelho, seguida de análise econômica de custo-efetividade, sob a perspectiva do sistema de saúde público brasileiro. **Métodos:** Foi realizada revisão sistemática e metanálise de estudos clínicos randomizados que comparou rivaroxabana, dabigatrana, apixabana ou edoxabana à enoxaparina em pacientes submetidos à artroplastia eletiva de quadril ou joelho. Os desfechos primários analisados foram: trombose venosa profunda, qualquer sangramento e sangramento maior e, os desfechos secundários analisados foram: tromboembolismo pulmonar, trombose venosa profunda sintomática, proximal ou distal, morte, acidente vascular cerebral, sangramento intracraniano e sangramento fatal. Na sequência foi realizada análise econômica de custo-efetividade baseada no modelo de árvore de decisão com horizonte de análise de 100 dias. **Resultados:** Foram incluídos 22 estudos na revisão sistemática, totalizando 42.699 pacientes, 57,3% no grupo anticoagulantes orais diretos e 42,7% no grupo enoxaparina. No grupo quadril, os anticoagulantes orais diretos apresentaram melhores resultados na prevenção de trombose venosa profunda (RR 0,42, IC95% 0,26-0,69, $p<0,001$), proximal (RR 0,41, IC95% 0,23-0,72, $p=0,02$) e distal (RR 0,60, IC95% 0,37-0,96, $p=0,034$). No grupo joelho, os anticoagulantes orais diretos apresentaram melhores resultados na prevenção de trombose venosa profunda sintomática (RR 0,58, IC95% 0,37-0,90, $p=0,015$), sem aumentar o risco de sangramento. A análise econômica mostrou que, no grupo quadril, os quatro anticoagulantes foram terapias dominantes (menor custo e maior efetividade) em relação à enoxaparina, com razão de custo-efetividade incremental de US\$ -

14.771.000,00 (dabigatrana), seguida de US\$ -9.559,50 (edoxabana), US\$ -6.873,00 (apixabana) e US\$ -3.986,50 (rivaroxabana) para cada evento evitado, sendo necessário tratar 100.000, 50, 50 e 25 pacientes, respectivamente, para a obtenção de tal economia. No grupo joelho, três anticoagulantes foram dominantes em relação à enoxaparina, com razão de custo-efetividade incremental de US\$ -2.315,50 (rivaroxabana), US\$ -2.045,17 (edoxabana) e US\$ -863,28 (apixabana) para cada evento evitado, sendo necessário tratar 25, 20 e 7,7 pacientes, respectivamente, para a obtenção de tal economia. Neste grupo, dabigatrana não foi terapia dominante, com razão de custo-efetividade incremental de US\$ 727,21, valor que não ultrapassou o limiar de disposição a pagar por cada evento evitado de US\$ 26.915,34, sendo considerada medicação custo-efetiva e sendo necessário 6,7 pacientes tratados para a obtenção de tal resultado econômico. **Conclusões:** Os resultados foram favoráveis aos anticoagulantes orais diretos em comparação à enoxaparina na prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes submetidos à artroplastia de quadril ou joelho, sem aumentar o risco de sangramento. A análise econômica mostrou que, comparado à enoxaparina, rivaroxabana, apixabana e edoxabana foram terapias dominantes nos dois grupos (quadril e joelho), enquanto dabigatrana foi terapia dominante somente no grupo quadril.

Número de registro PROSPERO: CRD42019128988.

Descritores: Tromboembolia venosa; Anticoagulantes; Artroplastia de quadril; Artroplastia de joelho; Avaliação de custo-efetividade

1 INTRODUÇÃO

Tromboembolismo venoso (TEV), que inclui trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP), acomete pessoas de todas as idades e etnias. A incidência anual de TEV na Europa, Austrália e Américas do Norte e do Sul variou de 75 a 269 eventos por 100.000 indivíduos, aumentando com a idade e hospitalização.^(1,2) Estudo retrospectivo brasileiro com dados do Sistema Único de Saúde mostrou que a incidência de TEV entre os anos de 2011 e 2014 foi de 144 a 336 eventos por 100.000 indivíduos.⁽³⁾

Eventos tromboembólicos aumentam a morbidade e a mortalidade dos pacientes e foram responsáveis por mais de 300.000 mortes todos os anos na América e na Europa^(4,5) No Brasil, a mortalidade estimada por TEP em 2010 foi de 2,62 a cada 100.000 habitantes.⁽⁶⁾ Nos pacientes internados, a incidência de TEV variou de 10 a 40% e foi ainda maior nos pacientes submetidos à artroplastia eletiva de quadril (AQ) e artroplastia eletiva de joelho (AJ) chegando a atingir de 40 a 60% dos pacientes que não receberam profilaxia,^(7,8) o que levou TEV a ocupar o primeiro lugar entre as causas de morte evitáveis associadas à internação.⁽⁹⁾ A diretriz americana de prevenção de TEV aponta que, sem profilaxia, a doença ocorreu em 4,3% dos pacientes no seguimento de 35 dias de pós-operatório de AQ e AJ.⁽⁷⁾ Com a utilização de profilaxia com heparina de baixo peso molecular, a taxa caiu para 1,8%. TEP foi uma das principais causas de morte entre pacientes internados que realizaram AQ ou AJ e receberam profilaxia com heparina, porém, sua incidência foi baixa nos estudos clínicos (0,55%).⁽¹⁰⁾

A principal indicação para AQ e AJ é a osteoartrose, que está entre as principais causas de hospitalização no Brasil e nos Estados Unidos da América.^(11,12) Sua etiologia inclui trauma, cirurgia prévia, uso excessivo e desgaste da articulação (como sobrepeso e envelhecimento), infecção e fatores genéticos.⁽¹³⁾ A média de idade para a realização de AJ nos pacientes americanos foi 65,7 anos e quadril foi 67,8 anos.⁽¹⁴⁾ O número de americanos com prótese de quadril ou joelho (7,0 milhões) em 2010 foi equivalente à prevalência de doenças como acidente vascular cerebral (6,8 milhões) ou infarto agudo do miocárdio (7,6 milhões) e foi estimado que esse número aumentará para 11 milhões em 2030.⁽¹⁵⁾ Dados americanos mostraram que foram realizadas mais de 700.000 AJ e 450.000 AQ no ano de 2011.^(16,17) Há poucos e

fragmentados dados brasileiros que registraram média anual de 8.057 AJ e 25.338 AQ entre 2014 e 2018.⁽¹⁸⁾

O envelhecimento da população será um fator determinante para o aumento do número de AQ e AJ nas próximas décadas no Brasil. Dados do último censo, realizado em 2010, mostraram que o ritmo de envelhecimento da população está aumentando rapidamente e o percentual de idosos (acima de 65 anos) na população passará de 7,3% em 2010 para 21,9% em 2050; adicionalmente ocorrerá elevação da expectativa média de vida dos brasileiros de 73,8 anos para 80,6 anos.⁽¹⁹⁾ No Brasil, como 86% da população idosa é dependente da assistência pública à saúde⁽²⁰⁾ é fundamental dar atenção à profilaxia de TEV em cirurgias ortopédicas com priorização de estudos de análise econômica e custo-efetividade, a fim de programar a correta alocação dos recursos financeiros.

Até o ano de 2004 havia poucas opções entre as medicações anticoagulantes testadas e aprovadas em estudos clínicos e utilizadas para prevenir TEV em cirurgias ortopédicas, entre elas as heparinas, a varfarina e o fondaparinux. Os estudos seguiram buscando novas opções e, em 2005, foram publicados os primeiros estudos de uma nova classe de medicação oral para a profilaxia de TEV, os anticoagulantes orais diretos (DOACs – *Direct Oral Anticoagulants*).⁽²¹⁾ Essas medicações mostraram maior eficácia e segurança semelhante à enoxaparina na prevenção de TEV em AQ e AJ.^(21–42) O trombo venoso é rico em fibrina e glóbulos vermelhos, contendo relativamente pouca plaqueta; assim, as medicações mais eficazes na prevenção de eventos tromboembólicos venosos são aquelas que inibem a via final da coagulação, inibindo a ativação dos fatores X e II e consequentemente inibindo a transformação de fibrinogênio em fibrina.⁽⁴³⁾ Os DOACs são medicações que inibem seletivamente fatores da via final da coagulação: dabigatrana inibe a trombina (ou fator II ativado), enquanto rivaroxabana, apixabana e edoxabana inibem o fator X ativado.

Dabigatrana é um inibidor direto, seletivo e reversível da trombina, com absorção oral; a dose testada em ensaios clínicos e aprovada para prevenção de TEV em AQ e AJ foi 220mg uma vez ao dia, iniciada com metade da dose logo após a cirurgia; a dose pode ser reduzida para 150mg uma vez ao dia se o paciente tiver mais que 75 anos, *clearance* de creatinina entre 30 e 50mL/min ou necessitar de tratamento concomitante com verapamil ou amiodarona; o pico plasmático da medicação é de 0,5 a 2 horas após a administração e a meia vida varia de 13 (função renal normal) a 27

horas (função renal alterada), com eliminação renal predominante.⁽⁴⁴⁾ Rivaroxabana é um inibidor direto e seletivo do fator X ativado; a dose testada em ensaios clínicos e aprovada para prevenção de TEV em AQ e AJ foi 10mg uma vez ao dia, iniciada 6 a 10 horas após a cirurgia; o pico plasmático da medicação é de 2 a 3 horas após a administração e a meia vida é de 7 a 11 horas, com eliminação renal predominante.⁽⁴⁵⁾ Apixabana é um inibidor direto do fator X ativado; a dose testada em ensaios clínicos e aprovada para prevenção de TEV em AQ e AJ foi 2,5mg duas vezes ao dia; seu pico plasmático é de 3 horas, a meia vida é de 8 a 14 horas e sua eliminação é por múltiplas vias, incluindo renal e intestinal.⁽⁴⁶⁾ Edoxabana é um inibidor direto do fator X ativado; a dosagem testada em ensaios clínicos e aprovada para prevenção de TEV em AQ e AJ foi 30mg uma vez ao dia; seu pico plasmático é de 1 a 2 horas, a meia vida é de 8 a 10 horas e sua eliminação é renal e intestinal.⁽⁴⁷⁾ Enoxaparina tem ação na ativação da antitrombina III e inibe predominantemente os fatores II ativado e X ativado; as doses testadas em ensaios clínicos e aprovadas para prevenção de TEV em AQ e AJ foram 40mg uma vez ao dia ou 30mg duas vezes ao dia ou 20mg duas vezes ao dia; o pico plasmático da medicação é de 3 a 5 horas e a meia vida é de 4 a 7 horas e sua eliminação é renal.⁽⁴⁸⁾ Dabigatrana, rivaroxabana e apixabana foram aprovadas para uso clínico pelos principais órgãos reguladores para utilização na profilaxia de TEV em AQ e AJ nos Estados Unidos da América, Europa e Brasil.^(49–54) Quando considerada a mesma finalidade, edoxabana foi aprovada somente no Japão, país onde foram realizados os estudos fase 2 e 3 da medicação.^(31,32)

A profilaxia de TEV em AQ e AJ segue diretrizes internacionais que recomendam o uso de um dos agentes a seguir: heparina de baixo peso molecular, fondaparinux, apixabana, dabigatrana, rivaroxabana, heparina não fracionada em baixas doses, antagonistas de vitamina K, aspirina ou um dispositivo de compressão pneumática intermitente por período de 10 a 14 dias na AJ e 35 dias na AQ.^(10,55,56) A heparina de baixo peso molecular tem maior tempo de uso na prática clínica e maior número de evidências de mundo real, por esse motivo, é considerada pelas diretrizes a melhor opção quando comparada às outras medicações.^(10,57) Como a profilaxia para TEV deve ser realizada por período que varia de 10 a 35 dias, o maior período de utilização da medicação acaba acontecendo no ambiente domiciliar. Neste contexto, os DOACs têm a vantagem de serem medicações orais, com mínima interação com alimentação e outras medicações e não necessitam de ajuste de dose ou

monitorização laboratorial, sendo uma opção mais confortável para o paciente do que as heparinas.⁽⁵⁸⁾

Metanálises publicadas em 2012 avaliaram a profilaxia de TEV em pacientes ortopédicos, compararam o uso de rivaroxabana, dabigatrana e apixabana à enoxaparina e mostraram que esses DOACs tiveram maior eficácia, com semelhante perfil de sangramento.^(59,60) Recentes metanálises incluíram edoxabana no grupo DOAC, com resultados semelhantes.^(61–63) Porém, nenhuma metanálise previamente publicada comparou os quatro DOACs à enoxaparina na prevenção de TEV, separando a análise dos desfechos por grupos de cirurgia: AQ e AJ.

Adicionalmente, os poucos estudos de custo-efetividade que compararam os DOACs à enoxaparina em pacientes submetidos à AQ e AJ sugeriram que os DOACs foram boa opção, com menores custos e melhores resultados de eficácia.^(64,65) De maneira geral, os resultados de análises de custo-efetividade não são generalizados para outros países e contextos, onde há diferenças nos cuidados empregados no tratamento das doenças e nos custos das medicações e serviços em saúde.⁽⁶⁶⁾ Especificamente, no cenário brasileiro, não há nenhum estudo econômico que avaliou a relação de custo-efetividade, sob a perspectiva do sistema público de saúde e comparou os quatro DOACs à enoxaparina na prevenção de TEV.

1.1 Objetivos

1. Realizar revisão sistemática da literatura e metanálise de estudos clínicos randomizados para comparar os anticoagulantes orais diretos à enoxaparina na prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes submetidos à artroplastia de quadril ou joelho, seguida de análise econômica de custo-efetividade;

2. Realizar análise econômica de custo-efetividade que comparou os anticoagulantes orais diretos rivaroxabana, dabigatrana, apixabana e edoxabana à enoxaparina na prevenção de tromboembolismo venoso em pacientes submetidos à artroplastia eletiva de quadril ou joelho, sob a perspectiva do sistema de saúde público brasileiro, o Sistema Único de Saúde.

2 MÉTODOS

Este projeto de pesquisa foi avaliado pelo Comitê Científico vinculado ao Sistema Gerenciador de Projetos de Pesquisa (SGPP) do Hospital Israelita Albert Einstein, cujo parecer indicou não haver necessidade de avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) por se tratar de estudo com base em dados secundários, obtidos por meio de estudos prévios publicados em literatura. Este projeto está registrado no SGPP do Hospital Israelita Albert Einstein sob o número 2369-15.

2.1 Revisão sistemática da literatura e metanálise

A revisão sistemática e metanálise seguiram a metodologia Prisma.⁽⁶⁷⁾

O protocolo da revisão sistemática foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO register)*, sob número CRD42019128988.⁽⁶⁸⁾

2.1.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos estudos clínicos randomizados (ECRs) seguindo a metodologia PICO (acrônimo para **P**opulação, **I**ntervenção, **C**ontrolado e **O**utcomes – em inglês, representando **D**esfechos) (Tabela 1).

- **Pacientes:** adultos submetidos à AQ ou AJ;
- **Intervenção:** pacientes que receberam profilaxia medicamentosa para TEV com um dos DOACs: rivaroxabana, dabigatрана, apixabana ou edoxabana;
- **Controle:** pacientes que receberam profilaxia medicamentosa para TEV com enoxaparina;
- **Outcomes (Desfechos):** descritos a seguir, no item 2.1.3.

Tabela 1. Critérios de inclusão e exclusão da revisão sistemática

Critérios	Inclusão	Exclusão
População	Adultos (idade acima de 18 anos) Submetidos à artroplastia eletiva de quadril ou joelho	Idade inferior a 18 anos
Intervenção (DOACs)	Rivaroxabana / dabigatрана / apixabana / edoxabana	Outro anticoagulante oral
Controle	Enoxaparina	Outra medicação diferente de enoxaparina
Desfechos de eficácia	Primário: TVP Secundários: TEP, TVP sintomática, proximal, distal e óbito	
Desfechos de segurança	Primários: qualquer sangramento / sangramento maior Secundários: AVC, IAM, sangramento intracraniano ou fatal	
Desenho do estudo	Estudos clínicos randomizados	Estudos não disponíveis em sua íntegra
Data e língua de publicação	Sem restrição	Estudos não publicados até 30/08/2019

*TVP: trombose venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; AVC: acidente vascular cerebral; IAM: infarto agudo do miocárdio. DOACs: anticoagulantes orais diretos (*Direct Oral Anticoagulants*).

Foram consideradas para este estudo apenas medicações aprovadas pelas seguintes agências regulatórias: 1. Agência Federal de Administração de Alimentos e Medicamentos do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos (FDA – *Food and Drug Administration*); 2. Agência Europeia de Medicamentos; 3. Agência Japonesa Farmacêutica e de Segurança Alimentar. Enoxaparina foi a medicação escolhida como comparador devido ao seu uso clínico global, presença constante em estudos clínicos e forte evidência de recomendação em diferentes diretrizes internacionais para a prevenção de TEV em AQ e AJ.^(10,55,56) Não houve restrição de idioma ou data nesta pesquisa.

Na análise de dados da metanálise foram considerados apenas ECRs que incluíram a dose total diária aprovada pelas agências regulatórias para utilização dos DOACs na prática clínica: dabigatрана 220 ou 150mg uma vez ao dia; rivaroxabana 10mg uma vez ao dia; apixabana 2,5mg duas vezes ao dia ou edoxabana 30mg uma vez ao dia.

2.1.2 Critérios de exclusão

1. Pacientes com idade inferior à 18 anos;
2. Estudos clínicos randomizados não publicados até a data limite dessa revisão (30/08/2019), ou não disponíveis em sua íntegra;
3. Grupo intervenção diferente de rivaroxabana, dabigatрана, apixabana ou edoxabana;
4. Grupo controle diferente de enoxaparina;
5. Pacientes excluídos dos ECRs, entre eles: sangramento ativo, alto risco para sangramento, hemoglobina inferior a 10g/dL, plaquetas inferiores a 100.000 μ l, mulheres em idade fértil sem utilização de método contraceptivo eficaz, hipertensão não controlada, alteração de enzimas hepáticas 1,5 vez acima do limite superior da normalidade, uso concomitante de medicações que alteram a coagulação ou a função plaquetária, alergia ao contraste iodado, abuso de álcool ou outra substância no último ano, antecedente de trombocitopenia induzida por heparina ou infarto agudo do miocárdio nos últimos 3 meses ou TEV nos últimos 12 meses, neoplasia, doença hepatobiliar, úlcera gástrica nos últimos 3 meses.

2.1.3 Desfechos clínicos

Os desfechos de eficácia analisados foram:

- Primário: número de eventos de TVP;
- Secundários: número de eventos de TEP, TVP sintomática, TVP proximal ou distal ou morte

Os desfechos de segurança analisados foram:

- Primários: qualquer sangramento e sangramento maior;
- Secundários: acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio, sangramento intracraniano e sangramento fatal.

2.1.4 Estratégia de busca

Foi realizada revisão sistemática da literatura de ECRs que compararam os anticoagulantes orais diretos rivaroxabana, dabigatran, apixabana e edoxabana à enoxaparina em pacientes submetidos à AQ ou AJ.

Dois investigadores (CMS e ASN), de forma independente, fizeram busca eletrônica e análise dos artigos encontrados nos sites PubMed, Biblioteca Cochrane, Embase e Lilacs. A última busca foi feita em 30 de agosto de 2019. A busca foi realizada com os seguintes descritores em ciências da saúde da Biblioteca Nacional Americana de Medicina, em inglês: (*'Arthroplasty, Replacement, Knee'* OR *'Arthroplasty, Replacement, Hip'*) AND (*'Embolism and Thrombosis'* OR *'Pulmonary Embolism'* OR *'Venous Thrombosis'*) AND (*'Heparin, Low-Molecular-Weight'* OR *'Enoxaparin'*) AND (*'Factor Xa Inhibitors'* OR *'dabigatran'* OR *'apixaban'* OR *'rivaroxaban'* OR *'edoxaban'*). Busca restrita à "*controlled clinical trial*" OR "*randomized controlled trial*", sem restrição de data ou língua. Os estudos foram então avaliados por meio da leitura dos títulos e resumos e selecionados aqueles potencialmente elegíveis. Na sequência, foram lidos os textos completos dos artigos, incluindo suplementos e apêndices, para confirmar a elegibilidade destes. Adicionalmente, foi feita busca e inclusão manual de artigos por meio da verificação da lista de referências bibliográficas dos estudos incluídos na revisão e consulta à especialista da área. Quando houve discordância na elegibilidade do artigo, esta foi resolvida após discussão e consenso entre os dois investigadores.

Foi construído banco de dados em planilha do Microsoft Excel (versão Microsoft Office 365, última atualização em outubro de 2018). O investigador CMS extraiu os dados dos estudos e o investigador, ASN, checkou os dados coletados. Dados não encontrados foram pesquisados no suplemento e apêndice dos artigos e, se ausentes, foram tratados como informação faltante (*missing data*).

As informações coletadas em cada estudo foram: 1. características gerais (nome-acrônimo, drogas testadas, ano de publicação, cadastro no clinicaltrials.gov, financiamento, forma de randomização e cegamento, centros participantes); 2. características dos participantes (idade, sexo, peso); 3. tipo de intervenção (droga estudada e controle, dose, duração da terapia, tempo de início da primeira dose, tempo de seguimento); 4. desfechos avaliados (TVP total, assintomática,

sintomática, proximal e distal, TEV total, TEP total e fatal, óbito, sangramento total, maior, fatal e intracraniano, acidente vascular cerebral e eventos adversos).

2.1.5 Risco de viés

O risco de viés individual de cada estudo randomizado foi avaliado com base na ferramenta Cochrane Risk of Bias Tool.⁽⁶⁹⁾

A análise do risco de viés de publicação entre os estudos seria feita pelo gráfico de funil se houvesse pelo menos dez estudos de cada medicação em cada grupo de cirurgia (AQ ou AJ).⁷⁰

2.1.6 Análise estatística

Os pacientes foram analisados no grupo de estudo no qual foram randomizados originalmente. Foram realizadas comparações diretas entre os DOACs (individualmente e como classe de medicação) *versus* enoxaparina para análise de eficácia e segurança.

Os desfechos de cada estudo foram sumarizados em forma de medida de efeito e variados de acordo com o tipo do dado. Para dados dicotômicos foi calculado o risco relativo (RR) com seu respectivo intervalo de confiança de 95% (IC95%) com base no modelo de efeitos aleatórios segundo DerSimonian-Laird.⁽⁷¹⁾ Para dados contínuos foi calculada a média. A representação gráfica dos resultados foi feita por meio de *forest plots*.

Foram utilizadas três ferramentas para a pesquisa de heterogeneidade: teste de inconsistência de Higgins ou do I^2 , análise de interação e metarregressão. O teste I^2 descreve a porcentagem da variabilidade na estimativa de efeito entre os estudos, que é resultante da heterogeneidade entre eles, e não do acaso. A estatística I^2 pode variar de zero até 100%, onde valores próximos a 25, 50 e 75% representam, respectivamente, heterogeneidade baixa, moderada e alta.⁽⁷²⁾

Como metanálises previamente publicadas consideraram AQ e AJ como um grupo único de cirurgia e analisaram os desfechos agrupados de AQ e AJ, na análise de interação foi testado se o efeito dos DOACs variou nos diferentes grupos de cirurgia (AQ e AJ), considerando os desfechos primários TVP e sangramento maior.

Na metarregressão foi avaliado se o efeito dos DOACs nos

desfechos TVP e sangramento maior variou de acordo com as covariáveis idade, sexo e peso. O resultado descreveu o quanto o RR foi modificado pelo aumento de uma unidade nas covariáveis analisadas.⁽⁷³⁾

Todas as análises foram feitas pelo *software* Review Manager, versão 5.1.1 ou programa SPSS versão 20 (IBM SPSS Statistics for Windows, versão 20.0. Armonk, NY: IBM Corporation) ou programa estatístico “R” versão 2.12.0 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Em todas as análises o valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

2.2 Análise econômica

A análise econômica de custo-efetividade seguiu a diretriz de avaliação econômica do Ministério da Saúde brasileiro, que orienta a elaboração de estudos de avaliação econômica voltados para a gestão do Sistema Único de Saúde.⁽⁶⁶⁾

Foram calculados o custo, a efetividade, a razão de custo-efetividade (RCE) e razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para cada estratégia (DOAC ou enoxaparina) para a prevenção de TEV em AQ ou AJ. A RCE foi expressa como custo por desfecho clínico evitado e RCEI como custo incremental a cada desfecho evitado. As fórmulas para cálculo de RCE e RCEI estão a seguir.

$$RCE\ DOAC = CDOAC / EDOAC;$$

$$RCE\ Enoxaparina = CEnoxaparina / EEnoxaparina;$$

$$RCEI = (CDOAC - CEnoxaparina) / (EDOAC - EEnoxaparina);$$

*C: custo / E: efetividade / I: incremental / DOAC: anticoagulante oral direto.

Os resultados foram expressos graficamente em figuras de quatro quadrantes, que consideram a diferença dos custos *versus* a diferença de efetividade (Figura 1). A estratégia foi considerada dominante em relação à tecnologia de referência quando seu custo foi menor, com maior efetividade. Para estratégias não dominantes, a interpretação da RCEI foi feita de acordo com o limiar de disposição a pagar.

Plano horizontal: variação da efetividade (ΔEff); plano vertical: variação dos custos ($\Delta\$$).

Figura 1. Plano de custo-efetividade

2.2.1 Modelo de árvore de decisão

A análise econômica foi baseada em estudo de custo-efetividade, com a construção de modelos de árvore de decisão separados para AQ e AJ, no qual foram imputados dados de custos e efetividade de cada DOAC comparado à enoxaparina na profilaxia de TEV em pacientes submetidos à AQ ou AJ durante 100 dias de seguimento pós-operatório (Figura 2). No total, foram construídas oito árvores de decisão: dois modelos (AQ e AJ) e quatro DOACs (dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e edoxabana). Cada árvore incorporou somente os desfechos clínicos da metanálise realizada anteriormente e projetou a taxa de desfechos na população estudada e os custos sob a perspectiva do sistema de saúde público brasileiro. Não houve nova intervenção, coleta de dados ou inclusão de pacientes. O modelo foi construído com a utilização do *software TreeAge Pro* versão 2015 (*TreeAge Software, Inc, Williamstown, MA, EUA*).

*AQ: artroplastia de quadril; AJ: artroplastia de joelho

Figura 2. Modelo de árvore de decisão para artroplastia de quadril ou joelho

As características do modelo foram:

- População: Pacientes adultos submetidos à AQ ou AJ.
- Intervenção: Profilaxia para TEV com rivaroxabana, dabigatrana, apixabana ou edoxabana. A dose das medicações considerada neste modelo foram: rivaroxabana 10mg uma vez ao dia, dabigatrana 220mg uma vez ao dia, apixabana 2,5mg duas vezes ao dia e edoxabana 30mg uma vez ao dia. Assim, dabigatrana 150mg uma vez ao dia foi excluída do modelo.
- Comparador: enoxaparina na dose de 40mg uma vez ao dia.
- Horizonte de tempo: 100 dias de pós-operatório, conforme o tempo de acompanhamento realizado nos estudos clínicos, uma vez que a maior incidência de TEV após AQ e AJ ocorre nos primeiros 35 dias de pós-operatório.⁽¹⁰⁾
- Efetividade: A avaliação de efetividade de cada medicação foi considerada como o número de desfechos evitados: TEP, TVP proximal ou distal, sangramento maior, sangramento não maior ou óbito. O número de desfechos utilizado foi o calculado na metanálise previamente descrita, baseada em ECRs. Maiores detalhes sobre efetividade foram apresentados no item 2.2.3.

Todos os pacientes foram considerados sob risco perioperatório de desenvolver TEV (TEP, TVP proximal ou distal) ou ter sangramento (maior ou não

maior), como complicação da profilaxia. Os pacientes também poderiam evoluir para óbito ou não apresentar nenhum dos desfechos anteriores.

2.2.2 Parâmetros de efetividade

A medida de efetividade de cada medicação foi definida como a ausência de eventos tromboembólicos, sangramento ou morte (número de desfechos evitados), no horizonte de análise de 100 dias.

O número de ocorrência dos desfechos nos diferentes estudos está descrito na tabela 2.

Para a definição de tempo de tratamento para eventos tromboembólicos, foi considerada a diretriz americana para tratamento de doenças tromboembólicas que recomenda:⁽⁷⁴⁾

- Trombose venosa profunda proximal ou TEP: terapia anticoagulante no ambiente hospitalar por 5 dias e deve ser mantida por 3 meses.
- Trombose venosa profunda distal: não há necessidade de tratamento hospitalar e a terapia anticoagulante deve ser domiciliar, por um período de 3 meses.

Nos estudos clínicos, sangramento maior foi definido como aquele que levou à queda acima de 2g/dL da hemoglobina no pós-cirúrgico e/ou a necessidade de transfusão de duas ou mais unidades de concentrado de hemácias e/ou sangramento em órgão crítico (sistema nervoso central, retroperitoneal, intraocular, intrapericárdico ou intraespinhal). Sangramento não maior foi definido como qualquer sangramento não incluído na definição de sangramento maior, como epistaxe, sangramento gastrointestinal, hematúria, equimose, hematoma, hemoptise, entre outros.

Tabela 2. Análise econômica – Número de ocorrências dos desfechos clínicos em artroplastia de quadril e joelho

Medicamento	Desfecho	Artroplastia de Quadril						Artroplastia de Joelho					
		Nº Eventos	Total pop	Pop LI	Pop LS	Desfecho LI	Desfecho LS	Nº Eventos	Total pop	Pop LI	Pop LS	Desfecho LI	Desfecho LS
Rivaroxabana	TEP	5	2605	33	1595	0	4	4	2887	102	1584	0	4
	TEV												
	TVP Proximal	9	2572	113	1595	1	5	12	2408	824	1584	3	9
	TVP Distal	29	2572	113	1595	9	11	122	2408	824	1584	52	70
	Sangramento												
	Maior	8	3579	142	2209	1	6	17	2746	1220	1526	7	10
	Total	223	3579	142	2209	9	133	220	2746	1220	1526	60	160
Enoxaparina	Óbito	6	2572	113	1595	0	4	2	2785	1201	1584	0	2
	TEP	5	2566	32	1558	0	4	12	2893	112	1564	0	8
	TEV												
	TVP Proximal	78	2534	107	1558	3	44	33	2442	878	1564	13	20
	TVP Distal	73	2534	107	1558	22	27	203	2442	878	1564	63	140
	Sangramento												
	Maior	6	3610	157	2224	1	3	10	2747	1239	1508	4	6
	Total	213	3610	157	2224	14	131	202	2747	1239	1508	60	142
Dabigatrana	Óbito	10	2534	107	1558	0	6	5	2781	1217	1564	2	3
	TEP	6	2138	1001	1137	1	5	6	1532	675	857	0	6
	TEV												
	TVP Proximal	35	1709	804	905	17	18	27	1363	506	857	13	14
	TVP Distal	65	1666	792	874	22	43	515	1360	503	857	167	168
	Sangramento												
	Maior	37	2156	1010	1146	14	23	15	1536	679	857	5	10
	Total	239	2156	1010	1146	98	141	138	1536	679	857	28	110
Enoxaparina	Óbito	3	2138	1001	1137	0	3	2	1532	675	857	1	1
	TEP	5	2134	992	1142	2	3	6	1553	685	868	1	5
	TEV												
	TVP Proximal	63	1706	792	914	31	32	26	1378	510	868	10	16
	TVP Distal	59	1679	785	894	24	35	316	1379	511	868	148	168
	Sangramento												
	Maior	27	2157	1003	1154	9	18	21	1562	694	868	9	12
	Total	215	2157	1003	1154	83	132	148	1562	694	868	33	115
	Óbito	1	2134	992	1142	0	1	1	1553	685	868	0	1

continua...

...continuação

Apixabana	TEV	TEP	3	2708	2708	2708	3	3	20	3238	111	1599	0	4
		TVP Proximal	7	2196	2196	2196	7	7	19	2557	111	1254	1	9
	Sangramento	TVP Distal	15	2196	2196	2196	15	15	22	2543	97	1254	9	133
		Maior	22	2673	2673	2673	22	22	20	3251	154	1596	0	11
		Total	313	2673	2673	2673	313	313	195	3251	154	1596	6	104
Enoxaparina	TEV	Óbito	3	2708	2708	2708	3	3	6	3238	111	1599	1	3
		TEP	5	2699	2699	2699	5	5	9	3234	109	1596	0	7
	Sangramento	TVP Proximal	20	2190	2190	2190	20	20	40	2515	109	1207	3	26
		TVP Distal	48	2190	2190	2190	48	48	321	2430	109	1199	12	217
		Maior	18	2659	2659	2659	18	18	36	3245	149	1588	0	22
Edoxabana	TEV	Total	334	2659	2659	2659	334	334	242	3245	149	1588	8	126
		Óbito	1	2699	2699	2699	1	1	3	3234	109	1596	0	3
	Sangramento	TEP	0	327	72	255	0	0	0	299	299	299	0	0
		TVP Proximal	1	327	72	255	0	1	0	299	299	299	0	0
		TVP Distal	6	255	255	255	6	6	18	299	299	299	18	18
Enoxaparina	TEV	Maior	3	388	85	303	1	2	4	354	354	354	4	4
		Total	96	477	85	303	16	62	22	354	354	354	22	22
	Sangramento	Óbito	0	72	72	72	0	0	0	299	299	299	0	0
		TEP	0	322	74	248	0	0	0	295	295	295	0	0
		TVP Proximal	2	322	74	248	0	2	1	295	295	295	1	1
Enoxaparina	TEV	TVP Distal	16	248	248	248	16	16	40	295	295	295	40	40
		Maior	6	388	87	301	0	6	1	349	349	349	1	1
	Sangramento	Total	86	475	87	301	19	48	13	349	349	349	13	13
		Óbito	0	74	74	74	0	0	0	295	295	295	0	0

*TEP: tromboembolismo venoso; TVP: trombose venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; Pop: população; LI: limite inferior; LS: limite superior. * Pop LI: menor população; Pop LS: maior população; Desfecho LI: menor número de eventos; Desfecho LS: maior número de eventos.

2.2.3 Parâmetros de custos

No Brasil, o preço pago pelo governo no Sistema Único de Saúde por procedimentos em saúde pode ser obtido a partir do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPME (SIGTAP) (Tabela 3).⁽⁷⁵⁾ Na construção dos custos relacionados aos desfechos tromboembólicos, de sangramento e óbito foram considerados os cenários mais conservadores e com os maiores custos em potencial. Como na definição de sangramento maior há diferentes tipos de sangramento, foi optado por considerar aquele com maior potencial de impacto clínico e com o maior custo para seu tratamento; assim, para o cálculo do custo de cada evento de sangramento maior foi considerado o custo para o tratamento de sangramento de sistema nervoso central. Na tabela do SIGTAP, o sangramento de sistema nervoso central com maior custo foi o hematoma intracerebral; desta forma, este foi considerado em nosso modelo. Para sangramento não maior foi utilizado o mesmo raciocínio e, dessa forma, foi considerado o custo para tratamento de sangramento digestivo - tratamento ambulatorial esclerosante com ligadura elástica de lesão hemorrágica do aparelho digestivo.

Tabela 3. Procedimentos e preços do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPME do Sistema Único de Saúde

Procedimento - SIGTAP	Código	Serviços Preços (R\$)	
		Ambulatorial	Hospitalar
Ultrassonografia doppler colorido de vasos	02.05.01.004-0	39,6	0,00
Tratamento cirúrgico de hematoma intracerebral	04.03.01.029-2	0,00	1.625,05
Transfusão de concentrado de hemácias	03.06.02.006-8	8,09	8,39
Tratamento esclerosante de lesão hemorrágica do aparelho digestivo	04.07.01.031-9	51,75	0,00
Artroplastia de quadril	04.08.04.004-1	0,00	1.635,27
Artroplastia de joelho	04.08.05.004-7	0,00	1.602,18
Tratamento de trombose venosa profunda	03.03.06.029-8	0,00	322,48
Tratamento de embolia pulmonar	03.03.06.014-0	0,00	512,78

SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPME.

Fonte: Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. Brasília (DF): DATASUS [citado 2019 Abr 3]. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0406010102/10/2018>⁽⁷⁵⁾

Os preços dos medicamentos dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e enoxaparina foram extraídos do Banco de Preços em Saúde (BPS), do Ministério da

Saúde, “que registra e disponibiliza informações das compras públicas e privadas de medicamentos e produtos para a saúde”.⁽⁷⁶⁾ Foram consideradas as compras realizadas nos últimos 18 meses (período de 21/09/2017 à 21/03/2019) (Tabela 4). Edoxabana, por não estar disponível no BPS, teve seu preço extraído da Lista de Preços de Medicamentos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que disponibiliza o preço fábrica (Tabela 4).⁽⁷⁷⁾ Este é o preço máximo de venda que “deve ser praticado pelas empresas produtoras, importadoras ou distribuidoras de medicamentos para as farmácias, drogarias, hospitais, clínicas e para os governos”.⁽⁷⁷⁾ Preço fábrica “é o teto de preço pelo qual um laboratório ou distribuidor pode comercializar um medicamento no mercado brasileiro”.⁽⁷⁸⁾ Compras do governo apresentam desconto mínimo obrigatório em relação ao preço fábrica, chamado de preço máximo de venda ao governo. Por essa razão, para edoxabana, foi aplicado desconto anual de 5%.⁽⁷⁸⁾ Também foi considerada a alíquota de imposto sobre circulação de mercadorias e prestação de serviços (ICMS), no valor de 18%, que o é o valor praticado em 16 das 27 unidades federativas do Brasil.⁽⁷⁸⁾ Todos os preços foram calculados na moeda brasileira, o Real, e então foram convertidos para a moeda americana, o dólar americano, seguindo a taxa de câmbio média do ano de 2018 do Banco do Brasil.⁽⁷⁹⁾

Tabela 4. Preços dos anticoagulantes orais diretos e da enoxaparina do Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde e a Lista de Preços de Medicamentos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Medicação	Dose (mg)	Preço de 1 comprimido	
		(R\$)	(US\$)
Dabigatрана	220	7,32	2.01
Rivaroxabana	10	6,66	1.82
Apixabana	2,5	3,49	0.96
Edoxabana	30	4,02	1.10
Enoxaparina	40	20,15	5.52

*R\$=real brasileiro; US\$= dólar americano; Taxa de conversão: 1US\$= R\$ 3,65.

Fontes: Brasil. Ministério da Saúde. Banco de preços em saúde [Internet]. Versão 3.1.33. Brasília (DF): Ministério da Saúde [citado 2019 Nov 11]. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>⁽⁷⁶⁾

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista de preços de medicamentos [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde [citado 2019 Nov 11]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>⁽⁷⁷⁾

Para esse modelo foi considerado o preço de dabigatрана 220mg, uma vez que esta foi a dose mais frequentemente utilizada nos estudos clínicos e foi também a dose com maior preço no Banco de Preços em Saúde. Foi considerado o

preço de enoxaparina 40mg uma vez ao dia, já que esta é a dose que foi mais utilizada como comparador nos ECRs.

2.2.3.1 Parâmetros de custos por evento

Os custos totais considerados no modelo foram calculados conforme a seguir:

- Sem eventos ou óbito: internação para tratamento de AQ ou AJ + 35 dias (AQ) ou 14 dias (AJ) de utilização de DOAC ou enoxaparina. Não foram considerados custos adicionais para óbito;

- TEP: internação para tratamento de AQ ou AJ + 35 dias (AQ) ou 14 dias (AJ) de utilização de DOAC ou enoxaparina + internação hospitalar para tratamento de TEP + três meses (90 dias) de tratamento com DOAC ou enoxaparina;

- TVP proximal: internação para tratamento de AQ ou AJ + 35 dias (AQ) ou 14 dias (AJ) de utilização de DOAC ou enoxaparina + internação hospitalar para tratamento de TVP + três meses (90 dias) de tratamento com DOAC ou enoxaparina;

- TVP distal: internação para tratamento de AQ ou AJ + 35 dias (AQ) ou 14 dias (AJ) de utilização de DOAC ou enoxaparina + tratamento ambulatorial com a realização de ultrassonografia doppler colorido dos vasos dos membros inferiores + três meses (90 dias) de tratamento com DOAC ou enoxaparina;

- Sangramento maior: internação para tratamento de AQ ou AJ + 35 dias (AQ) ou 14 dias (AJ) de utilização de DOAC ou enoxaparina + internação para tratamento de sangramento de sistema nervoso central + transfusão de quatro unidades de concentrado de hemácias;

- Sangramento não maior: internação para tratamento de AQ ou AJ + 35 dias (AQ) ou 14 dias (AJ) de utilização de DOAC ou enoxaparina + tratamento ambulatorial esclerosante com endoscopia digestiva alta + transfusão de uma unidade de concentrado de hemácias;

- Sangramento total: custos de internação para sangramento maior + sangramento não maior: tratamento de AQ ou AJ + 35 dias (AQ) ou 14 dias (AJ) de utilização de DOAC ou enoxaparina + internação para tratamento de sangramento de sistema nervoso central + transfusão de quatro unidades de concentrado de hemácias

+ tratamento ambulatorial esclerosante com endoscopia digestiva alta + transfusão de uma unidade de concentrado de hemácias.

2.2.4 Probabilidade dos eventos

A probabilidade dos eventos foi extraída da metanálise (li). Para a probabilidade “sem eventos” foi considerada a ausência de eventos (cálculo: 1-somatório dos eventos). Para a probabilidade “sangramento não maior” foi considerada a diferença entre sangramento total e sangramento maior. Para a construção das probabilidades de cada evento foi considerado o número de ocorrência de cada evento dividido pela população total analisada.

2.2.5 Análise de sensibilidade relacionada aos parâmetros do modelo

O impacto das incertezas associadas aos resultados do modelo econômico foi testado por meio de análise de influência, uma análise de sensibilidade determinística univariada na qual cada variável foi testada independentemente para determinar o tamanho de sua influência no modelo.⁽⁸⁰⁾ Foram variadas as probabilidades dos eventos tromboembólicos e de sangramento, tanto para a intervenção (DOACs) como para o comparador (enoxaparina) e foram levados em consideração os dados obtidos na metanálise previamente realizada. Os resultados foram expressos em diagramas de tornado, que apresentam o resultado de múltiplas análises sensitivas univariadas em um mesmo gráfico.⁽⁸¹⁾

No diagrama de tornado, as barras horizontais representam cada variável analisada, com seus valores mínimo e máximo variados. Para a construção do intervalo de variação dos desfechos foram considerados cenários de cada DOAC e da enoxaparina com base nos ECRs: pior cenário, aquele onde ocorreu a maior probabilidade de eventos e o melhor cenário, onde ocorreu a menor probabilidade de eventos; dessa forma foi avaliada a maior variabilidade possível. A maior probabilidade de eventos foi calculada levando em consideração o maior número de eventos (limite superior dos desfechos) e a menor população (limite inferior da população) e a menor probabilidade de eventos foi calculada levando em consideração o menor número de eventos e a maior população. Os limites superior e inferior variados no modelo estão na

tabela 2. O comprimento da barra no diagrama de tornado representou a variação dos custos de acordo com a probabilidade dos eventos. As barras foram dispostas em ordem decrescente da influência de cada uma no modelo, onde as variáveis que mais impactaram o modelo ficaram no topo e as que menos impactaram, na base, em termos de custos. O modelo foi considerado robusto quando a variação dos parâmetros não ultrapassou a linha central vertical do gráfico, que representa o limiar de custo-efetividade disposto a pagar, não tendo impacto nos resultados da análise. O modelo foi considerado sensível quando a alteração de valores de um mais de seus parâmetros modificou o resultado da análise.

2.2.6 Limiar de custo-efetividade

O limiar de custo-efetividade é o referencial numérico da RCEI abaixo do qual a tecnologia é considerada custo-efetiva. O Brasil não tem limiar de custo-efetividade definido. A diretriz de avaliação econômica do Ministério da Saúde brasileiro sugere seguir a orientação da Organização Mundial de Saúde que considera intervenções muito custo-efetivas aquelas com RCEI até uma vez menor que o Produto Interno Bruto do país. Já as intervenções que custam até três vezes o Produto Interno Bruto *per capita* são consideradas custo-efetivas e aquelas que excedem esse valor não são consideradas custo-efetivas.⁽⁶⁶⁾ Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) mostraram que o Produto Interno Bruto *per capita* do Brasil no ano de 2018 foi de R\$ 32.747,00.⁽⁸²⁾ Assim, foi considerado em nosso estudo que a disposição a pagar por cada evento evitado no horizonte de 100 dias de análise foi até três vezes o Produto Interno Bruto *per capita*, ou seja, R\$ 98.241,00, o equivalente à US\$ 26.915,34.

Na ausência de ECRs comparando os quatro DOACs entre si, não foram realizadas comparações diretas entre eles. Na análise da RCEI, o DOAC foi considerado custo-efetivo em relação à enoxaparina quando foi estratégia dominante, gerando economia (RCEI negativa), ou quando, apesar de apresentar aumento no custo (RCEI positiva), esse valor foi menor do que o valor disposto a pagar de US\$ 26.915,43.

3 RESULTADOS

3.1 Revisão sistemática e metanálise

A pesquisa na literatura por meio das bases PubMed, Cochrane, Lilacs e Embase identificou 681 artigos. Outros dois artigos foram incluídos a partir da análise de referências bibliográficas o que totalizou 683 artigos. Após exclusão de artigos duplicados, 451 foram analisados quanto ao título e resumo o que levou à exclusão de 422 artigos. Foi então realizada análise do texto na íntegra de 29 artigos e mais sete artigos foram excluídos: cinco não eram ECRs⁽⁸³⁻⁸⁷⁾ e dois não incluíram os DOACs analisados.^(88,89) Ao final, 22 ECRs foram incluídos na revisão sistemática (Figura 3). Na condução da metanálise foram considerados apenas os estudos que corresponderam à dose e posologia total diária aprovada pelos órgãos regulatórios para uso dos DOACs. Por essa razão, quatro estudos foram excluídos.^(21,36,37,39)

Figura 3. Diagrama de fluxo consolidado

O número de pacientes randomizados nos 22 ECRs foi 42.699, dos quais 24.479 estavam no grupo intervenção (DOACs) e 18.220 no grupo controle (enoxaparina: 17.957; varfarina: 153; aspirina: 110). No grupo intervenção, 8.084 pacientes (33%) foram randomizados para receber dabigatrana, 8.785 (36%) rivaroxabana, 6.768 (28%) apixabana e 842 (3%) edoxabana. O período de tratamento nos estudos variou de cinco a 39 dias e o período de seguimento variou de 25 a 100 dias. Os artigos foram publicados entre 2005 e 2015. Os dois estudos que incluíram no grupo controle, além da enoxaparina, varfarina e aspirina, foram mantidos na revisão sistemática e metanálise e foram analisados apenas os dados referentes à enoxaparina.^(26,27) Os ECRs que avaliaram rivaroxabana, dabigatrana e apixabana incluíram mais de 1.500 participantes em cada grupo (intervenção e comparador), enquanto os estudos de edoxabana incluíram de 72 a 477 participantes em cada grupo.

No grupo controle, a enoxaparina foi testada seguindo diferentes regimes de dose e administração. Mais da metade dos estudos (n=14) utilizou o regime americano (40mg uma vez ao dia),^(21–24,26,29,30,35,37–42) cinco estudos utilizaram o regime europeu (30mg duas vezes ao dia)^(25,27,28,33,36) e três utilizaram o regime asiático (20mg duas vezes ao dia).^(31,32,34) Onze estudos incluíram pacientes submetidos à AQ, dez submetidos à AJ e apenas um estudo incluiu pacientes que foram submetidos à AQ ou AJ. A tabela 5 mostra as características dos estudos e tratamentos incluídos na revisão sistemática. Todos, exceto quatro estudos, foram cadastrados no site do *clinical trials*.^(21,24,26,39)

A investigação e confirmação de eventos tromboembólicos nos ECRs, com exceção de um estudo⁽²⁶⁾ foi feita por meio de pesquisa ativa de TVP e realização obrigatória de flebografia entre o quinto e 42º dia após o início do DOAC ou enoxaparina. Para os casos suspeitos de TVP ou TEP, foi realizado exame de imagem (ultrassonografia, venografia, tomografia computadorizada, cintilografia pulmonar ou arteriografia pulmonar).

Considerando os 18 estudos incluídos na metanálise, houve predomínio de mulheres em todos os grupos, especialmente no grupo edoxabana (acima de 75%). A média de idade variou de 54,5 a 68,0 anos e o peso médio, em quilogramas, variou de 56,7kg a 88,4kg. No grupo edoxabana os pacientes tiveram o menor peso médio com variação de 56,7 a 60,0 kg. A tabela 6 mostra as características demográficas dos pacientes incluídos na metanálise.

Tabela 5. Características dos estudos e tratamentos incluídos na revisão sistemática

Grupo Intervenção - DOACs											
Grupo Controle - Enoxaparina											
Droga	Estudo (Referência no texto)	Ano	Pacientes randomizados	Tipo Cirurgia	Fase do Estudo	Dose	Dose inicial (horas)	Dose	Dose inicial (horas)	Duração profilaxia (dias)	Acompanha- mento (dias)
Dabigatрана	BISTRO II ⁽²¹⁾	2005	1973	Joelho ou quadril	II	50, 150 ou 225mg 2x ou 300mg 1x/d	1-4	40mg 1x/d	Tarde anterior à cirurgia	6-10	30-45
	RE-NOVATE ⁽²²⁾	2007	3493	Quadril	III	150mg ou 220mg 1x/d	1-4	40mg 1x/d	Tarde anterior à cirurgia	28-35	60-90
	RE-MODEL ⁽⁴²⁾	2007	2101	Joelho	III	150 ou 220mg 1x/d	1-4	40mg 1x/d	Tarde anterior à cirurgia	6-10	90
	RE-MOBILIZE ⁽³³⁾	2009	2615	Joelho	III	150 ou 220mg 1x/d	6-12	30mg 2x/d	12-24	12-15	90
	RE-NOVATE II ⁽³⁵⁾	2011	2055	Quadril	III	220mg 1x/d	1-4	40mg 1x/d	Tarde anterior à cirurgia	28-35	83-97
	Rivaroxabana	ODIXa-Knee ⁽³⁶⁾	2005	621	Joelho	II	2,5, 5, 10, 20 ou 30mg 2x/d	6-8	30mg 2x/d	12-24	5-9
ODIXa-Hip ⁽³⁷⁾		2006	722	Quadril	II	2,5, 5, 10, 20 ou 30mg 2x/d	6-8	40mg 1x/d	12	5-9	30-60
ODIXa-OD-HIP ⁽³⁸⁾		2006	873	Quadril	II	5, 10, 20, 30 ou 40mg 1x/d	6-8	40mg 1x/d	12	5-9	30-60
Eriksson ⁽³⁹⁾		2007	641	Quadril	II	2,5, 5, 10, 20 ou 30mg 2x/d ou 30mg 1x/d	6-8	40mg 1x/d	Tarde anterior à cirurgia	5-9	30-60
RECORD 1 ⁽⁴⁰⁾		2008	4541	Quadril	III	10mg 1x/d	6-8	40mg 1x/d	12 horas antes da cirurgia	31-39	30-35
RECORD 2 ⁽⁴¹⁾		2008	2509	Quadril	III	10mg 1x/d	6-8	40mg 1x/d	12 horas antes da cirurgia	31-39	30-35

continua...

...continuação

Apixabana	RECORD 3 ⁽²³⁾	2008	2531	Joelho	III	10mg 1x/d	6-8	40mg 1x/d	12 horas antes da cirurgia	10-14	30-35
	KANAN ⁽²⁴⁾	2008	65	Quadril	ND	10mg 1x/dia	ND	40mg 1x/d	6-8 horas antes da cirurgia	32-36	65
	RECORD 4 ⁽²⁵⁾	2009	3148	Joelho	III	10mg 1x/dia	6-8	30mg 2x/d	12-24	11-15	30-35
	ZOU ⁽²⁶⁾	2014	324	Joelho	ND	10mg 1x/dia	12	40mg 1x/d	12	14	28
	APROPOS ⁽²⁷⁾	2007	1238	Joelho	II	5, 10 ou 20mg 1x/d ou 2,5, 5 ou 10mg 2x/d	12-24	30mg 2x/d	12-24	10-14	42
	ADVANCE-1 ⁽²⁸⁾	2009	3195	Joelho	III	2,5mg 2x/d	12-24	30mg 2x/d	12-24	10-14	30 e 60
	ADVANCE-2 ⁽²⁹⁾	2010	3057	Joelho	III	2,5mg 2x/d	12-24	40mg 1x/d	12 horas antes da cirurgia	10-14	30 e 60
	ADVANCE-3 ⁽³⁰⁾	2010	5407	Quadril	III	2,5mg 2x/d	12-24	40mg 1x/d	12 horas antes da cirurgia	32-38	60-70 e 90-100
	STARS E-3 ⁽³¹⁾	2014	716	Joelho	III	30mg 1x/d	6-24	20mg 2x/d	24-36	11-14	25-35
	FUJI ⁽³²⁾	2014	264	Quadril	II	15 ou 30mg 1x/d	6-24	20mg 2x/d	24-36	11-14	ND
Edoxabana	STARS J-V ⁽³⁴⁾	2015	610	Quadril	III	30mg 1x/d	6-24	20mg 2x/d	24-36	11-14	25-35
Total			42699								

1x/d: uma vez ao dia; 2x/d: duas vezes ao dia; ND: Não disponível. DOACs: Anticoagulantes orais diretos (Direct Oral Anticoagulants).

Tabela 6. Características dos pacientes incluídos na metanálise

Estudo (droga estudada e dose)	Mulheres (%)		Média de idade (anos)		Média do peso (kg)		Média do IMC (kg/m ²)	
	Grupo intervenção	Enoxaparina	Grupo intervenção	Enoxaparina	Grupo intervenção	Enoxaparina	Grupo intervenção	Enoxaparina
RE-NOVATE ⁽²²⁾ (dabigatrana 150; 220mg 1x/d)	57; 56	56	63; 65	64	79; 79	78	ND	ND
RE-MODEL ⁽⁴²⁾ (dabigatrana 150; 220mg 1x/d)	64; 65	69	68; 67	68	83; 82	82	ND	ND
RE-MOBILIZE ⁽³³⁾ (dabigatrana 150; 220mg 1x/d)	58,2; 56,7	58,1	65,9; 66,2	66,3	87,6; 88,4	88	ND	ND
RE-NOVATE II ⁽³⁵⁾ (dabigatrana 220mg 1x/d)	53,6	50,0	62	62	79	80	ND	ND
ODIXa-OD-HIP ⁽³⁸⁾ (rivaroxabana 10mg 1x/d)	63	64	64	65,6	75,6	74,9	26,9	27
RECORD 1 ⁽⁴⁰⁾ (rivaroxabana 10mg 1x/d)	55,2	55,8	63,1	63,3	78,1	78,3	27,8	27,9
RECORD 2 ⁽⁴¹⁾ (rivaroxabana 10mg 1x/d)	54,3	53	61,4	61,6	74,3	75,2	26,8	27,1
RECORD 3 ⁽²³⁾ (rivaroxabana 10mg 1x/d)	70,2	66,3	67,6	67,6	80,1	81,2	29,5	29,8
KANAN ⁽²⁴⁾ (rivaroxabana 10mg 1x/d)	45	44	54,5	61,3	68,8	76,1	25,5	27,6
RECORD 4 ⁽²⁵⁾ (rivaroxabana 10mg 1x/d)	66	64,1	64,4	64,7	84,7	84,4	30,9	30,7
ZOU ⁽²⁶⁾ (rivaroxabana 10mg 1x/d)	68	80	63,5	65,7	ND	ND	27,5	27,0
APROPOS ⁽²⁷⁾ (apixabana 2,5 mg 2x/d)	68	61,8	67,6	66,5	82,3	83,1	30,5	30,4
ADVANCE-1 ⁽²⁸⁾ (apixabana 2,5mg 2x/d)	62,4	61,8	65,9	65,7	86,7	86,7	31,2	31,1
ADVANCE-2 ⁽²⁹⁾ (apixabana 2,5mg 2x/d)	71	74	65,6	65,9	78,7	78,3	29,3	29,5
ADVANCE-3 ⁽³⁰⁾ (apixabana 2,5mg 2x/d)	52,8	53,8	60,9	60,6	79,9	79,5	28,2	28,1
STARS E-3 ⁽³¹⁾ (edoxabana 30mg 1x/d)	81,9	77,6	72,6	72,1	59,6	60,7	ND	ND
FUJI ⁽³²⁾ (edoxabana 30mg 1x/d)	95,8	79,7	60,6	58,9	57,6	56,7	24,3	23,4
STARS J-V ⁽³⁴⁾ (edoxabana 30mg 1x/d)	86,3	85,5	62,8	62,8	57,7	57,0	24,5	24,2

IMC: índice de massa corpórea; 1x/d: uma vez ao dia; 2x/d: duas vezes ao dia; ND: não disponível.

Dos 22 ECRs, 16 reportaram desfecho primário combinado: número total de eventos de tromboembolismo venoso (TVP sintomática ou assintomática e/ou TEP sintomático não fatal) e morte por qualquer causa;^(22,23,25,27–30,33,35–42) cinco reportaram o número total de TEV como desfecho primário^(21,24,31,32,34) e apenas um estudo reportou o número total de TVP como desfecho primário.⁽²⁶⁾

Dos 22 ECRs, 11 reportaram sangramento maior como desfecho primário de segurança;^(21,23,25,27,35–41) nove reportaram qualquer sangramento;^(22,28–34,42) um estudo reportou sangramento ativo importante e/ou hepatotoxicidade⁽²⁴⁾ e outro estudo reportou perda sanguínea ou sangramento de parede ou equimose subcutânea como desfecho primário de segurança.⁽²⁶⁾ Estes dois últimos estudos não descreveram a definição utilizada de sangramento.^(24,26)

Os principais achados da revisão sistemática e metanálise estão descritos no apêndice.

3.1.1 Risco de viés

De acordo com a ferramenta Cochrane de análise de risco de viés, segue detalhamento de cada item:

1. Geração da sequência aleatória: 20 ECRs foram considerados com baixo risco de viés pois descreveram o método aleatório utilizado para gerar a sequência de alocação dos participantes, que foi por computador ou por central telefônica interativa. Dois estudos foram considerados com risco de viés incerto pois não informaram sobre este processo;^(24,34)

2. Sigilo da alocação: 20 ECRs foram considerados com baixo risco de viés pois utilizaram ocultação da alocação por uma central telefônica ou por computador, de modo que o investigador não conseguiu interferir em qual grupo o participante foi alocado até que este ingressou no estudo. Dois estudos foram considerados com risco de viés incerto pois não informaram sobre o processo de alocação;^(24,34)

3. Mascaramento de participantes e profissionais: 21 ECRs foram considerados com baixo risco de viés pois tanto o paciente como a equipe do estudo desconheciam a que grupo o paciente foi alocado. Um estudo não relatou essa informação e foi considerada com risco de viés incerto;⁽²⁶⁾

4. Mascaramento na avaliação dos desfechos: 20 ECRs foram considerados com baixo risco de viés pois os avaliadores dos desfechos faziam parte de um comitê independente e desconheciam a que grupo os pacientes estavam alocados. Dois estudos não relataram essa informação e foram considerados com risco de viés incerto;^(24,26)

5. Dados incompletos dos desfechos: 20 ECRs foram considerados com baixo risco de viés pois descreveram as razões para as perdas de dados durante o seguimento e estas razões não estavam relacionadas aos desfechos analisados. Um estudo foi considerado com alto risco de viés pois citou que houve perda de seguimento, mas não detalhou as razões.⁽³²⁾ Um estudo foi considerado com risco de viés incerto pois não relatou as perdas no seguimento;⁽²⁶⁾

6. Relato seletivo de desfecho: 20 ECRs foram considerados com baixo risco de viés pois reportaram todos os desfechos a que se propuseram investigar na metodologia ou no protocolo previamente validado e não foi identificado relato apenas dos desfechos de maior importância ou conveniência para os autores. Dois estudos não relataram na metodologia quais desfechos seriam seguidos e reportados e não citaram se havia protocolo prévio validado para o estudo, sendo considerados com risco de viés incerto;^(24,26)

7. Outras fontes de viés: 20 ECRs foram considerados com baixo risco para outras fontes de viés. Dois estudos não forneceram informação o suficiente para avaliar se houve outro importante risco de viés e foram considerados com risco de viés incerto.^(24,26)

As figuras 4 e 5 mostram o sumário e o gráfico do risco de viés, respectivamente. Seguindo a recomendação do *Handbook da Cochrane* para revisão sistemática e metanálise, a análise do risco de viés de publicação pelo gráfico de funil não foi realizada pois houve menos de dez estudos para cada medicação, tipo de cirurgia nos desfechos avaliados (TEV total e sangramento total).⁽⁷⁰⁾

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ADVANCE-1 2009	+	+	+	+	+	+	+
ADVANCE-2 2010	+	+	+	+	+	+	+
ADVANCE-3 2010	+	+	+	+	+	+	+
APROPOS 2007	+	+	+	+	+	+	+
BISTRO II - 2005	+	+	+	+	+	+	+
ERIKSSON 2007	+	+	+	+	+	+	+
FUJI 2014	+	+	+	+	●	+	+
KANAN 2008	?	?	+	?	+	?	?
ODIXa-Hip 2006	+	+	+	+	+	+	+
ODIXa-Knee 2005	+	+	+	+	+	+	+
ODIXA-OD-Hip 2006	+	+	+	+	+	+	+
RECORD 1 2008	+	+	+	+	+	+	+
RECORD 2 2008	+	+	+	+	+	+	+
RECORD 3 2008	+	+	+	+	+	+	+
RECORD 4 2009	+	+	+	+	+	+	+
RE-MOBILIZE 2009	+	+	+	+	+	+	+
RE-MODEL 2007	+	+	+	+	+	+	+
RE-NOVATE 2007	+	+	+	+	+	+	+
RE-NOVATE II 2011	+	+	+	+	+	+	+
STARS E-3 2014	+	+	+	+	+	+	+
STARS J-5 2015	?	?	+	+	+	+	+
ZOU 2014	+	+	?	?	?	?	?

Figura 4. Sumário do risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática

Figura 5. Risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática

3.1.2 Metanálise dos desfechos primários de eficácia na artroplastia de quadril

O número de pacientes que apresentou TEV foi: 134 dos 5.745 (2,33%) no grupo DOAC e 311 dos 5.656 (5,50%) no grupo enoxaparina (RR 0,42, IC95% 0,26-0,69, $p < 0,001$) (Figura 6). Na análise de subgrupos, rivaroxabana (RR 0,30, IC95% 0,17-0,54), apixabana (RR 0,32, IC95% 0,20-0,51) e edoxabana (RR 0,48, IC95% 0,23-0,98) levaram à redução do risco de TVP em 70%, 68% e 52%, respectivamente. Dabigatrana não obteve melhores resultados que enoxaparina (Figura 6). Foi encontrada heterogeneidade estatística moderada à alta no grupo rivaroxabana.

Figura 6. Estudos que compararam apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana à enoxaparina e analisaram o desfecho trombose venosa profunda na artroplastia de quadril

3.1.3 Metanálise dos desfechos primários de eficácia na artroplastia de joelho

O número de pacientes que apresentou TVP foi: 795 dos 6.650 (11,9%) no grupo DOACs e 952 dos 6.704 (14,2%) no grupo enoxaparina (RR 0,75, IC95% 0,55-1,02, $p=0,071$) (Figura 7). Na análise de subgrupos, rivaroxabana (RR 0,56, IC95% 0,40-0,78) e edoxabana (RR 0,53, IC95% 0,32-0,87) reduziram o risco de TVP em 44% e 47%, respectivamente. Dabigatrana foi o único DOAC que aumentou o risco de TVP em 27% (RR 1,27, IC95% 1,07-1,50), com baixa heterogeneidade. Apixabana apresentou resultados semelhantes à enoxaparina, com alta heterogeneidade estatística entre os estudos (Figura 7).

Figura 7. Estudos que compararam apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana à enoxaparina e analisaram o desfecho trombose venosa profunda na artroplastia de joelho

3.1.4 Metanálise dos desfechos primários de segurança na artroplastia de quadril

O número de pacientes que apresentou sangramento total foi: 1013 dos 10.048 (10,1%) no grupo DOACs e 980 dos 10.055 (9,7%) no grupo enoxaparina (RR 1,03, IC95% 0,95-1,12, $p=0,451$) (Figura 8). Na análise de subgrupos, os quatro DOACs apresentaram resultados semelhantes à enoxaparina.

Figura 8. Estudos que compararam apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana à enoxaparina e analisaram o desfecho sangramento total na artroplastia de quadril

O número de pacientes que apresentou sangramento maior foi: 85 dos 9.959 (0,85%) no grupo DOACs e 75 dos 9.968 (0,75%) no grupo enoxaparina (RR 1,11, IC95% 0,67-1,84, $p=0,419$) (Figura 9). Na análise de subgrupos, os quatro DOACs apresentaram resultados semelhantes à enoxaparina.

Figura 9. Estudos que compararam apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana à enoxaparina e analisaram o desfecho sangramento maior na artroplastia de quadril

3.1.5 Metanálise dos desfechos primários de segurança na artroplastia de joelho

O número de pacientes que apresentou sangramento total foi: 718 dos 9.461 (7,6%) no grupo DOACs e 753 dos 9.465 (7,9%) no grupo enoxaparina (RR 0,95, IC95% 0,82-1,09, $p=0,358$) (Figura 10). Na análise de subgrupos, apixabana foi o único DOAC que mostrou redução do risco de sangramento total em 20% dos casos (RR 0,80, IC95% 0,67-0,97) (Figura 10).

Figura 10. Estudos que compararam apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana à enoxaparina e analisaram o desfecho sangramento total na artroplastia de joelho

O número de pacientes que apresentou sangramento maior foi: 70 dos 9.461 (0,74%) no grupo DOACs e 89 dos 9.465 (0,94%) no grupo enoxaparina (RR 0,84, IC95% 0,52-1,35, $p=0,279$) (Figura 11). Na análise de subgrupos, apixabana foi o único DOAC que mostrou redução do risco de sangramento maior em 44% dos casos (RR 0,56, IC95% 0,32-0,98) (Figura 11).

Figura 11. Estudos que compararam apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana à enoxaparina e analisaram o desfecho sangramento maior na artroplastia de joelho

3.1.6 Metanálise dos desfechos secundários de eficácia na artroplastia de quadril

O número de pacientes que apresentou TVP sintomática foi: 25 dos 9.808 (0,25%) no grupo DOACs e 38 dos 9.775 (0,39%) no grupo enoxaparina (RR 0,68, IC95% 0,25-1,88, $p=0,459$) (Figura 12). Na análise de subgrupos, rivaroxabana foi o único DOAC que reduziu o risco de TVP sintomática em 62% (RR 0,38, IC95% 0,18-0,79) (Figura 12).

Figura 12. Estudos que compararam apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana à enoxaparina e analisaram o desfecho trombose venosa profunda sintomática na artroplastia de quadril

O número de pacientes que apresentou TVP proximal foi: 80 dos 7.689 (1,0%) no grupo DOACs e 195 dos 7.666 (2,5%) no grupo enoxaparina (RR 0,41, IC95% 0,23-0,72, $p=0,02$) (Figura 13). Na análise de subgrupos, dabigatrana (RR 0,67, IC95% 0,48-0,94), apixabana (RR 0,35, IC95% 0,15-0,82) e rivaroxabana (RR 0,16, IC95% 0,03-0,85) reduziram em 33%, 65% e 84% o risco de TVP proximal, respectivamente (Figura 13).

Figura 13. Estudos que compararam apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana à enoxaparina e analisaram o desfecho trombose venosa profunda proximal na artroplastia de quadril

O número de pacientes que apresentou TVP distal foi: 150 dos 7.560 (2,0%) no grupo DOACs e 220 dos 7.545 (2,9%) no grupo enoxaparina (RR 0,60, IC95% 0,37-0,96, $p=0,034$), com alta heterogeneidade (Figura 14). Na análise de subgrupos, rivaroxabana (RR 0,39, IC95% 0,25-0,59), apixabana (RR 0,31, IC95% 0,17-0,55) e edoxabana (RR 0,36, IC95% 0,14-0,92) reduziram em 61%, 69% e 64% o risco de TVP distal, respectivamente (Figura 14).

Figura 14. Estudos que compararam apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana à enoxaparina e analisaram o desfecho trombose venosa profunda distal na artroplastia de quadril

O número de pacientes que apresentou TEP foi: 15 dos 8.934 (0,17%) no grupo DOACs e 18 dos 8.863 (0,20%) no grupo enoxaparina (RR 0,84, IC95% 0,42-1,70, $p=0,632$) (Figura 15). O número de pacientes que evoluiu para óbito foi: 15 dos 8.646 (0,17%) no grupo DOACs e 12 dos 8.583 (0,14%) no grupo enoxaparina (RR 1,07, IC95% 0,48-2,38, $p=0,853$) (Figura 16). Na análise de subgrupos, os quatro DOACs apresentaram resultados semelhantes à enoxaparina nos desfechos TEP e morte.

Figura 15. Estudos que compararam apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana à enoxaparina e analisaram o desfecho tromboembolismo pulmonar na artroplastia de quadril

Figura 16. Estudos que compararam apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana à enoxaparina e analisaram o desfecho mortalidade na artroplastia de quadril

3.1.7 Metanálise dos desfechos secundários de eficácia na artroplastia de joelho

O número de pacientes que apresentou TVP sintomática foi: 42 dos 9.523 (0,44%) no grupo DOACs e 77 dos 9.528 (0,81%) no grupo enoxaparina (RR 0,58, IC95% 0,37-0,90, $p=0,015$) (Figura 17). Na análise de subgrupos, rivaroxabana foi o único DOAC que reduziu o risco de TVP sintomática em 58% (RR 0,42, IC95% 0,23-0,77) (Figura 17).

Figura 17. Estudos que compararam apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana à enoxaparina e analisaram o desfecho trombose venosa profunda sintomática na artroplastia de joelho

O número de pacientes que apresentou TVP proximal foi: 96 dos 8.023 (1,2%) no grupo DOACs e 126 dos 8.008 (1,6%) no grupo enoxaparina (RR 0,74, IC95% 0,48-1,14, $p=0,174$) (Figura 18). Na análise de subgrupos, rivaroxabana (RR 0,39, IC95% 0,20-0,76) e apixabana (RR 0,48, IC95% 0,27-0,84) reduziram em 61% e 52% o risco de TVP proximal, respectivamente (Figura 18).

Figura 18. Estudos que compararam apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana à enoxaparina e analisaram o desfecho trombose venosa profunda proximal na artroplastia de joelho

O número de pacientes que apresentou TVP distal foi: 1085 dos 8.005 (13,5%) no grupo DOACs e 1196 dos 7.925 (15,1%) no grupo enoxaparina (RR 0,84, IC95% 0,68-1,04, $p=0,116$) (Figura 19). Na análise de subgrupos, dabigatrana aumentou o risco de TVP distal em 14% (RR 1,14, IC95% 1,02-1,27); rivaroxabana (RR 0,65, IC95% 0,43-0,98), apixabana (RR 0,67 IC95% 0,57-0,79) e edoxabana (RR 0,44, IC95% 0,26-0,76) reduziram em 35, 33 e 56% o risco de TVP distal, respectivamente (Figura 19).

Figura 19. Estudos que compararam apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana à enoxaparina e analisaram o desfecho trombose venosa profunda distal na artroplastia de joelho

O número de pacientes que apresentou TEP foi: 31 dos 9.523 (0,32%) no grupo DOACs e 34 dos 9.528 (0,36%) no grupo enoxaparina (RR 0,85, IC95% 0,41-1,75, $p=0,663$) (Figura 20). O número de pacientes que evoluiu para óbito foi: 12 dos 9.421 (0,13%) no grupo DOACs e 10 dos 9.416 (0,11%) no grupo enoxaparina (RR 1,13, IC95% 0,51-2,53, $p=0,979$) (Figura 21). Na análise de subgrupos, os quatro DOACs apresentaram resultados semelhantes à enoxaparina nos desfechos TEP e morte.

Figura 20. Estudos que compararam apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana à enoxaparina e analisaram o desfecho tromboembolismo pulmonar na artroplastia de joelho

Figura 21. Estudos que compararam apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana à enoxaparina e analisaram o desfecho mortalidade na artroplastia de joelho

3.1.8 Metanálise dos desfechos secundários de segurança na artroplastia de quadril

Os DOACs não apresentaram melhores resultados quando comparados à enoxaparina na avaliação dos desfechos acidente vascular cerebral (RR 0,50, IC95% 0,15-6,75, $p=0,281$), infarto agudo do miocárdio (RR 0,87, IC95% 0,42-1,77, $p=0,696$), sangramento intracraniano (RR 1,01, IC95% 0,25-4,04, $p=0,988$) e sangramento fatal (RR 1,70, IC95% 0,48-6,70, $p=0,414$). Na análise de subgrupos, os quatro DOACs apresentaram resultados semelhantes à enoxaparina nestes desfechos.

3.1.9 Metanálise dos desfechos secundários de segurança na artroplastia de joelho

Os DOACs não apresentaram melhores resultados quando comparados à enoxaparina na avaliação dos desfechos acidente vascular cerebral RR 2,32, IC95% 0,64-8,43, $p=0,199$), infarto agudo do miocárdio (RR 0,68, IC95% 0,31-1,53, $p=0,358$), sangramento intracraniano (RR 1,01, IC95% 0,25-4,05, $p=0,986$) e sangramento fatal (RR 1,00, IC95% 0,27-2,70, $p=0,998$). Na análise de subgrupos, os quatro DOACs apresentaram resultados semelhantes à enoxaparina nestes desfechos.

3.1.10 Interação entre o tipo de medicamento e a cirurgia

A variável de confusão (tipo de cirurgia) influenciou o efeito dos DOACs na incidência de TVP ($p < 0,001$). Em comparação à enoxaparina, no grupo AJ, rivaroxabana reduziu o risco de TVP (RR 0,41, IC95% 0,22-0,76), enquanto dabigatrana aumentou este risco (RR 1,33, IC95% 1,12-1,59). No grupo AQ, dabigatrana manteve o risco, enquanto apixabana (RR 0,31, IC95% 0,19-0,50), rivaroxabana (RR 0,27, IC95% 0,15-0,46), e edoxabana (RR 0,43, IC95% 0,22-0,98), reduziram o risco de TVP. Quando o desfecho analisado foi sangramento maior, não foi encontrada interação ($p = 0,13$) entre o tipo de cirurgia e o efeito dos DOACs (Tabela 7).

Tabela 7. Interação entre tipo de anticoagulante oral direto e tipo de cirurgia nos desfechos trombose venosa profunda e sangramento maior

Tipo de cirurgia	Artroplastia de Joelho	Artroplastia de Quadril	Valor-p Interação
	RR (IC95%), valor-p	RR (IC95%), valor-p	
TVP total			
Apixabana	0,65 (0,40-1,24), 0,221	0,31 (0,19-0,50), <0,001	<0,001
Dabigatrana	1,33 (1,12-1,59), 0,001	0,81 (0,61-1,26), 0,479	
Edoxabana	-----	0,43 (0,22-0,98), 0,043	
Rivaroxabana	0,41 (0,22-0,76), 0,004	0,27 (0,15-0,46), < 0,001	
Sangramento maior			
Apixabana	0,54 (0,32-0,96), 0,036	1,34 (0,65-2,27), 0,537	0,13
Dabigatrana	0,64 (0,41-1,19), 0,186	1,22 (0,77-1,73), 0,485	
Edoxabana	4,63 (0,44-35,76), 0,218	0,21 (0,06-1,63), 0,172	
Rivaroxabana	1,82 (0,76-3,72), 0,203	1,53 (0,36-4,83), 0,670	

RR: Risco relativo ratio; IC95%: Intervalo de confiança de 95%; TVP: trombose venosa profunda

3.1.11 Metarregressão

O efeito dos DOACs na incidência de TVP não foi influenciado pela idade (RR 1,09, IC95% 0,93 – 1,20, $p = 0,403$), percentual de mulheres (RR 0,98, IC95% 0,96-1,03, $p = 0,776$) ou peso (RR 1,03, IC95% 0,99-1,07; $p = 0,114$). Ainda, o efeito dos DOACs na incidência de sangramento maior também não foi influenciado pela idade (RR 0,94, IC95% 0,86-1,08; $p = 0,539$), percentual de mulheres (RR 0,99, IC95% 0,95-1,02, $p = 0,442$) ou peso (RR 0,97, IC95% 0,93-1,02, $p = 0,359$).

3.2 Análise econômica

3.2.1 Análise de custo-efetividade

Na ausência de ECRs que compararam diretamente os DOACs entre si, foi feita análise indireta, comparando cada DOAC à enoxaparina. As RCE e RCEI dos DOACs em relação à enoxaparina estão apresentadas nas tabelas 8 (grupo de pacientes submetido à AQ) e 9 (grupo de pacientes submetido à AJ).

Tabela 8. Resultado do modelo de custo-efetividade para a profilaxia de trombose venosa em pacientes submetidos à artroplastia de quadril

Estratégia	Custo (US\$)	Custo incremental (US\$)	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI	RCE	Número de pacientes para RCEI
Rivaroxabana	517,8	-159,46	0,92	0,04	-3.986,50	562,83	25
Enoxaparina	677,26		0,88			769,61	
Dabigatrana	542,54	-147,71	0,82545	0,00001	-14.771.000,00	657,27	100.000
Enoxaparina	690,25		0,82544			836,22	
Apixabana	523,89	-137,46	0,87	0,02	-6.873,00	602,17	50
Enoxaparina	661,35		0,85			778,06	
Edoxabana	495,92	-191,19	0,77	0,02	-9.559,50	644,05	50
Enoxaparina	687,11		0,75			916,15	

* Efetividade: número de eventos evitados em 100 dias de análise; RCEI: razão de custo-efetividade incremental, expressa em US\$ gastos (razão positiva) ou economizados (razão negativa) para cada evento evitado; RCE: razão de custo-efetividade, expressa em US\$ por número de eventos evitados. N° pacientes – RCEI: número de pacientes tratados para a obtenção do resultado econômico (gasto ou economia).

Tabela 9. Resultado do modelo de custo-efetividade para a profilaxia de trombose venosa em pacientes submetidos à artroplastia de joelho

Estratégia	Custo (US\$)	Custo Incremental (US\$)	Efetividade	Efetividade Incremental	RCEI	RCE	Número de pacientes para RCEI
Rivaroxabana	479,76	-92,62	0,86	0,04	-2.315,50	557,86	25
Enoxaparina	572,38		0,82			698,02	
Dabigatrana	552,65	-101,81	0,51	-0,14	727,21	1083,63	6,7
Enoxaparina	654,46		0,65			1006,86	
Apixabana	475,40	-120,86	0,92	0,14	-863,28	516,74	7,7
Enoxaparina	596,26		0,78			764,43	

continua...

...continuação

Edoxabana	466,54		0,88			530,16	
Enoxaparina	589,25	-122,71	0,82	0,06	-2.045,17	718,60	20

*Efetividade: número de eventos evitados em 100 dias de análise; RCEI: razão de custo-efetividade incremental, expressa em US\$ gastos (razão positiva) ou economizados (razão negativa) para cada evento evitado; RCE: razão de custo-efetividade, expressa em US\$ por número de eventos evitados. N° pacientes – RCEI: número de pacientes tratados para a obtenção do resultado econômico (gasto ou economia).

No grupo quadril, comparado à enoxaparina, os quatro DOACs foram dominantes, com RCEI de US\$ -14.771.000,00 (dabigatрана), seguida de US\$ -9.559,50 (edoxabana), US\$ -6.873,00 (apixabana) e US\$ -3.986,50 (rivaroxabana) para cada evento evitado, sendo necessário tratar 25 pacientes do grupo rivaroxabana, 50 do grupo apixabana, 50 do grupo edoxabana e 100.000 pacientes do grupo dabigatрана para que tal economia seja obtida. Como a efetividade adicional da dabigatрана foi muito marginal (0,00001), seriam necessários muito mais pacientes (100.000) para evitar 1 evento, dado que a efetividade é o número de eventos evitados. Isso significa dizer que, apesar de dabigatрана ter a melhor RCEI, seria necessário tratar um número muito maior de pacientes quando comparado aos demais DOACs. Já rivaroxabana, apesar de ter a menor RCEI, necessita de apenas 25 pacientes tratados para a obtenção da economia de US\$ 3.986,50. Assim, do ponto de vista de viabilidade econômica, a droga que apresentou o melhor perfil foi rivaroxabana.

No grupo joelho, comparado à enoxaparina, três DOACs foram dominantes, com RCEI de US\$ -2.045,17 (edoxabana), US\$ -2.315,50 (rivaroxabana) e US\$ -863,28 (apixabana) para cada evento evitado, sendo necessário tratar 7,7 pacientes no grupo apixabana, 20 no grupo edoxabana e 25 pacientes no grupo rivaroxabana para que tal economia fosse obtida. Dabigatрана não foi terapia dominante, com RCEI de US\$ 727,21 para cada evento evitado, sendo necessário tratar 6,7 pacientes para gerar tal resultado econômico (gasto de US\$ 727,21 a mais que enoxaparina). Porém, apesar de dabigatрана não ser terapia dominante, a RCEI não ultrapassou o limiar de disposição a pagar por cada evento evitado de US\$ 26.915,34, sendo considerada medicação custo-efetiva. Do ponto de vista de viabilidade econômica, a droga que apresentou o melhor perfil no grupo AJ foi apixabana.

Os gráficos de custo-efetividade comparando os DOACs à enoxaparina para prevenção de TEV em AQ (Figuras 22 a 25) e AJ (Figuras 26 a 29) estão a seguir.

Figura 22. Plano de custo-efetividade da comparação de rivaroxabana à enoxaparina na prevenção de eventos tromboembólicos em artroplastia de quadril

Figura 23. Plano de custo-efetividade da comparação de dabigatran à enoxaparina na prevenção de eventos tromboembólicos em artroplastia de quadril

Figura 24. Plano de custo-efetividade da comparação de apixabana à enoxaparina na prevenção de eventos tromboembólicos em artroplastia de quadril

Figura 25. Plano de custo-efetividade da comparação de edoxabana à enoxaparina na prevenção de eventos tromboembólicos em artroplastia de quadril

Figura 26. Plano de custo-efetividade da comparação de rivaroxabana à enoxaparina na prevenção de eventos tromboembólicos em artroplastia de joelho

Figura 27. Plano de custo-efetividade da comparação de dabigatran à enoxaparina na prevenção de eventos tromboembólicos em artroplastia de joelho

Figura 28. Plano de custo-efetividade da comparação de apixabana à enoxaparina na prevenção de eventos tromboembólicos em artroplastia de joelho

Figura 29. Plano de custo-efetividade da comparação de edoxabana à enoxaparina na prevenção de eventos tromboembólicos em artroplastia de joelho

3.2.2 Análise de sensibilidade

O diagrama de tornado levou em consideração o parâmetro de custo-efetividade previamente proposto de disposição a pagar do provedor (US\$ 26.915,34). As barras horizontais que representaram a variação dos custos em AQ e AJ não cruzaram a linha central vertical, que representou o benefício monetário. Assim, em termos de custo-efetividade, os diagramas de tornado apontaram que, mesmo com a variação da probabilidade dos eventos, não houve grandes incrementos de custos que alterassem a razão de custo-efetividade. Não foram geradas análises de sensibilidade para apixabana no grupo AQ e edoxabana no grupo AJ pois houve apenas um estudo para cada DOAC e não foi possível variar e simular probabilidades.

No subgrupo AQ, em termos de custos, a ocorrência de TEV, sangramento total e morte no grupo DOACs e sangramento total no grupo enoxaparina exerceram a maior influência sobre o custo e eficácia de cada desfecho do modelo, sem impactar no resultado (Figuras 30 a 32).

No subgrupo de AJ, em termos de custos, a ocorrência de sangramento total, TEV e morte no grupo DOACs e TEV e sangramento total no grupo enoxaparina representaram a maior influência sobre o custo e eficácia de cada desfecho analisado no modelo, sem impactar no resultado (Figuras 33 a 35).

Assim, mesmo no melhor e no pior cenário de AQ e AJ, os eventos não impactaram o modelo de custo-efetividade.

Figura 30. Análise de sensibilidade da comparação de rivaroxabana à enoxaparina na profilaxia de eventos tromboembólicos em artroplastia de quadril

Figura 31. Análise de sensibilidade da comparação de dabigatrana à enoxaparina na profilaxia de eventos tromboembólicos em artroplastia de quadril

Tornado Analysis (Net Benefits)

*p_sang_edoxa: probabilidade de ocorrência de sangramento total no grupo edoxabana

*p_tev_edoxa: probabilidade de ocorrência de tromboembolismo venoso no grupo edoxabana

*p_sangmaior_edoxa: probabilidade de ocorrência de sangramento maior no grupo edoxabana

*p_tvpprox_edoxa: probabilidade de ocorrência de tromboembolismo venoso proximal no grupo edoxabana

*p_tvpprox_enoxaparina: probabilidade de ocorrência de tromboembolismo venoso proximal no grupo enoxaparina

*p_tev_enoxaparina: probabilidade de ocorrência de tromboembolismo venoso no grupo enoxaparina

*p_sangmaior_enoxaparina: probabilidade de ocorrência de sangramento maior no grupo enoxaparina

*p_sang_enoxaparina: probabilidade de ocorrência de sangramento total no grupo enoxaparina

Figura 32. Análise de sensibilidade da comparação de edoxabana à enoxaparina na profilaxia de eventos tromboembólicos em artroplastia de quadril

- *p_tev_enoxaparina: probabilidade de ocorrência de tromboembolismo venoso no grupo enoxaparina
- *p_sang_enoxaparina: probabilidade de ocorrência de sangramento total no grupo enoxaparina
- *p_tev_dabiga: probabilidade de ocorrência de tromboembolismo venoso no grupo dabigatrana
- *p_morte_enoxaparina: probabilidade de ocorrência de morte no grupo enoxaparina
- *p_sangmaior_enoxaparina: probabilidade de ocorrência de sangramento maior no grupo enoxaparina
- *p_tep_enoxaparina: probabilidade de ocorrência de tromboembolia pulmonar no grupo enoxaparina
- *p_tvpprox_enoxaparina: probabilidade de ocorrência de tromboembolismo venoso proximal no grupo enoxaparina
- *p_tvpprox_dabiga: probabilidade de ocorrência de tromboembolismo venoso proximal no grupo dabigatrana
- *p_tep_dabiga: probabilidade de ocorrência de tromboembolia pulmonar no grupo dabigatrana
- *p_sangmaior_dabiga: probabilidade de ocorrência de sangramento maior no grupo dabigatrana
- *p_sang_dabiga: probabilidade de ocorrência de sangramento total no grupo dabigatrana
- *p_mort_dabiga: probabilidade de ocorrência de morte no grupo dabigatrana

Figura 33. Análise de sensibilidade da comparação de dabigatrana à enoxaparina na profilaxia de eventos tromboembólicos em artroplastia de joelho

Figura 34. Análise de sensibilidade da comparação de rivaroxabana à enoxaparina na profilaxia de eventos tromboembólicos em artroplastia de joelho

Figura 35. Análise de sensibilidade da comparação de apixabana à enoxaparina na profilaxia de eventos tromboembólicos em artroplastia de joelho

4 DISCUSSÃO

4.1 Revisão sistemática e metanálise

Esta revisão sistemática e metanálise de estudos clínicos randomizados em pacientes submetidos à AQ e AJ mostrou que, no grupo AQ, os DOACs tiveram melhores resultados quando comparados à enoxaparina na prevenção de TVP total, TVP proximal e TVP distal, sem aumentar o risco de sangramento; na análise de subgrupos, rivaroxabana reduziu o risco de TVP total, sintomática, proximal e distal; dabigatrana reduziu somente o risco de TVP proximal; apixabana reduziu o risco de TVP total, proximal e distal e edoxabana reduziu o risco de TVP total e distal. No grupo AJ, os DOACs tiveram melhores resultados apenas na prevenção de TVP sintomática, sem aumentar o risco de sangramento. Na análise de subgrupos de AJ, rivaroxabana reduziu o risco de TVP total, sintomática, proximal e distal; dabigatrana aumentou o risco de TVP total e distal; apixabana reduziu o risco de sangramento total e maior, TVP proximal e distal e edoxabana reduziu o risco de TVP total e distal.

Na análise de interação, a variável de confusão escolhida foi o tipo de cirurgia (AQ ou AJ), que mostrou ter influência no efeito dos DOACs na incidência de TVP, mas não influenciou a incidência de sangramento maior, o que mostrou a importância da realização de análises separadas para os grupos AQ e AJ, como feito neste estudo. Porém, a maior parte das metanálises previamente publicadas realizou análises que agruparam os resultados de AQ e AJ.

Em nosso estudo, dabigatrana aumentou o risco de TVP em AJ, confirmado na análise de interação. Este resultado não foi corroborado por outras metanálises, mas pode estar relacionado ao fato da análise dos resultados nas metanálises ser separada para AQ e AJ e ao fato da dabigatrana ter mecanismo de ação diferente dos demais DOACs e agir na via final da cascata de coagulação o que leva à inibição da trombina e a conversão de fibrinogênio em fibrina. No geral, as metanálises mostraram que rivaroxabana, dabigatrana, apixabana e edoxabana reduziram o risco de eventos tromboembólicos.^(59,61,63,90–94)

Metanálise que, assim como o presente estudo, analisou AQ e AJ em grupos separados foi publicada em 2012 por Coehn et al. e comparou rivaroxabana, dabigatrana e apixabana à enoxaparina.⁽⁹³⁾ Chama a atenção que,

diferente de nossos resultados, apixabana não mostrou melhores resultados na prevenção de qualquer sangramento ou sangramento maior em AJ. Metodologicamente, não foi possível avaliar o motivo pelo qual a metanálise de Coehn et al. não incluiu dois importantes ECRs que avaliaram apixabana.^(27,28) Dessa forma, é possível supor que não houve número suficiente de pacientes para avaliar o impacto do efeito da apixabana na prevenção de sangramento em AJ. Já a metanálise de Gómez-Outes et al. que analisou os mesmos DOACs do estudo de Coehn et al., porém, analisou os resultados de AQ e AJ como grupo único, mostrou que rivaroxabana ao mesmo tempo em que reduziu o risco de TEV sintomática, aumentou o risco de sangramento clinicamente relevante, enquanto apixabana e dabigatrana mantiveram o mesmo risco da enoxaparina nos desfechos de eficácia e segurança.⁽⁵⁹⁾

Apixabana foi o único DOAC que reduziu o risco de sangramento em diversas metanálises que analisaram AQ e AJ como grupo único, enquanto rivaroxabana aumentou esse risco. Apixabana reduziu o risco de sangramento clinicamente relevante,⁽⁵⁹⁾ sangramento total⁽⁹²⁾ e sangramento maior ou clinicamente relevante.^(62,63) Diferente de nossos resultados, em algumas metanálises, rivaroxabana aumentou o risco de sangramento clinicamente relevante,⁽⁵⁹⁾ sangramento maior⁽⁹⁵⁾ e o desfecho combinado sangramento maior ou clinicamente relevante.^(62,63,91) Este resultado pode estar superestimado pois os estudos analisaram conjuntamente os dados de AQ e AJ e consideraram em suas análises doses não aprovadas dos DOACs para uso clínico, o que pode ter favorecido o aumento do sangramento.

Assim como na presente metanálise, outros estudos sugeriram que os DOACs não reduziram os eventos de TEP e morte quando comparados à enoxaparina nas cirurgias ortopédicas.^(59,60,92,95) A ausência de efeito estatístico na redução de TEP pode estar relacionada ao baixo número de ocorrência do evento (menor que 1%) e intervalos de confiança mais largos. A diretriz americana de profilaxia de TEV considerou que a incidência de TEP em pacientes que receberam profilaxia com enoxaparina foi 0,35%.⁽⁹⁶⁾ Em nosso estudo, a incidência de TEP no grupo enoxaparina variou de 0 a 0,62% e no grupo DOAC, variou de 0 a 0,28%. Poucas metanálises reportaram os desfechos secundários (cardiovasculares e sangramento intracraniano) e mostraram que o risco é semelhante quando os DOACs são comparados à enoxaparina em AQ e AJ.^(91,92)

Duas revisões sistemáticas da Cochrane avaliaram os efeitos de anticoagulantes comparados à heparina ou varfarina na prevenção de eventos

tromboembólicos em AQ e AJ. Salazar et al. comparou os inibidores diretos da trombina (ximelgatrana, dabigatrana e desirudina) *versus* heparina de baixo peso molecular ou antagonistas de vitamina K e concluiu que os inibidores diretos da trombina apresentaram eficácia semelhante (TEV maior) aos comparadores porém com piores resultados nos desfechos de segurança (sangramento total e mortalidade).⁽⁹⁷⁾ Como esse estudo incluiu, além da dabigatrana, outras duas medicações não aprovadas por órgãos regulatórios para uso clínico na prevenção de TEV, a comparação com nosso estudo ficou prejudicada. Forster et al.⁽⁹⁸⁾ publicaram em 2016 revisão sistemática comparando os efeitos dos anticoagulantes com terapia estendida (5 a 7 semanas) na prevenção de TEV em AQ e AJ, incluiu heparina de baixo peso molecular, heparina não fracionada, antagonistas da vitamina K e anticoagulantes orais diretos (rivaroxabana, dabigatrana e apixabana). Na análise de subgrupos, não houve diferença nos desfechos de eficácia (TEV sintomática, TVP sintomática, TEP sintomático) e segurança (sangramento maior, clinicamente relevante e menor) na comparação dos DOACs com heparina. Considerando que a revisão de Forster et al. analisou a profilaxia estendida, acima de 35 dias e a maior incidência de TEV após AQ e AJ ocorre nos primeiros 35 dias de pós-operatório,⁽¹⁰⁾ isso pode explicar a ausência de efeito nos desfechos de eficácia quando comparados ao nosso estudo.

Para avaliar a heterogeneidade dos resultados, a metarregressão mostrou que covariáveis como idade, sexo ou peso não influenciaram o efeito dos DOACs na incidência de TVP e sangramento maior em AQ e AJ, resultado semelhante foi publicado por Ning et al. no qual o efeito da rivaroxabana na incidência de TVP sintomática não foi influenciado pela idade.⁽⁹⁵⁾

Os resultados da presente metanálise tem limitações e devem ser interpretados no contexto dos ECRs avaliados. As revisões sistemáticas estão sujeitas à qualidade geral dos estudos e o viés de publicação pode ocorrer. Os estudos apresentaram heterogeneidade na definição da duração da terapia, da definição de sangramento e do tipo de cirurgia (artroplastia total ou parcial). Nos estudos que incluíram apixabana, a primeira dose da medicação após a cirurgia foi mais tardia que nos estudos que analisaram os demais DOACs, o que poderia parcialmente justificar a menor incidência de eventos hemorrágicos neste grupo. Nos estudos que avaliaram a edoxabana como intervenção, a imensa maioria dos participantes era mulheres (mais de 75%), com a menor média de peso corporal, com o menor número de participantes e menor dose de enoxaparina, o que pode ter influenciado nos desfechos

hemorrágicos. Os grupos controles nos estudos receberam diferentes doses de enoxaparina, o que pode ter influenciado no desfecho de sangramento. Adicionalmente, a maioria dos ECRs não tinha poder para analisar desfechos individuais, já que foram desenhados para analisar desfechos combinados primários de TEV ou sangramento. O desfecho primário de eficácia número de TVP foi o desfecho secundário na maior parte dos ECRs analisados. Os estudos não incluíram pacientes com maior risco de sangramento e de eventos tromboembólicos, como insuficiência hepática ou renal ou pacientes oncológicos; assim, na vida real, estes eventos devem ser ainda maiores do que os apontados nos ECRs. A pesquisa de TVP nos pacientes dos ECRs foi feita por meio da realização obrigatória de venografia. Porém, na prática clínica, este exame é substituído pelo ultrassom e, a Academia Americana de Cirurgias Ortopédicas, nem mesmo recomenda a realização rotineira de ultrassonografia de membros inferiores no pós-operatório de pacientes submetidos à artroplastia eletiva de quadril ou joelho.⁽⁵⁶⁾

Esta metanálise incluiu 18 ECRs, baseada em dados de 38.742 pacientes randomizados, analisou separadamente os dados dos grupos AQ e AJ com foco em desfechos individuais, que melhor refletem o cenário de mundo real. Acreditamos ser pouco provável a realização de ECRs em um futuro próximo que comparem dois ou mais DOACs entre si para análise de eficácia e sensibilidade. Assim, o presente estudo serve como base na comparação entre os DOACs e enoxaparina na avaliação de eventos tromboembólicos em AQ e AJ.

Encontra-se disponível no anexo 1 o checklist dos itens incluídos e reportados na revisão sistemática e metanálise.

4.2 Análise econômica

A análise econômica mostrou que os DOACs foram opções custo-efetivas em relação à enoxaparina na prevenção de TEV em AQ e AJ. No grupo quadril, os quatro DOACs foram terapias dominantes, enquanto no grupo joelho, apenas dabigatrana não foi terapia dominante, porém, ainda assim, foi considerada terapia custo-efetiva pois sua RCEI não ultrapassou o limiar de disposição a pagar para cada evento evitado. Do ponto de vista de viabilidade econômica, a droga que apresentou o melhor perfil em AQ foi rivaroxabana e, em AJ, foi apixabana.

Estudo americano, de Mahmoudi M e Sobieraj DM, analisou a profilaxia de TEV em pacientes submetidos à AQ e AJ, comparou três DOACs (rivaroxabana, apixabana e edoxabana) com heparina de baixo peso molecular (enoxaparina e dalteparina) sob a perspectiva de custos do Medicare, sistema de saúde público dos Estados Unidos da América e utilizou modelo de árvore de decisão.⁽⁶⁴⁾ Semelhante ao nosso estudo, este trabalho analisou separadamente os grupos AQ e AJ, porém, não realizou análise indireta dos subgrupos de DOACS. No cálculo dos custos de tratamento de sangramento maior, considerou os gastos para tratar sangramento gastrointestinal superior, porém, este sangramento foi classificado como não maior nos ECRs, o que pode ter levado a um menor custo no cálculo deste desfecho. Os dados de eficácia e segurança derivaram de metanálise realizada para este fim e analisou a probabilidade dos eventos: TVP proximal e distal, TEP sintomático e sangramento maior (com a inclusão de sangramento fatal e acidente vascular cerebral). Diferente do atual estudo, que incluiu dabigatrana, considerou na modelagem dos custos a dose de enoxaparina de 40mg uma vez ao dia e analisou a efetividade como o número de eventos evitados em 100 dias de análise, o estudo americano não incluiu dabigatrana, adicionalmente modelou os custos com enoxaparina 30mg duas vezes ao dia e analisou a efetividade em QALY (anos de vida ajustados por qualidade, do inglês *Quality-adjusted life years*) por paciente no horizonte de 180 dias. Quando considerada a disposição a pagar de US\$ 50.000,00 por QALY, o trabalho de Mahmoudi M mostrou que em AQ os DOACs custaram US\$ 135,00 a menos que heparina de baixo peso molecular (Custo incremental) com ganho em QALY de 0,932 (heparina) para 0,938 (DOACs) e, em AJ, DOACs custaram US\$ 187,00 a menos com ganho em QALY de 0,931 para 0,935. Assim, tanto em AQ como em AJ, os DOACs foram terapias dominantes, sendo opções mais custo-efetivas que heparina de baixo peso molecular na prevenção de eventos tromboembólicos em AQ e AJ.

Estudo espanhol publicado em 2014 analisou a prevenção de TEV em pacientes submetidos à AQ e AJ, comparou três DOACs (dabigatrana, rivaroxabana e apixabana) com enoxaparina sob a perspectiva do sistema de saúde público espanhol e utilizou modelo de árvore de decisão.⁽⁶⁵⁾ Os dados de eficácia e segurança derivaram de metanálise previamente publicada que analisou a probabilidade dos eventos: sangramento fatal, não fatal e clinicamente relevante, TVP sintomática, TEP fatal e não fatal, trombocitopenia induzida por heparina fatal e não fatal e morte.⁽⁵⁹⁾ Diferente de nosso estudo, que incluiu edoxabana, o estudo de

Gómez-Outes et al. analisou a efetividade em QALY por 1000 pacientes no horizonte de 90 dias. Quando foi considerada a disposição a pagar, em euros, de € 30.000,00 por QALY, o trabalho espanhol mostrou que, em comparação à enoxaparina, no grupo AQ, dabigatрана custou € 151,63 a menos, rivaroxabana custou € 177 a menos, apixabana custou € 222,74 a menos. No grupo AJ, dabigatрана custou € 116,70 a menos, rivaroxabana custou € 84,82 a menos e apixabana custou € 137,60 a menos. Tanto em AQ como em AJ a média de QALY por 1.000 pacientes tratados foi similar para enoxaparina, dabigatрана, rivaroxabana e apixabana em AQ (199,34, 198,83, 199,08 e 199,68, respectivamente) e AJ (198,95, 199,41, 198,75 e 199,97, respectivamente). Assim, apesar dos DOACs não apresentarem melhora significativa em efetividade, apresentaram benefício em relação ao preço quando comparados à enoxaparina, sendo mais custo-efetivos.

Estudo irlandês publicado em 2009 analisou a prevenção de TEV em pacientes submetidos à AQ e AJ, comparou dois DOACs (dabigatрана e rivaroxabana) com enoxaparina sob a perspectiva do sistema de saúde público irlandês e utilizou modelo de árvore de decisão.⁽⁹⁹⁾ Os dados de eficácia e segurança derivaram dos ECRs de dabigatрана e rivaroxabana^(22,23,41,42) e analisou a probabilidade dos eventos: TVP proximal e distal, TEP sintomático, sangramento maior e fatal, acidente vascular cerebral e morte. O estudo irlandês analisou a efetividade em QALY por paciente no horizonte de 180 dias e considerou a disposição a pagar, em euros, de € 45.000,00 por QALY. Semelhante ao nosso estudo, no qual a dose de dabigatрана 150mg uma vez ao dia, que é reservada para pacientes com insuficiência renal, idade acima de 75 anos ou em uso concomitante de amiodarona ou verapamil, o estudo irlandês modelou os custos somente com dabigatрана na dose de 220mg uma vez ao dia. Rivaroxabana foi terapia dominante nos grupos AQ e AJ, enquanto dabigatрана foi terapia dominante somente no grupo AJ.

Os estudos americano,⁽⁶⁴⁾ espanhol⁽⁶⁵⁾ e irlandês⁽⁹⁹⁾ mostraram que o ganho em efetividade dos DOACs foi muito pequeno em termos de ganho de qualidade de vida, embora tenha havido diferença em termos de custos, no qual DOACs custaram menos que enoxaparina. Já em nosso estudo houve ganho considerável em efetividade em termos de redução de eventos além de redução dos custos, favoráveis aos DOACs.

Diferente de nossa metodologia, a análise econômica dos três trabalhos acima citados^(64,65,99) foi feita de maneira direta e comparou os DOACs entre

si com enoxaparina, embora não haja ECR publicado que incluiu dois ou mais DOACs e enoxaparina, o que não permitiria esta comparação direta. Semelhante ao nosso estudo, os três trabalhos mostraram que, na análise de sensibilidade, as mudanças nas variáveis não foram sensíveis ao modelo.

O presente estudo tem limitações. Foi considerado o tempo de seguimento de 100 dias, que compreende a maior incidência dos eventos tromboembólicos após AQ ou AJ.⁽⁵⁸⁾ Porém, outros estudos consideraram o tempo de análise de 180 dias, o que pode ter impactado na incidência dos eventos.^(64,65) A definição de sangramento maior e não maior incluiu diversas possibilidades de sangramento e modelagem de custos. No atual estudo de análise econômica, foi optado por considerar os possíveis maiores custos nos desfechos de sangramento. Dessa forma, foi considerado o maior custo para sangramento de sistema nervoso central (sangramento maior) e de sangramento de trato gastrointestinal (sangramento menor). Foram considerados somente custos diretos como internação hospitalar e custo da medicação domiciliar; já os custos indiretos como transporte e dias de trabalho perdido não foram considerados; dessa forma, na perspectiva de análise da sociedade, os custos podem ser ainda maiores. A perspectiva de análise foi limitada à realidade do sistema de saúde público brasileiro. Logo, extrapolações para o sistema privado de saúde brasileiro devem ser feitas com ressalvas, pois há diferenças nos custos das medicações, procedimentos e honorários médicos. Outra possível limitação do estudo é que na modelagem dos custos de enoxaparina foi considerada somente a dosagem de 40mg uma vez ao dia por ser a mais frequentemente empregada nos ECRs e ser a dose referência de profilaxia de TEV no Brasil; e dabigatrana 220mg uma vez ao dia por ser a dosagem de maior uso e maior custo da medicação. No Brasil, não há definição de qual o valor a ser considerado para o cálculo do limiar de custo-efetividade. A escolha de três vezes o produto interno bruto pode ser controversa e fragilizar o sistema de precificação. A taxa de câmbio para converter real em dólar utilizada foi a média do ano 2018.⁽⁷⁹⁾ Como pode haver importação de insumos hospitalares, a variação cambial pode gerar impacto econômico.

Os resultados do presente estudo devem ser extrapolados para diferentes países com cautela, uma vez que há diferente disponibilidade dos recursos em saúde, formas de financiamento, incentivos à prescrição de diferentes medicações e regulação, entre outras diferenças.

5 CONCLUSÕES

1. Esta metanálise reportou dados favoráveis aos anticoagulantes orais diretos, especificamente rivaroxabana, apixabana e edoxabana, quando comparados à enoxaparina na prevenção de trombose venosa profunda em pacientes submetidos à artroplastia eletiva de quadril e joelho, sem aumentar o risco de sangramento;

2. A análise econômica mostrou que, em relação à enoxaparina, no grupo quadril, rivaroxabana, dabigatrana, apixabana e edoxabana foram terapias dominantes e, no grupo joelho, rivaroxabana, apixabana e edoxabana foram terapias dominantes. Do ponto de vista de viabilidade econômica, a droga que apresentou o melhor perfil foi rivaroxabana no grupo quadril e apixabana no grupo joelho.

6 ANEXOS

Anexo 1. Lista de verificação PRISMA

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	iv
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	xvi
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	1-4
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	4
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	5
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	5
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	9
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	9
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	9
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	10
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	10
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	10
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	10

Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	11
Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	10
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	11
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	23-24
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	25-29
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	29-32
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	34-43
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	69
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	30
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	44
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	58
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	60-61
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	65
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	66

Fonte: Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. PLoS Med. 2009;6(7):e1000100.⁽⁶⁷⁾

7 REFERÊNCIAS

1. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al.; ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Thromb Res*. 2014;134(5):931–8.
2. Spencer FA, Emery C, Lessard D, Anderson F, Emani S, Aragam J, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med*. 2006;21(7):722–7.
3. Ohki AV, van Bellen B. A incidência regional do tromboembolismo venoso no Brasil. *J Vasc Bras*. 2017;16(3):227–31.
4. Heit JA, Cohen AT, Anderson FA. Estimated annual number of incident and recurrent, non-fatal and fatal venous thromboembolism (VTE) events in the US [abstract]. *Blood*. 2005;106(11):910.
5. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al.; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007;98(4):756–64.
6. Darze ES, Casqueiro JB, Ciuffo LA, Santos JM, Magalhães IR, Latado AL. Pulmonary embolism mortality in Brazil from 1989 to 2010: gender and regional disparities. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(1):4–12.
7. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):381S-453S.
8. Zhan C, Kaczmarek R, Loyo-Berrios N, Sangl J, Bright RA. Incidence and short-term outcomes of primary and revision hip replacement in the United States. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89(3):526–33.
9. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon*. 2005;51(2-3):70–8.
10. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e278S-e325S.
11. Lenza M, Ferraz SB, Viola DC, Garcia Filho RJ, Cendoroglo Neto M, Ferretti M. Epidemiology of total hip and knee replacement: a cross-sectional study. *Einstein (Sao Paulo)*. 2013;11(2):197-202.
12. Murphy L, Helmick CG. The impact of osteoarthritis in the United States. *Am J Nurs*. 2012;112(3 Suppl 1):S13–9.
13. McGrory BJ, Weber KL, Jevsevar DS, Sevarino K. Surgical management of osteoarthritis of the knee: evidence-based Guideline. *J Am Acad Orthop Surg*. 2016;24(8):e87–93.
14. Agency for Healthcare Research and Quality. U.S. Department of Health and Human Services. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) [Internet]. Rockville: Agency for

Healthcare Research & Quality; 2013 [updated 2019 Nov; cited 2019 Aug 6]. Available from: <https://www.ahrq.gov/research/data/hcup/index.html>

15. Maradit Kremers H, Larson DR, Crowson CS, Kremers WK, Washington RE, Steiner CA, et al. Prevalence of total hip and knee replacement in the United States. *J Bone Joint Surg Am*. 2015;97(17):1386–97.
16. Weinstein AM, Rome BN, Reichmann WM, Collins JE, Burbine SA, Thornhill TS, et al. Estimating the burden of total knee replacement in the United States. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95(5):385–92.
17. Bjørnara BT, Gudmundsen TE, Dahl OE. Frequency and timing of clinical venous thromboembolism after major joint surgery. *J Bone Joint Surg Br*. 2006;88(3):386–91.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informações Hospitalares do SUS. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação – Brasil [Internet]. Brasília (DF): DATASUS; 2019 [citado 2019 Ago 5]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/qiuf.def>
19. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população do Brasil e das unidades da federação [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2019 [citado 2019 Jul 22]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>
20. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Dados do Setor [Internet]. Rio de Janeiro: Agência Nacional de Saúde Suplementar [citado 2019 Ago 5]. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor>
21. Eriksson BI, Dahl OE, Büller HR, Hettiarachchi R, Rosencher N, Bravo ML, 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. *J Thromb Haemost*. 2005;3(1):103–11.
22. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al.; RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2007;370(9591):949–56.
23. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al.; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358(26):2776–86.
24. Kanan PS, Schwartzmann CR, Boschin LC, Conrad S, Silva MF. Estudo comparativo entre rivaroxaban e enoxaparina na profilaxia de tromboembolismo venoso profundo em pacientes submetidos à artroplastia total do quadril. *Rev Bras Ortop*. 2008;43(8):319–28.
25. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, et al.; RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet*. 2009;373(9676):1673–80.
26. Zou Y, Tian S, Wang Y, Sun K. Administering aspirin, rivaroxaban and low-molecular-weight heparin to prevent deep venous thrombosis after total knee arthroplasty. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014;25(7):660–4.

27. Lassen MR, Davidson BL, Gallus A, Pineo G, Ansell J, Deitchman D. The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement. *J Thromb Haemost.* 2007;5(12):2368–75.
28. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med.* 2009;361(6):594–604.
29. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P; ADVANCE-2 investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet.* 2010;375(9717):807–15.
30. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM; ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2487–98.
31. Fuji T, Wang CJ, Fujita S, Kawai Y, Nakamura M, Kimura T, et al. Safety and efficacy of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty: the STARS E-3 trial. *Thromb Res.* 2014;134(6):1198–204.
32. Fuji T, Wang CJ, Fujita S, Kawai Y, Kimura T, Tachibana S. Safety and efficacy of edoxaban, an oral factor xa inhibitor, for thromboprophylaxis after total hip arthroplasty in Japan and Taiwan. *J Arthroplasty.* 2014;29(12):2439–46.
33. Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, Huo MH, et al.; RE-MOBILIZE Writing Committee. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty.* 2009;24(1):1–9.
34. Fuji T, Fujita S, Kawai Y, Nakamura M, Kimura T, Fukuzawa M, et al. Efficacy and safety of edoxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip arthroplasty: STARS J-V. *Thromb J.* 2015;13(1):27.
35. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, Hantel S, Hermansson K, et al.; RE-NOVATE II Study Group. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost.* 2011;105(4):721–9.
36. Turpie AG, Fisher WD, Bauer KA, Kwong LM, Irwin MW, Kälebo P, et al.; OdiXa-Knee Study Group. BAY 59-7939: an oral, direct factor Xa inhibitor for the prevention of venous thromboembolism in patients after total knee replacement. A phase II dose-ranging study. *J Thromb Haemost.* 2005;3(11):2479–86.
37. Eriksson BI, Borris L, Dahl OE, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al.; ODIXa-HIP Study Investigators. Oral, direct Factor Xa inhibition with BAY 59-7939 for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement. *J Thromb Haemost.* 2006;4(1):121–8.
38. Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al.; ODIXa-HIP Study Investigators. A once-daily, oral, direct Factor Xa inhibitor, rivaroxaban (BAY 59-7939), for thromboprophylaxis after total hip replacement. *Circulation.* 2006;114(22):2374–81.
39. Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Dose-escalation study of rivaroxaban (BAY 59-7939)—an oral, direct Factor Xa inhibitor—for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Res.* 2007;120(5):685–93.

40. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al.; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358(26):2765–75.
41. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al.; RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9632):31–9.
42. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al.; RE-MODEL Study Group. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2007;5(11):2178–85.
43. Aleman MM, Walton BL, Byrnes JR, Wolberg AS. Fibrinogen and red blood cells in venous thrombosis. *Thromb Res*. 2014;133 Suppl 1:S38–40.
44. Schellong SM. Dabigatran for the treatment of venous thromboembolism. *Expert Rev Hematol*. 2015;8(4):413–25.
45. Mueck W, Eriksson BI, Bauer KA, Borris L, Dahl OE, Fisher WD, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor—in patients undergoing major orthopaedic surgery. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(3):203–16.
46. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos*. 2009;37(1):74–81.
47. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, Masumoto H, Oguma T, Kojima M, et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(7):743–53.
48. Iqbal Z, Cohen M. Enoxaparin: a pharmacologic and clinical review. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(7):1157–70.
49. Pradaxa®: dabigatran etexilate mesylate [Internet]. Ridgefield: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals; 2010 [revised 2015 Nov; cited 2019 Nov 11]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022512s028lbl.pdf
50. European Medicines Agency. Pradaxa: dabigatran etexilate [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2012 [updated 2012 May 25; cited 2019 Nov 11]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pradaxa>
51. European Medicines Agency. Xarelto: rivaroxabana [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2008 [updated 2008 Jul 24; cited 2019 Nov 11]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/xarelto>
52. European Medicines Agency. Eliquis: apixabana [Internet]; Amsterdam: European Medicines Agency; 2011 [updated 2011 Jun 06; cited 2019 Nov 11]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eliquis>
53. Xarelto®: rivaroxabana [Internet]. Titusville: Janssen Pharmaceuticals; c2011 [cited 2019 Nov 11]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022406s015lbl.pdf

54. Eliquis: apixabana [Internet]. New Jersey: Bristol-Myers Squibb Company; 2012 [cited 2019 Nov 11]. Available from:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202155s000lbl.pdf
55. Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, Comerota AJ, Goldhaber SZ, Hull R, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism—International Consensus Statement. *Int Angiol*. 2013;32(2):111–260.
56. Mont MA, Jacobs JJ. AAOS clinical practice guideline: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011;19(12):777–8.
57. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149(2):315–52.
58. Lee LH. DOACs - advances and limitations in real world. *Thromb J*. 2016;14 Suppl 1:17.
59. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. *BMJ*. 2012;344(7863):e3675.
60. Neumann I, Rada G, Claro JC, Carrasco-Labra A, Thorlund K, Akl EA, et al. Oral direct Factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;156(10):710–9.
61. Kapoor A, Ellis A, Shaffer N, Gurwitz J, Chandramohan A, Saulino J, et al. Comparative effectiveness of venous thromboembolism prophylaxis options for the patient undergoing total hip and knee replacement: a network meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2017;15(2):284–94.
62. Hur M, Park SK, Koo CH, Jung ED, Kang P, Kim WH, et al. Comparative efficacy and safety of anticoagulants for prevention of venous thromboembolism after hip and knee arthroplasty. *Acta Orthop*. 2017;88(6):634–41.
63. Venker BT, Ganti BR, Lin H, Lee ED, Nunley RM, Gage BF. Safety and efficacy of new anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism after hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. *J Arthroplasty*. 2017;32(2):645–52.
64. Mahmoudi M, Sobieraj DM. The cost-effectiveness of oral direct factor Xa inhibitors compared with low-molecular-weight heparin for the prevention of venous thromboembolism prophylaxis in total hip or knee replacement surgery. *Pharmacotherapy*. 2013;33(12):1333–40.
65. Gómez-Outes A, Avendaño-Solá C, Terleira-Fernández AI, Vargas-Castrillón E. Pharmacoeconomic evaluation of dabigatran, rivaroxaban and apixaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement in Spain. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(9):919–36.
66. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: diretrizes de avaliação econômica [Internet]. 2a ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014 [citado 2019 Nov 11]. Disponível em:
http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf

67. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000100.
68. National Institute for Health Research. PROSPERO: International prospective register of systematic reviews [Internet]. York: Centre for Reviews and Dissemination [cited 2019 Nov 11]. Available from: <https://www.crd.york.ac.uk/prospERO/>
69. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [Internet]. Version 6.0 [updated 2019 Jul; cited 2019 Nov 11]. London: Cochrane; 2019. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
70. The Cochrane Collaboration. Recommendations on testing for funnel plot asymmetry [Internet]. In: Higgins JP, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0.* [updated 2011 Mar 1; cited 2019 Jun 5]. Available from:
71. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986;7(3):177–88.
72. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* 2002;21(11):1539–58.
73. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* Version 5.1.0. ; 2011 [updated Mar 2011; cited 2019 May 12]. The Cochrane Collaboration. Available from: https://handbook-5-1.cochrane.org/front_page.htm
74. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149(2):315–52.
75. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. Brasília (DF): DATASUS [citado 2019 Fev 13]. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
76. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de preços em saúde [Internet]. Versão 3.1.33. Brasília (DF): Ministério da Saúde [citado 2019 Nov 11]. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>
77. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista de preços de medicamentos [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde [citado 2019 Nov 11]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>
78. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas preço fábrica (PF) e preço máximo de venda ao governo (PMVG) [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde [atualizado 2019 Maio 22; citado 2019 Nov 11]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2019-05-22.pdf/791930bc-9030-46a1-93b1-4f679f192616
79. Brasil. Ministério da Economia. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. Taxa de câmbio nominal [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Economia [atualizado 2019 Nov 04; citado 2019 Nov 11]. Disponível em: <http://ipeadata.gov.br/exibeserie.aspx?serid=38389>

80. Muennig P. Cost-effectiveness analysis in health: a practical approach. 2nd ed. Jossey-Bass; 2008. 266 pp.
81. Tornado diagram [Internet]. York; York Health Economics Consortium; 2016 [cited 2019 Nov 11]. Available from: <https://yhec.co.uk/glossary/tornado-diagram/>
82. Agência IBGE Notícias. PIB cresce 1,1% em 2018 e fecha ano em R\$ 6,8 trilhões [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2019 [atualizado 2019 Fev 02; citado 2019 Abr 7]. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/23886-pib-cresce-1-1-em-2018-e-fecha-ano-em-r-6-8-trilhoes>
83. Lieberman JR, Barnes CL, Lachiewicz PF, Hanssen AD, Clarke HD, Pellegrini VD Jr. Venous thromboembolism debate in joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2009;91 Suppl 5:29–32.
84. Yassin M, Mitchell C, Diab M, Senior C. The necessity of pharmacological prophylaxis against venous thromboembolism in major joint arthroplasty. *Int Orthop*. 2014;38(5):1073–5.
85. Chahal GS, Saithna A, Brewster M, Gilbody J, Lever S, Khan WS, et al. A comparison of complications requiring return to theatre in hip and knee arthroplasty patients taking enoxaparin versus rivaroxaban for thromboprophylaxis. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2013;15(2):125–9.
86. Mrozik D, Jackiewicz A, Krzemiński M. Dabigatran vs. low molecular weight heparin in preventing venous thromboembolism after elective hip and knee arthroplasty: evaluation of selected clinical parameters. *Pol Orthop Traumatol*. 2012;77:111–4.
87. Husted H, Otte KS, Kristensen BB, Ørsnes T, Wong C, Kehlet H. Low risk of thromboembolic complications after fast-track hip and knee arthroplasty. *Acta Orthop*. 2010;81(5):599–605.
88. Kulshrestha V, Kumar S. DVT prophylaxis after TKA: routine anticoagulation vs risk screening approach - a randomized study. *J Arthroplasty*. 2013;28(10):1868–73.
89. Unay K, Akan K, Sener N, Cakir M, Poyanli O. Evaluating the effectiveness of a deep-vein thrombosis prophylaxis protocol in orthopaedics and traumatology. *J Eval Clin Pract*. 2009;15(4):668–74.
90. Neumann I, Rada G, Claro JC, Carrasco-Labra A, Thorlund K, Akl EA, et al. Oral direct Factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;156(10):710–9.
91. Feng W, Wu K, Liu Z, Kong G, Deng Z, Chen S, et al. 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*. 2015;136(6):1133–44.
92. Yoshida RA, Yoshida WB, Maffei FH, El Dib R, Nunes R, Rollo HA. Systematic review of randomized controlled trials of new anticoagulants for venous thromboembolism prophylaxis in major orthopedic surgeries, compared with enoxaparin. *Ann Vasc Surg*. 2013;27(3):355–69.
93. Cohen A, Drost P, Marchant N, Mitchell S, Orme M, Rublee D, et al. The efficacy and safety of pharmacological prophylaxis of venous thromboembolism following elective knee or hip

replacement: systematic review and network meta-analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012;18(6):611-27. Review.

94. Caldeira D, Rodrigues FB, Pinto FJ, Ferreira JJ, Costa J. Thromboprophylaxis with apixaban in patients undergoing major orthopedic surgery: meta-analysis and trial-sequential analysis. *Clin Med Insights Blood Disord*. 2017;10:1179545X17704660. Review.

95. Ning GZ, Kan SL, Chen LX, Shangguan L, Feng SQ, Zhou Y. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2016;6(1):23726.

96. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419S–96S.

97. 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 Syst Rev*. 2010;(4):CD005981.

98. Forster R, Stewart M. Anticoagulants (extended duration) for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement or hip fracture repair. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD004179.

99. McCullagh L, Tilson L, Walsh C, Barry M. A cost-effectiveness model comparing rivaroxaban and dabigatran etexilate with enoxaparin sodium as thromboprophylaxis after total hip and total knee replacement in the Irish healthcare setting. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(10):829–46.

Abstract

Introduction: Venous thromboembolism is a disease with high incidence, morbidity and mortality in the world population, especially among patients undergoing orthopedic surgeries. The disease prophylaxis includes the use of anticoagulants. In the published literature there is no meta-analysis and economic study from the perspective of the Brazilian public health system that compared direct oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban with enoxaparin to prevent venous thromboembolism and that analyzed the outcomes considering two separated surgery groups: hip and knee arthroplasty. **Purposes:** to conduct a systematic review and meta-analysis to compare direct oral anticoagulants with enoxaparin about the prevention of thromboembolic events in patients undergoing hip or knee arthroplasty, followed by a cost-effectiveness economic analysis from the perspective of the Brazilian public health system. **Methods:** This was a systematic review and meta-analysis including randomized clinical trials to compare rivaroxaban, dabigatran, apixaban and edoxaban with enoxaparin among patients undergoing elective hip or knee arthroplasty. We analyzed the following primary outcomes: deep vein thrombosis, any bleeding and major bleeding and the following secondary outcomes: pulmonary embolism, symptomatic, proximal or distal deep vein thrombosis, death, stroke, intracranial bleeding and fatal bleeding. Following this, a cost-effectiveness economic analysis was performed based on the decision tree model with a 100-day analysis horizon. **Results:** Twenty-two studies were included in the systematic review, totaling 42,699 patients. Of these, 57.3% was in the direct oral anticoagulant group and 42.7% was in the enoxaparin group. In the hip group, direct oral anticoagulants showed better results in terms of preventing deep vein thrombosis (RR 0.42, IC95% 0.26-0.69, $p<0.001$), proximal (RR 0.41, IC95% 0.23-0.72, $p=0.02$) and distal (RR 0.60, IC95% 0.37-0.96, $p=0.034$). In the knee group, direct oral anticoagulants showed better results in terms of preventing symptomatic deep vein thrombosis (RR 0.58, IC95% 0.37-0.90, $p=0.015$), without increasing the risk of bleeding. Economic analysis showed that in the hip group, the four anticoagulants were dominant strategies (less costly and more effective) over enoxaparin, with an incremental cost-effectiveness ratio of \$ -14,771,000.00 (dabigatran), followed by \$ -9,559.50 (edoxaban), US\$ -6,873.00 (apixaban) and \$ 3,986.50 (rivaroxaban) for each event avoided, being necessary to treat 100,000, 50, 50 and 25 patients, respectively, to obtain such savings. In the knee group, three

anticoagulants were dominant over enoxaparin, with an incremental cost-effectiveness ratio of \$ -2,315.50 (rivaroxaban), \$ -2,045.17 (edoxaban) and \$ -863.28 (apixaban). for each event avoided, being necessary to treat 25, 20 and 7,7 patients, respectively, to obtain such economy. In this group, dabigatran was not a dominant therapy, with an incremental cost-effectiveness ratio of US \$ 727.21, which did not exceed the willingness to pay threshold for each avoided event of US \$ 26,915.34, being considered a cost-effective medication and it was necessary 6.7 patients treated to obtain such an economic result. **Conclusions:** Results were favorable to direct oral anticoagulants compared with enoxaparin in preventing deep vein thrombosis among patients undergoing hip or knee arthroplasty and there was no increase in the risk of bleeding. Economic analysis showed that compared to enoxaparin, rivaroxaban, apixaban and edoxaban were dominant therapies in both groups (hip and knee patients), while dabigatran was dominant only on hip group.

PROSPERO register number: CRD42019128988.

Keywords: Venous thromboembolism; Anticoagulants; Arthroplasty, replacement, hip; Arthroplasty, replacement, knee; Cost-effectiveness evaluation

Apêndice

Sumário dos resultados da revisão sistemática e metanálise que comparou anticoagulantes orais diretos à enoxaparina na prevenção de tromboembolismo venoso em artroplastia de quadril ou joelho.

DOACs comparados à enoxaparina na prevenção de TEV em artroplastia de quadril ou joelho				
Pacientes	Adultos, com idade acima de 18 anos			
Cenário	Submetidos à Artroplastia eletiva de quadril ou joelho			
Intervenção	Rivaroxabana / dabigatrana / apixabana / edoxabana			
Controle	Enoxaparina			
Artroplastia de Quadril				
	Risco em cada 1000 pacientes		Risco Relativo (IC 95%)	Nº participantes N° estudos)
Desfechos	DOAC	Enoxaparina		
TVP	23,3	55,0	0,42 (0,26-0,69)	11401 (8)
sangramento total	100,8	97,5	1,03 (0,95-1,12)	20103 (8)
sangramento maior	8,5	7,5	1,11 (0,67-1,84)	19927 (8)
TEP	1,7	2,0	0,84 (0,42-1,70)	17797 (9)
TVP sintomática	2,6	3,9	0,68 (0,25-1,88)	19583 (8)
TVP proximal	10,4	25,4	0,41 (0,23-0,72)	15355 (8)
TVP distal	19,8	29,1	0,60 (0,37-0,96)	15105 (7)
Óbito	1,7	1,4	1,07 (0,48-2,4)	17229 (7)
Artroplastia de Joelho				
	Risco em cada 1000 pacientes		Risco Relativo (IC 95%)	Nº participantes (N° estudos)
Desfechos	DOAC	Enoxaparina		
TVP	119,5	142	0,75 (0,55-1,02)	13354 (7)
sangramento total	75,9	79,5	0,95 (0,82-1,09)	18926 (8)
sangramento maior	7,4	9,4	0,84 (0,52-1,35)	18926 (8)
TEP	3,2	3,6	0,85 (0,41-1,75)	19051 (9)
TVP sintomática	4,4	8,1	0,58 (0,37-0,90)	19051 (9)
TVP proximal	12,0	15,7	0,74 (0,48-1,14)	16031 (8)
TVP distal	135,5	150,9	0,84 (0,68-1,04)	15930 (8)
óbito	1,3	1,1	1,13 (0,51-2,53)	18837 (8)

*DOACs: anticoagulantes orais diretos; TEV: tromboembolismo venoso; TVP: trombose venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; Nº: número; IC: intervalo de confiança.