

**Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”  
Faculdade de Medicina de Botucatu**

**RICARDO DE ALVARENGA YOSHIDA**

**NOVOS ANTICOAGULANTES PARA A  
PROFILAXIA DO TROMBOEMBOLISMO  
VENOSO EM CIRURGIAS ORTOPÉDICAS DE  
GRANDE PORTE. ARTIGO DE REVISÃO**

**Botucatu - SP**

**2011**

**Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”  
Faculdade de Medicina de Botucatu**

**RICARDO DE ALVARENGA YOSHIDA**

**NOVOS ANTICOAGULANTES PARA A  
PROFILAXIA DO TROMBOEMBOLISMO  
VENOSO EM CIRURGIAS ORTOPÉDICAS DE  
GRANDE PORTE. REVISÃO SISTEMÁTICA DE  
ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

**Tese apresentada ao Programa de Pós-  
Graduação em Bases Gerais da Cirurgia da  
Faculdade de Medicina de Botucatu -  
UNESP para a obtenção do título de  
Doutor.**

**Orientador: Prof. Dr. HAMILTON DE ALMEIDA ROLLO**

**Botucatu - SP**

**2011**

## Tese de doutorado

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: *ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE*

Yoshida, Ricardo de Alvarenga.

Novos anticoagulantes para a profilaxia do tromboembolismo venoso em cirurgias ortopédicas de grande porte: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados / Ricardo de Alvarenga Yoshida. - Botucatu, 2011

Tese (doutorado) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2011

Orientador: Hamilton de Almeida Rollo

Capes: 40102041

1. Tromboembolismo. 2. Embolia pulmonar. 3. Cirurgia ortopédica.  
4. Anticoagulantes – Ensaios clínicos.

Palavras-chave: Embolia pulmonar; Metanálise; Ortopedia; Prevenção primária; Trombose venosa.

## ***Considerações Iniciais***

Os textos correspondentes à seguinte Tese de Doutorado foram elaborados de acordo com a recomendação da coordenação do Curso de Pós-graduação da UNESP, tendo como objetivo facilitar a publicação dos trabalhos.

A dissertação foi subdividida em dois artigos: o primeiro, redigido como um artigo de revisão, intitulado: “ NOVOS ANTICOAGULANTES NA PROFILAXIA DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO. ARTIGO DE REVISÃO” e o segundo redigido conforme um artigo original denominado “NOVOS ANTICOAGULANTES NA PROFILAXIA DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM CIRURGIA ORTOPÉDICA MAIOR. REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS RANDOMIZADOS ”.

### ***Conflitos de Interesse:***

- Winston Bonetti Yoshida- Member of the advisory board of Bayer Pharma Brasil
- Rogério Nunes - Medical manager of Bayer Health Care
- Francisco Humberto Abreu Maffei- Member of the advisory board of Bayer Pharma Brasil

***Lista de Abreviaturas e Siglas***

- AVK: antagonistas da vitamina K
- ALT: alanina aminotransferase
- AVC: acidente vascular cerebral
- DP: desvio padrão
- EP: embolia pulmonar
- EUA: Estados Unidos da América (esquema americano)
- FA: fibrilação atrial
- IC: intervalo de confiança
- ITT: intenção de tratar
- HNF: heparina não fracionada
- HBPM: heparina de baixo peso molecular
- HUBPM: heparina de ultra-baixo peso molecular
- IV: intravenoso (via de administração)
- PM: peso molecular
- RNI: razão normatizada internacional
- RR: risco relativo
- SC: subcutâneo (via de administração)
- TEV: tromboembolismo venoso
- TIH: trombocitopenia induzida pela heparina
- TTPa: teste da tromboplastina parcial ativada
- TVP: trombose venosa profunda
- VO: via oral (via de administração)

***Dedicatória***

*Meu pai e minha mãe  
deram-me vida inteligente  
com exemplo do trabalho.*

*Meus pacientes deram-me  
confiança esperançosa para agir.*

*Meu orientador e todos que me ajudaram,  
educadora solidariedade.*

*Mariana mulher e filho Caio  
dupla do amor maior,  
longas horas sem meu convívio  
só para que chegasse este dia.*

*Obrigado a todos, queridos!*

*Ricardo de Alvarenga Yoshida*

*Agradecimentos*

*Ao meu pai, Winston, ídolo e amigo, professor e companheiro, que soube me apoiar e ajudar nos mais diversos momentos, fáceis e difíceis, contribuindo de forma imprescindível para que finalizasse este projeto.*

*À minha esposa Mariana, parceira e acolhedora, que com sua impressionante criatividade, sabedoria e amor, me deu suporte e muito carinho, em todas as horas, para que conseguisse continuar nossa jornada.*

*Ao meu filho Caio, criança alegre e feliz, que a cada sorriso e gesto de carinho, me dá combustível para sempre seguir em frente.*

*À minha mãe, Elizaide, com todo seu carinho, dedicação e atenção, sempre me incentivou a continuar meus projetos.*

*À minha família (irmãos, sobrinha Lia, cunhados e cunhadas, tios, sogro e sogra, avós....) e amigos próximos, companheiros de todos momentos, pelo apoio inestimável e carinho, que nos fortalece e, com suas diferentes experiências, enriquecem nossas vidas.*

***Agradeço:***

Ao Professor Adjunto Hamilton de Almeida Rollo, Professor Livre-docente da Disciplina de Cirurgia Vascular do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu- UNESP, pela grande confiança, apoio imensurável e por sua sábia e precisa orientação.

À Pós-Graduação da Faculdade de Medicina – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita”, pela oportunidade de realizar esta etapa de minha formação.

Aos coautores destes artigos, pela grande contribuição técnica e compromisso com o desenvolvimento deste projeto.

Aos membros da Banca Examinadora, por prestigiar este trabalho e contribuir com suas opiniões com a melhoria deste.

À bibliotecária Rosemeire Aparecida Vicente pela realização da ficha catalográfica.

---

## Capítulo I - ARTIGO DE REVISÃO

<b>Novos anticoagulantes na profilaxia do tromboembolismo venoso em cirurgia ortopédica maior. Artigo de Revisão.....</b>	<b>01</b>
<b>Resumo.....</b>	<b>02</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>03</b>
<b>Introdução.....</b>	<b>04</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>05</b>
<b>Por que precisamos de novos anticoagulantes?.....</b>	<b>05</b>
<b>Como pesquisar novos anticoagulantes?.....</b>	<b>08</b>
<b>Quais são os novos anticoagulantes ?.....</b>	<b>12</b>
<b><i>1- Inibidores indiretos do Fator Xa.....</i></b>	<b>14</b>
<b><i>2- Inibidores diretos do Fator Xa.....</i></b>	<b>16</b>
<b><i>3- Inibidores do Fator IIa.....</i></b>	<b>18</b>
<b>Conclusão.....</b>	<b>19</b>
<b>Referências Bibliográficas.....</b>	<b>20</b>

## Capítulo II- ARTIGO ORIGINAL

<b>Novos anticoagulantes na profilaxia do tromboembolismo venoso em cirurgia ortopédica maior. Revisão sistemática de estudos randomizados.....</b>	<b>24</b>
<b>Resumo.....</b>	<b>25</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>26</b>
<b>Introdução.....</b>	<b>27</b>

---

<b>Objetivos.....</b>	<b>28</b>
<b>Materiais e Métodos.....</b>	<b>28</b>
<b>Revisão da Literatura.....</b>	<b>28</b>
<b>Coleta de Dados.....</b>	<b>45</b>
<b>Desfechos.....</b>	<b>30</b>
<b>Avaliação da Qualidade Metodológica.....</b>	<b>31</b>
<b>Análise dos Resultados.....</b>	<b>31</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>32</b>
<b>Resultados de Pesquisa da Literatura.....</b>	<b>32</b>
<b>Características dos Estudos Incluídos.....</b>	<b>33</b>
<b>Eficácia Primária.....</b>	<b>35</b>
<b>TVP Proximal.....</b>	<b>35</b>
<b>TVP Sintomática.....</b>	<b>36</b>
<b>Embolia Pulmonar.....</b>	<b>36</b>
<b>Qualquer Sangramento.....</b>	<b>36</b>
<b>Sangramento Menor e Maior / Sangramento Não-Maior     Clinicamente Relevante.....</b>	<b>36</b>
<b>Morte.....</b>	<b>37</b>
<b>Elevação de ALT.....</b>	<b>37</b>
<b>Discussão.....</b>	<b>47</b>
<b>Conclusão.....</b>	<b>51</b>
<b>Referências Bibliográficas.....</b>	<b>52</b>

## Capítulo I - ARTIGO DE REVISÃO

### NOVOS ANTICOAGULANTES PARA A PROFILAXIA DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM CIRURGIAS ORTOPÉDICAS DE GRANDE PORTE. ARTIGO DE REVISÃO

*New anticoagulants in the prophylaxis of venous thromboembolism.  
A review*

Ricardo de Alvarenga Yoshida

Doutorando do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

Hamilton de Almeida Rollo

Professor Adjunto da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Winston Bonetti Yoshida

Professor Adjunto da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Endereço

Ricardo de Alvarenga Yoshida

Departamento de Cirurgia e Ortopedia

Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista

Campus de Botucatu- CEP 18618-970 - Botucatu- São Paulo- Brasil

TEL: 55-14-38116269; Fax: 55-14-38157428

Email: [ricardoyoshida@gmail.com](mailto:ricardoyoshida@gmail.com)

## **NOVOS ANTICOAGULANTES PARA A PROFILAXIA DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM CIRURGIAS ORTOPÉDICAS DE GRANDE PORTE. ARTIGO DE REVISÃO**

### **RESUMO**

Após cerca de 50 anos de experiência com a heparina e antagonistas da vitamina K (AVK), pesquisas e estudos com novos anticoagulantes vem evoluindo de forma crescente nos últimos anos. Embora consagrados pelo uso, os anticoagulantes tradicionais tem limitações importantes em termos de controle laboratorial, complicações, efeitos colaterais, interações com medicamentos e dieta. A heparina não fracionada (HNF) tem interação com proteínas plasmáticas e parede vascular, pode desencadear trombocitopenia induzida pela heparina (TIH), só pode ser administrada por via parenteral, exige controle laboratorial pelo teste da tromboplastina parcial ativada (TTPa), pode provocar osteoporose e alopecia quando usada por períodos prolongados e sua produção tem origem biológica. A AVK tem a vantagem de poder ser ministrada por via oral (VO), mas o controle (feito pela razão normatizada internacional - RNI) pode ser difícil em alguns casos, tem início de ação e eliminação demorados, tem janela terapêutica estreita, e interação com dieta e grande número de medicamentos, pode provocar necrose de pele em portadores de deficiência de antitrombina e de proteínas C e S, e pode induzir alterações fetais quando usada na gravidez. Na década de 80, surgiram as heparinas de baixo peso molecular (HBPM), que foram uma evolução da HNF, pois apresentaram maior biodisponibilidade, dosagem por peso corporal, sem necessidade de controle laboratorial, administração por via subcutânea (SC), menor risco de TIH, e eficácia e segurança similares à HNF. Na última década surgiram, então, uma série de novos anticoagulantes no mercado, os quais vem apresentando resultados promissores em várias situações de profilaxia e tratamento do tromboembolismo venoso (TEV). Nesta revisão, são apresentados as novas HBPM, as heparinas de ultra-baixo peso molecular, os pentassacarídeos, os novos inibidores diretos do Fator Xa e inibidores do Fator IIa .

Palavras chave : anticoagulantes, antagonistas & inibidores, heparina, heparina de baixo peso molecular, varfarina, revisão

## **NEW ANTICOAGULANTS IN THE PROPHYLAXIS OF VENOUS THROMBOEMBOLISM OF MAJOR ORTHOPEDICS SURGERIES. A REVIEW**

### **ABSTRACT**

After about 50 years of experience with heparin and vitamin K antagonists (VKA), researches and studies have evolved in recent years with new anticoagulants. Although recognized by usage, the traditional anticoagulants have important limitations in terms of control, complications, side effects and interactions with medications and diet. The unfractionated heparin (UFH) has interaction with plasma proteins and vascular wall, may trigger heparin-induced thrombocytopenia (HIT), can only be administered parenterally, it requires control by the laboratory test of partial thromboplastin time (aPTT), may cause osteoporosis and alopecia when used for long periods and its production has a biological origin. The AVK has the advantage of being administered orally, but the control (made by the international normalized ratio - INR) can be difficult in some cases, have delayed onset and metabolism, has a narrow therapeutic window and interaction with diet and large number of medicines, can cause skin necrosis in patients with antithrombin and protein C and S deficiencies, and may induce fetal changes when prescribed in pregnancy. In the '80s came the low molecular weight heparins (LMWH), which were an evolution of UFH, because they showed greater bio-availability, fixed dosage per body weight, no need for laboratory control, subcutaneous administration, lower risk of HIT, and efficacy and safety similar to UFH. In the last decade, a series of new anticoagulants appeared in the market, which has shown promising results in various situations of prophylaxis and treatment of VTE. In this review, new LMWH, ultra-low molecular weight heparin, pentasaccharides, the new direct inhibitors of Factor Xa and Factor IIa inhibitors are presented.

Key words: anticoagulants, antagonists & inhibitors, heparin, low-molecular weight heparin, warfarin, review.

# **NOVOS ANTICOAGULANTES PARA A PROFILAXIA DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM CIRURGIAS ORTOPÉDICAS DE GRANDE PORTE. ARTIGO DE REVISÃO**

## **INTRODUÇÃO**

Após cerca de 50 anos de experiência com a heparina e antagonistas da vitamina K (AVK), pesquisas e estudos com novos anticoagulantes vem evoluindo de forma crescente nos últimos anos. Embora consagrados pelo uso, os anticoagulantes tradicionais tem limitações importantes em termos de controle, complicações, efeitos colaterais e interações com medicamentos e dieta<sup>1</sup>.

Tanto a heparina não fracionada (HNF) como as cumarinas (AVK) estão em uso clínico pois seus respectivos mecanismos de ação foram bem elucidados<sup>2</sup>. Os estudos pioneiros com heparina de baixo peso molecular foram feitos no Brasil, pela equipe do Prof. Carl Peter von Dietrich<sup>3</sup>, e esta permanece em uso clínico desde a década de 80, com vantagens importantes em relação à HNF, em termos de eficácia e segurança<sup>4</sup>. Entretanto, ainda tem alguma limitação pelo uso exclusivo parenteral e produção biológica.

Estas limitações deram estímulo para estudos e descobertas de novas drogas anticoagulantes, as quais foram introduzidas ao longo dos últimos 10 anos, sendo que muitas ainda estão em desenvolvimento clínico<sup>2</sup>. Na investigação por novos anticoagulantes, os pesquisadores vão buscar inspiração na natureza, em animais hematófagos, insetos e serpentes<sup>2</sup>. A identificação da estrutura molecular desses anticoagulantes acaba dando origem a pequenas moléculas que se encaixam diretamente nos sítios catalíticos das enzimas de

coagulação ou agem indiretamente nestes sítios, estimulando ou interagindo com as proteínas coagulantes<sup>2</sup>.

Os objetivos desta revisão serão responder a 3 questões básicas: 1- Porque precisamos de novos anticoagulantes; 2- Como pesquisar novas moléculas anticoagulantes; 3- Quais foram os novos anticoagulantes que surgiram após o ano de 2000.

### **POR QUE PRECISAMOS DE NOVOS ANTICOAGULANTES?**

Os anticoagulantes são considerados medicamentos indispensáveis na prevenção primária e secundária de eventos tromboembólicos arteriais e venosos e na realização de cirurgias vasculares e cardíacas<sup>4,5</sup>.

Até cerca de 20 anos atrás a heparina não fracionada e os antagonistas da vitamina K eram os únicos anticoagulantes disponíveis<sup>6</sup>. Ambos grupos de medicamentos, HNF e AVKs, foram colocados em uso clínico mesmo antes que seus mecanismos de ação tivessem sido completamente elucidados. A heparina convencional (heparina não fracionada – HNF), descoberta em 1916 por Jay McLean, foi introduzida no tratamento do TEV em 1938. Antagonistas da vitamina K (AVK) vem sendo utilizados clinicamente desde a década de 1950<sup>7</sup>.

A HNF é administrada por via parenteral (IV ou SC), exige controle laboratorial, o que a torna incômoda e dispendiosa para uso prolongado, especialmente fora do ambiente hospitalar, onde visitas de um profissional de saúde podem ser necessárias se os pacientes forem relutantes ou incapazes de se auto-administrarem<sup>8, 9</sup>. Pode também causar trombocitopenia induzida por heparina (TIH), que é uma complicação que, embora rara, é grave, fazendo-se

necessário a monitorização das plaquetas com seu uso<sup>10</sup>. Complicações não menos importantes são a osteoporose e alopecia<sup>6 11</sup>. Outra limitação importante das heparinas é que são produzidas por meio de matéria prima de origem biológica, o que pode ocasionar contaminações<sup>12</sup>. Na década de 1980, o surgimento da “síndrome da vaca louca” na Inglaterra, fez com que a produção de HNF fosse transferida de bovinos para intestinos de porcos. Além disso, mais recentemente, houve um problema sério de contaminação das HNF por sulfato de dermatana super-fosfatada, que ocasionou mortes no mundo todo<sup>12</sup>. Apesar destas limitações, as indicações das heparinas estão bem estabelecidas em: prevenção primária e tratamento do TEV, tratamento inicial do TEV, síndromes coronarianas agudas, anticoagulação plena em cirurgia vascular e endovascular, circulação extra-corpórea e hemodiálise<sup>11</sup>.

As AVKs tem a vantagem da apresentação oral, mas, no entanto, tem início de ação e eliminação demorados, tem estreita janela terapêutica, farmacologia imprevisível, significativa taxa de efeitos colaterais e numerosas interações medicamentosas e alimentares, que exigem acompanhamento rigoroso para ajuste da dose no sentido de se assegurar que os efeitos anticoagulantes permaneçam no intervalo terapêutico<sup>5, 6, 8, 13-16</sup>. Mesmo assim, estes medicamentos são muito eficazes na prática clínica do ponto de vista do seu uso prolongado<sup>9,17</sup>, e suas indicações estão bem estabelecidas em: prevenção de acidente vascular cerebral (AVC), em pacientes com fibrilação atrial (FA), prevenção do TEV em pacientes com válvulas cardíacas, tratamento do TEV em pacientes com trombose venosa profunda (TVP), prevenção primária do TEV em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica (EUA)<sup>18, 19</sup>.

Na década de 1980, apareceram as heparinas de baixo peso molecular, a partir da fragmentação ou despolimerização da heparina por via química ou processo enzimático (HBPM). Vale salientar que as primeiras pesquisas com o fracionamento da heparina foram feitas por uma equipe de brasileiros, liderada pelo Prof. Carl Peter von Dietrich da UNIFESP<sup>3</sup>. Com o processamento da HNF (PM entre 4 e 40.000 Dalton), origina-se a HBPM com PM médio de 5.000 Dalton. Com esta configuração, a HBPM passa a ter ação predominantemente anti-Xa (relação média 2,5/1), maior biodisponibilidade, dispensa de monitoramento laboratorial, o que possibilita o tratamento domiciliar<sup>20</sup>. Tem indicações bem estabelecidas no profilaxia e tratamento do TEV, na síndrome coronariana aguda, no AVC trombótico, nos transplantes e, inclusive, em pacientes que encontram-se em tratamento de câncer<sup>21</sup>. Apesar de consagradas, tem limitações por ter produção de origem biológica e por ser injetável somente.

Posteriormente, surgiram outros anticoagulantes como a hirudina (isolada a partir da saliva das sanguessugas - *Hirudo medicinalis*), formas recombinantes da hirudina [a lepirudina (Refludan), a desirudina (Iprivask, Revasc)], derivados da hirudina [bivaluridina (Angiomax)], o danaparoide (Orgaran - mistura de glicosaminoglicanos com 84 % de sulfato de heparana, 12 % de sulfato de dermatana e 4% de sulfato de condroitina) que foram aprovados em algumas situações clínicas, mas o custo e risco hemorrágico constituíram barreiras para disseminação rotineira na prática clínica<sup>4</sup>.

Portanto, atualmente, as opções de tratamento anticoagulantes clássicos em nosso meio, são a heparina não fracionada (HNF), heparinas baixo peso molecular (HBPM), antagonistas da vitamina K (AVKs) e, mais recentemente, o

pentassacarídeo sintético fondaparinux (Arixtra<sup>R</sup>). Embora todas estas drogas tenham se mostrado eficazes no tratamento e redução do risco da doença tromboembólica ao longo do tempo, elas estariam, por outro lado, associadas a inconvenientes, que limitam o seu uso e sua ampla aceitação clínica<sup>9</sup>.

Desta maneira, apesar da eficácia destes anticoagulantes, o seu risco hemorrágico, a restrição de vias de administração, a necessidade de controle laboratorial rigoroso e frequente, têm levado à busca de um anticoagulante ideal, que além de ser eficaz, deveria ter menor risco hemorrágico, ausência de efeitos colaterais, de interação com outras medicações ou alimentos, ser de fácil administração, confortável para o paciente e para equipe médica, sem necessidade de controle laboratorial, de baixo custo e com antídoto<sup>1</sup>.

### **COMO PESQUISAR NOVOS ANTICOAGULANTES?**

De modo geral, a fonte de inspiração para criação de novas moléculas encontra-se na natureza<sup>2</sup>. A própria HNF foi descoberta a partir de pesquisas em fígado de cães, de onde foi extraída pela primeira vez. Depois, observou-se que outras fontes para sua produção poderiam ser os pulmões e intestinos de mamíferos. Atualmente, a HNF é produzida principalmente a partir de intestinos de porcos, sendo a China um dos maiores produtores mundiais de matéria prima<sup>12</sup>.

As AVKs, como outro exemplo de fontes naturais, foram descobertas a partir da morte por hemorragia do gado que se alimentava da planta trevo-doce (*Melilotus officinalis*). Na década de 1920, Frank Schofield, um patologista veterinário descobriu que somente o gado que se alimentava com silagem com trevo doce apresentava a hemorragia. Em 1933, o químico Karl Paul Gerhardt

Link isolou o anticoagulante presente no trevo-doce, o qual denominou de dicumarol<sup>22</sup>. Após várias pesquisas chegou ao “warfarin” (acrônimo de Wisconsin Alumni Research Foundation), o qual foi patenteado para uso como raticida, sendo posteriormente aprovado para uso como medicação anticoagulante em humanos em 1954<sup>1</sup>.

A hirudina foi concebida a partir de estudos da saliva das sanguessugas (*Hirudo medicinalis*) e serviu de fonte de inspiração para um série de moléculas com base na sua ação inibidora nos sítios de ligação da trombina. Da mesma forma, a estrutura do anticoagulante pentassacarídeo foi baseada na sequencia de 5 sacárides responsáveis pela ação da heparina ativando a antitrombina<sup>4</sup>.

Outras fontes importantes para pesquisa são: algas, carrapatos, nematoides, lagartas, além dos sanguessugas e vegetais (Figura 1).

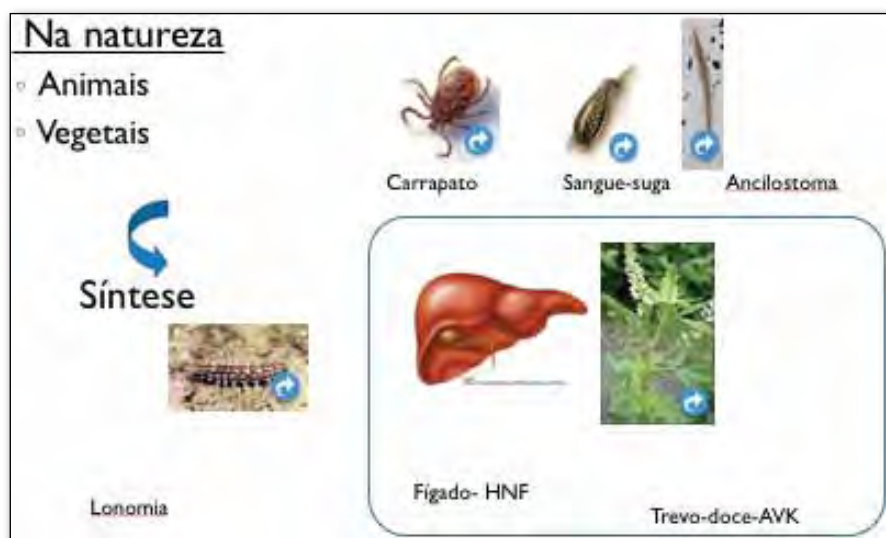


Figura 1- Fontes encontradas na natureza para pesquisa de novos anticoagulantes

A partir do isolamento da molécula "mãe", a indústria farmacêutica tem equipamentos computadorizados para criar uma infinidade de variações na

estrutura molecular, da ordem de 200.000 compostos, as quais ficam armazenadas em uma "biblioteca de moléculas" potenciais. Equipamentos de robótica fazem testes "in vitro" de cada uma delas em tempo recorde, apontando as moléculas mais promissoras. Estas são em seguida testadas "in vivo", em modelos animais de trombose venosa ou arterial<sup>23-26</sup>, privilegiando aquelas com ação mais proeminente e com biodisponibilidade, farmacodinâmica e farmacocinética mais apropriadas. Novos testes em animais são necessários para certificar a segurança em termos de toxicidade<sup>27</sup>. Para tanto, são estudados em vários modelos animais (diversas espécies como camundongo, rato, cobaia, coelho). De 1.000 substâncias testadas em animais, somente 10 são aprovadas para continuar em desenvolvimento seguindo para Fase I da pesquisa clínica<sup>28</sup>.

Depois disso, as drogas selecionadas são testadas em pessoas normais, através de estudos denominados de Fase I, visando conhecer a absorção, efeitos colaterais, biodisponibilidade, farmacodinâmica e farmacocinética. Posteriormente, estudos chamados de Fase II são usados para testes de doses da nova molécula, testados em um pequeno grupo de pacientes com problemas tromboembólicos, visando estudar escalonamento de doses, eficácia e segurança. O grande teste virá com estudos Fase III, nos quais um grande contingente de pacientes tratado em testes de eficácia e segurança, em comparação com o tratamento padrão. Os estudos Fase IV são feitos para testes de tolerância, eficácia e segurança com a droga já no mercado (farmacovigilância). No lançamento, o perfil do novo medicamento já foi avaliado em condições ideais, em pacientes sob estrito acompanhamento médico e geralmente sem doenças associadas. Porém, por muitos anos ainda serão feitas pesquisas em hospitais e laboratórios de todo o mundo para se saber se

peessoas com outras doenças ou condições especiais podem também usá-lo, pois devem ainda ser observadas as interações inesperadas, as reações adversas e os limites de uso seguro do medicamento.

O desenvolvimento de um medicamento é um processo longo, trabalhoso e de custo bastante elevado. Em geral, de cada 10.000 moléculas identificadas com potencial terapêutico, somente 1.000 chegam à fase de investigação pré-clínica. Dessas, apenas 10 serão estudadas em seres humanos e só uma delas chegará ao mercado, após aprovação e registro para uso terapêutico. Esse processo tem duração de aproximadamente 10 anos e custo em torno de 2 bilhões de reais<sup>29</sup>. Estudos clínicos devem ser conduzidos de forma profissional, ética e cientificamente corretos<sup>30</sup>.

Em resumo, para busca de novos anticoagulantes, o conhecimento molecular e estrutural, o mecanismo de ação dos fatores de coagulação e suas interações com componentes sanguíneos são essenciais para elaboração e desenvolvimentos de novas drogas. Com relação a interação proteína-proteína, uma vez conhecida a sequência de aminoácidos que compõe a região do inibidor e/ou substrato da enzima, pode-se obter moléculas sintéticas ou recombinantes que simulem esta interação, inibindo, desta forma, esta ação enzimática. Pelo estudo de composição e geometria do sítio ativo das enzimas é possível bloquear a atividade enzimática por agentes químicos. As moléculas com sítio ativo bloqueadas continuam estruturalmente similares às enzimas de origem, competindo pelo mesmo sítio de ligação das mesmas, não havendo, desta forma, continuidade das reações que levam a formação do trombo. Outra forma de inibição é quando oligo ou polissacarídeos se ligam a inibidores

naturais presentes na coagulação sanguínea, causando mudança conformacional de forma a aumentar a afinidade e velocidade de interação enzima-inibidor.

### QUAIS SÃO OS NOVOS ANTICOAGULANTES ?

Nesta seção vamos abordar os novos anticoagulantes mais promissores que despontaram após o ano 2000, privilegiando aqueles que completaram testes de Fase III de avaliação de profilaxia em cirurgia ortopédica (Tabela 1).

Anticoagulante	Laboratório	Fase da cascata	Via admin.	Ação	Meia vida (hrs)	Excreção	Estudos	Antídoto
<b>Bemiparina</b>	ROVI	Xa	SC	Indireta	5	Renal	Fase III	Não
<b>Semuloparina</b>	SANOFI-AVENTIS	Xa	SC	Indireta	11	Renal	Fase III	Não
<b>Fondaparinux</b>	GLAXO-SMITH-KLINE	Xa	SC	Indireta	17	Renal	Fase IV	Não
<b>Idrabiotaparinux</b>	SANOFI-AVENTIS	Xa	SC	Indireta	80-130	Renal	Fase III	Avi dina
<b>Rivaroxabana</b>	BAYER SHERING	Xa	VO	Direta	4-9	Renal / Hepática	Fase IV	Não
<b>Apixabana</b>	BRISTOL-MYERS SQUIBB	Xa	VO	Direta	8-15	Renal / Intestinal	Fase III	Não
<b>Edoxabana</b>	DAIISHI SANKIO	Xa	VO	Direta	6-11	Renal	Fase III	Não
<b>Betrixaban</b>	PORTOLA	Xa	VO	Direta	19	Hepática	Fase II	Não
<b>Dabigatрана</b>	BOEINGER INGELHEIM	Ila	VO	Direta	14-17	Renal / Hepática	Fase IV	Não
<b>YM-150</b>	ASTELLAS	Xa	VO	Direta	14-20	Renal	Fase II	-
<b>TAK-442</b>	TAKEDA	Xa	VO	Direta	9-13	Renal	Fase II	-
<b>Otamixabana</b>	SANOFI-AVENTIS	Xa	EV	Direta	0,5	Renal / Hepática	Fase III	-
<b>aZD-0837</b>	ASTRA-ZENECA	Ila	VO	Direta	-	-	Fase II	-
<b>MCC-977</b>	MITSUBISHI	Ila	VO	Direta	-	-	Fase II	-

Tabela 1- Novos anticoagulantes, laboratório produtor, nível de ação na cascata da coagulação, via de administração, meia-vida (em horas), vias de excreção, fases dos estudos e disponibilidade de antídotos.

Há um debate na literatura sobre qual seria o melhor sítio de ação na cascata de coagulação (Figura 2) para desenvolvimento de novos anticoagulantes: inibidores da fase inicial, da fase de propagação ou da fase final da mesma (Figura 3) <sup>9, 22, 28</sup>. Defensores da ação na fase inicial da cascata de coagulação argumentam que as doses necessárias para inibição do processo de coagulação neste sítio seriam menores em relação às demais fases da cascata, o que poderia, em contrapartida, implicar em menor risco de sangramentos. Por outro lado, muitos pesquisadores defendem que a inibição do Fator X (fase de propagação) seria um alvo estratégico para ação anticoagulante, uma vez que este fator é chave na cascata de coagulação, por ser a intersecção das fases intrínseca e extrínseca da mesma e as doses necessárias para exercer sua ação também seriam menores. Além disso, haveria menor interferência em ações adicionais da trombina sobre o processo inflamatório, sistema complemento e regulação do processo de coagulação através de ações regulatórias adicionais sobre os fatores V, VIII, XI, XIII, trombosmodulina, proteína C e agregação plaquetária. Segundo esses autores, a inibição direta da trombina poderia prejudicar estes mecanismos<sup>9</sup>. O fato é que, ainda não se tem um consenso sobre estas ponderações e que vários anticoagulantes, cuja ação é anti-trombínica direta, tem sido testados com sucesso em termos de eficiência e segurança<sup>31</sup>.



maiores que 6.000 Dalton, com relação Anti Xa/IIa  $> 4:1$ )<sup>32</sup>. A bemiparina se encaixa neste perfil, e tem 96% de biodisponibilidade, meia vida de 5,3 horas e foi testada em Fase III na profilaxia do TEV em cirurgia ortopédica maior<sup>33</sup>. Em estudo de não-inferioridade em relação à enoxaparina, com 333 pacientes submetidos à artroplastia total de joelho<sup>34</sup>, o grupo bemiparina teve 32,1 % de TEV e o grupo enoxaparina teve 36,9%. O sangramento no sítio operatório foram similares (22,7 % x 32,5%, respectivamente). A amostra pequena não permitiu análises mais detalhadas de outros parâmetros.

Ainda dentro da classe das heparinas, foram criadas as heparinas de ultra-baixo peso molecular (HUBPM). Para pertencer a este grupo estas tem que ter PM entre 2.000-3.000 Dalton e relação Xa/IIa de 30:1<sup>35, 36</sup>. Estão representadas, principalmente, pela semuloparina da Sanofi-Aventis<sup>R</sup> e RO14 do Laboratório Rovi<sup>R</sup>. A semuloparina (20 mg/d), particularmente, foi testada em 3 situações de profilaxia de cirurgia ortopédica maior, incluindo fratura de quadril, prótese total de quadril e de joelho<sup>37</sup>, em comparação com enoxaparina nas doses de 30 mg 2x/dia ou 40 mg 1x/dia. A metanálise destes 3 estudos mostrou eficácia primária superior (qualquer TEV e mortalidade) e segurança similar<sup>37</sup>, em relação à enoxaparina. As demais drogas desta classe ainda estão em Fase III de testes clínicos.

Os pentassacarídeos constituem a menor molécula (sequência de 5 sacárides) derivada da heparina e que podem ativar a antitrombina. Tem a vantagem de serem sintéticos, mas com limitações relacionadas à administração, exclusivamente via parenteral. O fondaparinux (Arixtra da Glaxo-Smith-Kline), idraparinax (Sanofi-Aventis) e idrabiotaparinux (Sanofi-Aventis) são os representantes deste grupo, dentre os quais o fondaparinux tem sido

amplamente recomendado para profilaxia de TEV<sup>21, 38</sup>. O fondaparinux liga-se seletivamente à antitrombina, catalizando a inibição do fator Xa, não se liga às plaquetas (não provoca TIH) e tem meia vida de 17 horas<sup>38</sup>. Em metanálise de 4 estudos randomizados, o fondaparinux mostrou redução geral de 50% de eventos primários (TEV) até o 11º dia, mas às custas de maior frequência de sangramento<sup>39</sup>. O idraparinux e idrobiotaparinux são formas hipermetiladas do fondaparinux, tem meias vidas mais prolongadas (80-130 horas), de modo que podem ser usados em intervalos de 1 semana, ministradas por via SC<sup>28</sup>. O idrabiotaparinux tem biotina incorporada à molécula, de modo que, sua ação anticoagulante pode ser revertida com injeção de avidina<sup>40</sup>. Entretanto, devido ao maior risco de sangramento observado em estudo de tratamento do TEV<sup>41</sup>, e inferioridade em relação à enoxaparina + varfarina no tratamento da embolia pulmonar (EP)<sup>42</sup>, aparentemente, ambas não serão mais desenvolvidas pelo fabricante.

## *2- INIBIDORES DIRETOS DO FATOR Xa*

Dentro deste grupo, está a rivaroxabana, derivada da oxazilidinona, produzida pelo Laboratório Bayer Healthcare, a apixabana do laboratório Bristol Meyer Squibb e a edoxabana, produzida pelo Laboratório Daiichi-Sankyo<sup>28</sup>. São moléculas pequenas, com cerca de 500 Dalton e com potente ação direta anti-Xa, porém a maioria deles não tem antídoto.

A rivaroxabana atinge níveis plasmáticos em aproximadamente 3 horas, com meia vida de 4-9 horas<sup>43</sup>. A biodisponibilidade é de 80%, tem pouca interação medicamentosa, não tem interferência com a dieta em sua absorção, e 66 % é eliminada pelos rins<sup>28</sup>. Foi testada em profilaxia do TEV em cirurgia

ortopédica maior em 4 grandes estudos denominados de RECORD, em comparação com a enoxaparina nas doses de 40 mg 1x/dia (esquema europeu)<sup>44-46</sup> ou 30 mg 2x/dia (esquema EUA)<sup>47</sup>. Análise conjunta dos 4 estudos<sup>48</sup>, incluindo 12.500 pacientes, mostrou que houve redução de cerca de 50 % no risco de TEV ou morte, sem diferença estatística com relação ao sangramento. O medicamento foi aprovado para uso em profilaxia do TEV após cirurgia ortopédica maior na Europa, Canadá, América Latina e Brasil<sup>49</sup>.

A apixabana (Bristol Meyer Squibb) é rapidamente absorvida por via oral, com pico de ação em 3 horas. Sua meia vida é de 8-11 horas quando ministrada em duas vezes ao dia e de 12-15 horas em dose única. A sua absorção não tem interferência da dieta, tem biodisponibilidade de 50% e eliminação renal (25-30%) e fecal (65%)<sup>28</sup>. Estudos de profilaxia em cirurgia ortopédica maior mostraram não-inferioridade quanto à eficácia primária em relação ao esquema europeu de dosagem de enoxaparina (40 mg 1x/dia)<sup>50</sup>, mas não atingiram não-inferioridade em relação ao esquema americano (EUA) de enoxaparina (30 mg 2x/dia)<sup>51, 52</sup>. Os resultados de segurança (sangramentos) foram similares<sup>28</sup>.

A edoxabana (Daiichi-Sankyo) terminou estudo Fase III de profilaxia em cirurgia ortopédica maior (prótese total de joelho), comparando com enoxaparina 20 mg de 12/12 horas<sup>53</sup>. Os resultados de eficácia foram superiores à enoxaparina neste esquema de dosagem e os de segurança (sangramentos) foram similares. Este estudo ainda não publicado.

Ainda em fase de estudos está o betrixabana (Laboratório Portola), com diferencial de ter antídoto para o Fator Xa. O estudo EXPERT finalizou Fase II em pacientes submetidos à cirurgia do joelho, em comparação com enoxaparina

na dose de 30 mg 2x/dia (esquema americano). Os resultados com duas doses diferentes de betrixabana foram promissores<sup>54</sup>.

Além destes, estão em avaliação YM-150 (Astellas), TAK-442 (Takeda) e otamixabana (Sanofi-Aventis)<sup>43</sup>.

### *3 – INIBIDORES DO FATOR IIa*

Neste grupo enquadra-se a dabigatrana (Boehringer Ingelheim). Esta inibe tanto a trombina livre quanto a ligada ao trombo. O etexilato de dabigatrana é uma pró-droga, que se converte em dabigatrana logo após administração oral, após passagem pelo fígado, com pico de concentração em 1,5 horas e meia vida é de 14-17 horas. A biodisponibilidade é de 7,5 % e a eliminação da dabigatrana não absorvida é principalmente pelas fezes. Já dabigatrana circulante (ativada no fígado) é eliminada pelos rins (80%). Pode ocorrer interação medicamentosa com quinina/quinidina e verapamil e não foi usada em pacientes com insuficiência renal em seus estudos<sup>43</sup>.

A dabigatrana foi testada em profilaxia de cirurgia ortopédica maior nos estudos denominados RE-Novate, RE-Model e RE-Mobilize<sup>55</sup>. Os dois primeiros envolveram cirurgias do quadril e joelho, respectivamente, comparando esta droga com enoxaparina na dose de 40 mg 1x/dia (esquema europeu). O estudo RE-Mobilize foi feito em pacientes submetidos à cirurgia do joelho, comparando a dabigatrana com enoxaparina na dose de 30 mg 2x/dia (esquema americano). Em todos os estudos foram usadas duas doses de dabigatrana (150 mg e 220 mg ao dia). O estudo RE-Novate II comparou as duas doses de dabigatrana com enoxaparina 40 mg 1x/dia em pacientes submetidos à cirurgia do quadril. Metanálise dos estudos RE-Model e RE-Novate mostrou que

a dabigatrana foi não-inferior à enoxaparina 40 mg 1x/dia (esquema europeu), sendo o perfil de segurança similar. Com relação ao estudo RE-Mobilize, no qual a comparação foi feita com dose de 30 mg 2x/dia de enoxaparina (esquema europeu), a eficácia primária da dabigatrana foi inferior ao grupo da enoxaparina<sup>55</sup>.

Estão ainda em fases iniciais de estudos os inibidores do Fator IIa : aZD-0837 (Astra- Zeneca) e MCC-977 (Mitsubishi)<sup>43</sup>.

### **CONCLUSÃO**

Os estudos até agora realizados mostram que os novos anticoagulantes orais poderão constituir alternativas para as AVK's em pacientes de risco para TEV. Entretanto, ainda estamos longe de um anticoagulante ideal, cujas características seriam: eficiência primária superior, ausência de interação com drogas ou dieta, possibilidade de diferentes vias de administração, grande biodisponibilidade, não atravessar barreira placentária, sem necessidade de controle laboratorial, não provocar trombocitopenia, ser de origem sintética, de fácil obtenção, baixo custo, não alterar enzimas hepáticas e com antídoto.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Haas S. New anticoagulants - towards the development of an "ideal" anticoagulant. *Vasa* 2009;38:13-29.
2. Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom JW. Beyond unfractionated heparin and warfarin: current and future advances. *Circulation* 2007;116:552-60.
3. Bianchini P, Osima B, Parma B, Nader HB, Dietrich CP, Casu B, Torri G. Fractionation and structural features of two heparin families with high antithrombotic, antilipemic and anticoagulant activities. *Arzneimittelforschung* 1985;35:1215-9.
4. Oliveira L, Franco R. Novas drogas anticoagulantes. *Medicina, Ribeirão Preto* 2001;34:276-281.
5. Laux V, Perzborn E, Heitmeier S, von Degenfeld G, Dittrich-Wengenroth E, Buchmuller A, Gerdes C, Misselwitz F. Direct inhibitors of coagulation proteins - the end of the heparin and low-molecular-weight heparin era for anticoagulant therapy? *Thromb Haemost* 2009;102:892-9.
6. Benmira S, Banda ZK, Bhattacharya V. Old versus new anticoagulants: focus on pharmacology. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2010;5:120-37.
7. Garcia D. Novel anticoagulants and the future of anticoagulation. *Thromb Res* 2009;123 Suppl 4:S50-5.
8. Weitz JI. New oral anticoagulants in development. *Thromb Haemost* 2010;103:62-70.
9. Turpie AG. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1238-47.
10. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:340S-380S.
11. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:141S-159S.
12. Cavalheiro Filho C, Chamone Dde A, Rached RA, Maffei FH. [Heparins - current status]. *Rev Assoc Med Bras* 2008;54:471-2.
13. Bauer KA. New oral anticoagulants in development: potential for improved safety profiles. *Rev Neurol Dis* 2010;7:1-8.
14. Haas S. New oral Xa and IIa inhibitors: updates on clinical trial results. *J Thromb Thrombolysis* 2008;25:52-60.
15. Spyropoulos AC. Brave new world: the current and future use of novel anticoagulants. *Thromb Res* 2008;123 Suppl 1:S29-35.
16. Borlina LP, Cavalcanti e Silva EL, Ghislandi C, Timi JRR. Conhecimento sobre anticoagulantes orais e seu manejo por médicos de pronto atendimento. *J Vasc Bras*. 2010;9(2):24-28. 2010;9:24-28.
17. Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants. *Circulation* 2010;121:1523-32.
18. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:454S-545S.

19. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:160S-198S.
20. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:401S-428S.
21. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schunemann HJ. Executive summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:71S-109S.
22. Apostolakis S, Lip GY, Lane DA, Shantsila E. The Quest for New Anticoagulants: From Clinical Development to Clinical Practice. *Cardiovasc Ther* 2010;1-11.
23. Mattar L, Maffei FH, Lastoria S, Yoshida WB, Rollo HA, Fabris VE, Curi PR. Comparative study of the action of topical heparinoids on the evolution of experimental thrombophlebitis. *Braz J Med Biol Res* 1988;21:1047-8.
24. Maffei FH, Rollo HA, Fabris VE. Prevention of experimental venous thrombosis induced by contrast medium in the rat. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1980;21:249-52.
25. Rollo HA, Maffei FH, Yoshida WB, Lastoria S, Curi PR, Mattar L. Heparin, heparin plus ASA and dipyridamole, and arteriovenous fistula as adjuvant methods to prevent rethrombosis after venous thrombectomy. *Experimental study in rabbits. Int Angiol* 1991;10:88-94.
26. Maffei FH, Pinto AM, Fabris VE, Lastoria S, Rollo HD. [Experimental venous thrombosis in guinea pigs: effect of heparin and drugs affecting platelet function (author's transl)]. *Rev Bras Pesqui Med Biol* 1977;10:369-78.
27. Harenberg J, Kakkar A, Bergqvist D, Barrowcliffe T, Casu B, Fareed J, Mismetti P, Ofosu FA, Raake W, Samama M, Schulman S. Recommendations on biosimilar low-molecular-weight heparins. *J Thromb Haemost* 2009;7:1222-5.
28. Samama MM, Gerotziafas GT. Newer anticoagulants in 2009. *J Thromb Thrombolysis* 2010;29:92-104.
29. Etapas de desenvolvimento de um novo fármaco. Volume <http://www.daiichisankyo.com.br/PandD/EtapasDesenv.aspx>: Daiichi-Sankyo Laboratories, 2010.
30. El Dib RP. Como praticar a medicina baseada em evidências. *J Vasc Bras* 2007;6:1-4.
31. Weitz JI. Factor Xa or thrombin: is thrombin a better target? *J Thromb Haemost* 2007;5 Suppl 1:65-7.
32. Kakkar VV. Treatment of venous thromboembolism: experience with bemiparin. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32:406-7.
33. Martinez-Gonzalez J, Vila L, Rodriguez C. Bemiparin: second-generation, low-molecular-weight heparin for treatment and prophylaxis of venous thromboembolism. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:793-802.
34. Navarro-Quilis A, Castellet E, Rocha E, Paz-Jimenez J, Planes A. Efficacy and safety of bemiparin compared with enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty: a randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost* 2003;1:425-32.

35. Gomez-Outes A, Lecumberri R, Pozo C, Rocha E. New anticoagulants: focus on venous thromboembolism. *Curr Vasc Pharmacol* 2009;7:309-29.
36. Kakkar AK. Low- and ultra-low-molecular-weight heparins. *Best Pract Res Clin Haematol* 2004;17:77-87.
37. Turpie AGG, Agnelli G, Fisher W, George D, Kakkar AV, Lassen MR, Mismetti P, Destrée D, Mouret P. Benefit-to-risk profile of the ultra-molecular weight heparin (ULMWH) semuloparin for prevention of venous thromboembolism (VTE): a meta-analysis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2010;37:OC332.
38. Reynolds NA, Perry CM, Scott LJ. Fondaparinux sodium: a review of its use in the prevention of venous thromboembolism following major orthopaedic surgery. *Drugs* 2004;64:1575-96.
39. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med* 2002;162:1833-40.
40. Paty I, Trellu M, Destors JM, Cortez P, Boelle E, Sanderink G. Reversibility of the anti-FXa activity of idrabiotaparinux (biotinylated idraparinux) by intravenous avidin infusion. *J Thromb Haemost*;8:722-9.
41. Harenberg J, Vukojevic Y, Mikus G, Joerg I, Weiss C. Long elimination half-life of idraparinux may explain major bleeding and recurrent events of patients from the van Gogh trials. *J Thromb Haemost* 2008;6:890-2.
42. Buller HR, Cohen AT, Davidson B, Decousus H, Gallus AS, Gent M, Pillion G, Piovela F, Prins MH, Raskob GE. Idraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease. *N Engl J Med* 2007;357:1094-104.
43. Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood* 2010;115:15-20.
44. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, Turpie AG. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet* 2002;359:1715-20.
45. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, Misselwitz F, Turpie AG. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2776-86.
46. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Bandel TJ, Beckmann H, Muehlhofer E, Misselwitz F, Geerts W. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765-75.
47. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, Cushner FD, Lotke PA, Berkowitz SD, Bandel TJ, Benson A, Misselwitz F, Fisher WD. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009;373:1673-80.
48. Turpie AGG, Lassen MR, A.K. K, Reiksson I, Gent M. Pooled analysis of four rivaroxaban studies: effects on symptomatic events and bleeding. *J Thromb Haemost* 2009;7:Abs OC-WE-004.
49. Zikria JC, Ansell J. Oral anticoagulation with factor Xa and thrombin inhibitors: on the threshold of change. *Curr Opin Hematol* 2009;16:347-56.

50. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010;375:807-15.
51. 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;361:594-604.
52. 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;5:2368-75.
53. Fuji T, Wang CJ, Fujita S, Tachibana S, Kawai Y, Koretsune Y, Yamashita T, Nakamura M. Edoxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee arthroplasty: the Stars E-3 trial. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2010;37:OC297.
54. Turpie AG, Bauer KA, Davidson BL, Fisher WD, Gent M, Huo MH, Sinha U, Gretler DD. A randomized evaluation of betrixaban, an oral factor Xa inhibitor, for prevention of thromboembolic events after total knee replacement (EXPERT). *Thromb Haemost* 2009;101:68-76.
55. Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, Caprini JA, Eriksson BI. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2009;101:77-85.

## Capítulo II - ARTIGO ORIGINAL

### NOVOS ANTICOAGULANTES PARA A PROFILAXIA DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM CIRURGIA ORTOPÉDICA DE GRANDE PORTE. REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

*New anticoagulants for venous thromboembolism prophylaxis in major orthopedic surgeries. A systematic review of randomized controlled trials.*

Ricardo de Alvarenga Yoshida

Doutorando do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

Hamilton de Almeida Rollo

Professor Adjunto da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Winston Bonetti Yoshida

Professor Adjunto da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Rogério Nunes

Gerente médico da Bayer Health Care do Brasil

Regina El Dib

Post-Doctoral Researcher

Department of Surgery, McMaster University - St. Joseph's Healthcare  
300-50 Charlton Avenue East - Hamilton, ON L8N 4A6 – Canada

Francisco Humberto Abreu Maffei

Professor Emérito da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Endereço

Ricardo de Alvarenga Yoshida  
Departamento de Cirurgia e Ortopedia  
Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista  
Campus de Botucatu- CEP 18618-970 - Botucatu- São Paulo- Brasil  
TEL: 55-14-38116269; Fax: 55-14-38157428  
Email: [ricardoyoshida@gmail.com](mailto:ricardoyoshida@gmail.com)

---

## NOVOS ANTICOAGULANTES PARA A PROFILAXIA DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM CIRURGIA ORTOPÉDICA DE GRANDE PORTE. REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

### RESUMO

Os novos anticoagulantes fondaparinux, rivaroxabana, dabigatrana, apixabana e bemiparina tem sido recentemente estudados para profilaxia de tromboembolismo venoso (TEV) em cirurgias ortopédicas. OBJETIVO: Foi realizada uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados para avaliar a eficácia e segurança destes novos anticoagulantes, para a profilaxia de TEV em cirurgias ortopédicas de grande porte, em comparação com enoxaparina. FONTE DE DADOS: Estudos duplo-cegos randomizados foram identificados por pesquisa eletrônica da literatura médica no período entre 2000-2010. Os dados foram inseridos no Programa RevMan v.5, fornecido pela Cochrane. SÍNTESE DOS DADOS: Foram selecionados 12 ensaios clínicos publicados envolvendo fondaparinux (4 estudos), rivaroxabana (3 estudos), dabigatrana (3 estudos), apixabana (1 estudo) e bemiparina (1 estudo). As comparações foram feitas com enoxaparina em 2 esquemas de doses de (40 mg 1x/dia ou 30 mg 2x/dia, via SC), dependendo do estudo. RESULTADOS: Os resultados de eficácia primária (trombose venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP) não fatal e de mortalidade, tal como definido pelos artigos originais) foram em favor ao fondaparinux (RR 0,50 [0,39, 0,63] IC 95%) e a rivaroxabana (RR 0,50 [0,34; 0,73] IC 95%) em comparação com a enoxaparina, embora a heterogeneidade significativa tenha sido observada na série da rivaroxabana. A dabigatrana 220 mg, apixabana e bemiparina tiveram eficácias primárias similares à enoxaparina {[RR 1,05 (0,87, 1,26) IC 95%], [RR 1,02 (0,78, 1,32) IC 95%] e [RR 0,87 (0,65, 1,17) IC 95%]}, respectivamente. A frequência de TVP proximal foi menor com fondaparinux e rivaroxabana em relação à enoxaparina ([RR 0,31 [0,19, 0,50] IC 95%) e (RR 0,68 [0,50, 0,91] IC 95%), respectivamente, mas a heterogeneidade foi significativa, com rivaroxabana e dabigatrana 220 mg. Em comparação com a enoxaparina, a frequência de TVP sintomática foi menor com rivaroxabana (RR 0,45 (0,27, 0,77), IC 95%) e similar com as demais drogas. Não foram observadas diferenças significativas em relação à frequência de EP e mortalidade para os novos anticoagulantes, comparados à enoxaparina. A frequência de “qualquer sangramento” foi significativamente maior com fondaparinux em comparação com a enoxaparina (RR 1,27 [1,04, 1,55] IC 95%). Outros parâmetros de sangramento foram similares entre os grupos. No final do tratamento, a elevação da alanina aminotransferase (ALT) foi menos frequente na série dabigatrana, em relação à enoxaparina. CONCLUSÕES: Os resultados de eficácia primária foram em favor fondaparinux em comparação com a enoxaparina, mas às custas de um aumento de sangramento. Heterogeneidade significativa impediu conclusões consistentes sobre tendência de superioridade da rivaroxabana, com relação à eficácia primária. Os demais anticoagulantes tiveram eficácia primária não-inferior à enoxaparina. A TVP sintomática foi menos frequente com a série de estudos da rivaroxabana. A dabigatrana demonstrou menor frequência de elevação de ALT em relação à enoxaparina. A apixabana e a bemiparina foram similares à enoxaparina nos desfechos estudados, mas os resultados foram baseados apenas em um estudo de cada um.

**PALAVRAS-CHAVE:** Trombose venosa. Embolia pulmonar. Ortopedia. Prevenção primária. Metanálise.

---

**NEW ANTICOAGULANTS FOR VENOUS  
THROMBOEMBOLISM PROPHYLAXIS IN MAJOR ORTHOPEDIC  
SURGERIES. A SYSTEMATIC REVIEW OF RANDOMIZED  
CONTROLLED TRIALS.**

**ABSTRACT**

**BACKGROUND:** Fondaparinux, rivaroxaban, dabigatran, apixaban and bemiparin have been recently studied for prophylaxis in surgical orthopedic cases. **PURPOSE:** We proposed to compare interventions involving new anticoagulants with enoxaparin, in thromboembolic prophylaxis after major orthopedic surgery. **DATA SOURCE:** Double-blinded studies with random assignment were identified by an electronic search of the medical literature from 2000 to 2010. Data were entered into the Review Manager software provided by the Cochrane Collaboration. **DATA SYNTHESIS:** We selected 12 published clinical trials on total hip arthroplasty, total knee arthroplasty and hip fracture, involving fondaparinux (4 studies), rivaroxaban (3 studies), dabigatran (3 studies), apixaban (1 study) and bemiparin (1 study). Comparisons were made with two dosages of enoxaparin (40 mg once-daily and 20mg or 30 mg, b.i.d.). **RESULTS:** Primary efficacy results (composite of any deep venous thrombosis, non fatal pulmonary embolism and mortality, as defined by the original articles) has favored fondaparinux (RR 0.50 [0.39, 0.63] 95%CI) and rivaroxaban (RR 0.50 [0.34, 0.73] 95%CI) compared to enoxaparin, although significant heterogeneity was observed with rivaroxaban series. Dabigatran 220 mg, apixaban and bemiparin primary efficacy were similar { [RR 1.05 (0.87, 1.26) 95%CV], [RR 1.02 (0.78, 1.32) 95% CI] and [0.87 (0.65, 1.17) 95% CI], respectively. The risk of proximal DVT was lower with fondaparinux and rivaroxaban than with enoxaparin ([RR 0.31 [0.19, 0.50] 95% CI) and (RR 0.68 [0.50, 0.91] 95% CI), respectively, but heterogeneity was significant with rivaroxaban and dabigatran 220 mg series. Compared to enoxaparin, the risk of symptomatic DVT was lower with rivaroxaban (RR 0.45 (0.27, 0.77) 95% CI) and similar with the other drugs. No significant differences were shown with either new anticoagulant for pulmonary embolism risk or mortality. Any bleeding risk was significantly higher with fondaparinux compared with enoxaparin (RR 1.27 [1.04, 1.55] 95% CI). Other bleeding parameters were similar between groups. At the end of the treatment, alanine aminotransferase elevation risk was less frequent with dabigatran than with enoxaparin. **CONCLUSIONS:** Primary efficacy results favored fondaparinux compared with enoxaparin but at expense of any bleeding increase. Significant heterogeneity precluded consistent conclusions about superiority tendency of rivaroxaban compared to enoxaparin. The others new drugs were non-inferior on primary efficacy compared to enoxaparin. Symptomatic DVT frequency was in favor of rivaroxaban, compared to enoxaparin. Dabigatran showed less frequency of ALT elevation during treatment period compared to enoxaparin. Apixaban and bemiparin were similar to enoxaparin, but results were based only in one study each.

**KEY WORDS:** Venous thrombosis. Pulmonary embolism. Orthopedics. Primary prevention. Meta-analysis.

## **NOVOS ANTICOAGULANTES PARA A PROFILAXIA DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM CIRURGIA ORTOPÉDICA DE GRANDE PORTE. REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

### **INTRODUÇÃO**

Pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas maiores tais como, artroplastias do quadril ou joelho e reparo cirúrgico de fratura do quadril, têm um risco particularmente elevado de tromboembolismo venoso (TEV), como complicação pós-operatória. Sem profilaxia, a incidência de trombose venosa profunda flebográfica e sintomática em até duas semanas após a cirurgia, varia de 40-60% e 5-36%, respectivamente<sup>1, 2</sup>. A embolia pulmonar ocorre em 0,9-28% em artroplastias do quadril e pode chegar a 1,5-10% em artroplastias do joelho<sup>2</sup>.

Diretrizes internacionais recomendam o uso de anticoagulantes para evitar essas complicações, desde que não haja contra-indicações. Atualmente, a utilização de heparina de baixo peso molecular (HBPM), varfarina e fondaparinux em cirurgia ortopédica são recomendadas em diferentes esquemas<sup>2</sup>. Exceto para a cirurgia de fratura de quadril, a heparina não fracionada (HNF) geralmente não é recomendada<sup>2</sup>.

Algumas limitações desses anticoagulantes, incluindo a necessidade de injeção subcutânea, interações medicamentosas ou necessidade de controle laboratorial, estimularam o desenvolvimento de novos anticoagulantes<sup>3</sup>. Um dos pioneiros dos novos anticoagulantes orais, a ximelagatrana, mostrou eficácia similar em comparação com HBPM e a varfarina, mas a possibilidade de lesão hepática, em uso prolongado, resultou na sua retirada do mercado<sup>4</sup>.

Mais recentemente, novos anticoagulantes foram testados para a profilaxia de TEV em cirurgia ortopédica. Entre eles, o fondaparinux, a dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e bemiparina terminaram Fase III de estudos clínicos randomizados<sup>5</sup>. Até o momento, há publicações isoladas de metanálises comparando fondaparinux vs enoxaparina<sup>6</sup>, dabigatrana vs enoxaparina<sup>7</sup>, rivaroxabana e dabigatrana vs enoxaparina<sup>8</sup>, e rivaroxabana, dabigatrana e apixabana vs enoxaparina<sup>9</sup>, mas não há revisões sistemáticas envolvendo todos estes novos anticoagulantes, comparados com profilaxia convencional, em único estudo de revisão sistemática.

Desta maneira, foi realizada uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados para avaliar a eficácia e segurança dos novos anticoagulantes disponíveis ao longo dos últimos 10 anos, com estudos clínicos de Fase III finalizados e publicados, para a profilaxia de TEV em cirurgias ortopédicas de grande porte, em comparação com enoxaparina.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### REVISÃO DE LITERATURA

Foram pesquisados os seguintes registros: Cochrane Peripheral Vascular Diseases Group Records, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central, The Cochrane Library), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica database (EMBASE) and Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), de janeiro de 2000 até dezembro de 2009, para identificar estudos clínicos de Fase III, randomizados e controlados. As bases de dados foram pesquisadas utilizando uma estratégia de pesquisa abrangente para ensaios clínicos

randomizados, juntamente com o MeSH (Medical Subject Headings) e palavras do texto, incluindo uma lista extensa de sinônimos, em inglês e português: fondaparinux, dabigatrana, rivaroxabana, apixabana, bemiparina, anticoagulantes, profilaxia, tromboembolismo, trombose venosa, tromboflebite, embolia pulmonar, cirurgia ortopédica, cirurgia de substituição total do quadril, cirurgia de substituição do quadril, cirurgia eletiva de substituição do quadril, cirurgia maior de substituição total do joelho ou quadril, cirurgia maior ortopédica, artroplastia total do quadril, artroplastia total do joelho.

As referências bibliográficas de artigos de revisão relevantes também foram examinadas para estudos elegíveis. Foram também verificados estudos relevantes e panfletos de propaganda para busca de citações .

#### COLETA DE DADOS

Dois revisores (RAY e WBY) independentes, analisaram os ensaios identificados através da pesquisa bibliográfica, extraíram seus dados, avaliaram a qualidade destes estudos e os seus resultados. A consistência dos dados foi verificada por outro revisor (RN). Dois outros revisores (RED e FHAM) foram consultados sempre que havia alguma discordância. Se o consenso não era alcançado, os dados dos ensaios em questão não eram incluídos, a menos que consultas aos autores do estudo fossem capazes de resolver as controvérsias. Um formulário padrão foi inicialmente utilizado para extrair as seguintes informações: características do estudo (desenho e métodos de randomização), participantes, intervenções e resultados (tipos de avaliações dos resultados, o cronograma dos resultados e de eventos adversos).

## DESFECHOS

Os desfechos de eficácia primária e segurança são descritas a seguir.

A medida do desfecho de eficácia primária foi a frequência de qualquer trombose venosa profunda, embolia pulmonar não fatal ou morte por qualquer causa. Somente para os estudos do fondaparinux, a eficácia primária foi definida como a taxa de tromboembolismo venoso (TVP ou EP ou ambos) até ao dia 11<sup>o</sup>, não considerando a morte.

Os desfechos secundários foram:

(a) a frequência de TEV maior (TVP proximal, EP ou morte inexplicada) para os estudos rivaroxabana e dabigatrana e qualquer TVP (proximal ou distal), TEV sintomático para estudos fondaparinux;

(b) frequência de qualquer sangramento;

(c) a frequência de sangramento maior, caracterizado por: hemorragia grave, hemorragia fatal, ou envolvendo um órgão crítico (intraocular, intrapericárdico ou retroperitoneal), necessidade de reoperação por conta do sangramento, sangramento em local fora do sítio cirúrgico que fosse clinicamente evidente e associado com diminuição do nível de hemoglobina de pelo menos 2 g / dL ou exigisse transfusão de duas ou mais unidades de sangue total ou concentrado de hemácias. Hemorragias que não cumprissem estes critérios, mas classificadas como graves no julgamento dos cirurgiões, foram consideradas também como “maiores”.

(d) frequência de sangramentos menores, quando clinicamente relevantes ou complicações hemorrágicas de ferida operatória;

(e) volume de perda de sangue durante a cirurgia (média  $\pm$  desvio padrão, DP) e drenado no pós-operatório;

(f) volume de sangue total ou concentrado de hemácias transfundidas (média  $\pm$  DP);

(g) frequência dos pacientes que receberam transfusões;

(h) índice de sangramento: número de unidades de glóbulos vermelhos transfundidos, mais a diferença de valores de hemoglobina (em g / dl) entre o pré- sangramento e pós-sangramento;

(i) a frequência de elevação de três vezes acima do limite superior da normalidade de alanina aminotransferase (ALT);

(j) caso de qualquer evento adverso e cardiovascular.

#### AVALIAÇÃO DE QUALIDADE METODOLÓGICA

A qualidade metodológica dos estudos incluídos nesta revisão foi julgada seguindo as diretrizes da Cochrane, tal como recomendado pelo Manual Cochrane<sup>10</sup>, já que escalas e listas de verificação não são métodos confiáveis para avaliação de validade de um estudo primário<sup>11</sup>. Métodos de randomização, ocultação da alocação, simples ou duplo cego, análise de "intenção de tratar", cálculos e análise do tamanho da amostra também foram registradas (Tabela 1).

#### ANÁLISE DOS RESULTADOS

A análise dos resultados foi realizada de acordo com as diretrizes da Cochrane. Foi feita uma metanálise para cada desfecho usando o programa de computador "Review Manager", versão 5.0 (RevMan v.5.0 da Colaboração Cochrane, Oxford, UK). Para dados dicotômicos, o risco relativo (RR) foi utilizado como medida de efeito. Para dados contínuos, a diferença de média

ponderada foi utilizada, na qual estimativas a partir de estudos individuais foram ponderadas por medidas de dispersão. Medida de heterogeneidade (dentro e entre o estudo de variação) foi necessário para esta análise, sendo utilizando o teste qui-quadrado de heterogeneidade, juntamente com a inspeção visual dos dados. O nível de significância inferior a 0,10 foi interpretado como evidência de heterogeneidade estatisticamente significativa. Para os dados onde foram encontrados heterogeneidade, os revisores procuraram obter uma explicação, quando possível. Foi utilizado um modelo de efeitos aleatórios para comparar a síntese estatística dos resultados.

## **RESULTADOS**

### RESULTADOS DE PESQUISA DA LITERATURA

Todos os estudos foram identificados pelas bases de dados eletrônicas. Os estudos das drogas melagatrana e ximelagatrana foram excluídas desta revisão por terem sido retiradas mercado<sup>4</sup>. Assim, foram identificados e incluídos nesta revisão 12 ensaios clínicos randomizados, que preenchem os critérios de inclusão, sendo eles: fondaparinux<sup>12-15</sup>, rivaroxabana<sup>16-19</sup>, dabigatrana<sup>20-22</sup>, apixabana<sup>23</sup> e bemiparina<sup>24</sup> (Tabela 1). O estudo Record 2<sup>17</sup> foi excluído por não haver informações disponíveis sobre a eficácia e segurança entre rivaroxabana vs enoxaparina em protocolo completo (“per protocol”) no dia 14<sup>o</sup>, mas somente resultados de comparação entre rivaroxabana vs placebo após 31-39 dias<sup>17</sup>. Todos os estudos forneceram detalhes sobre os dados demográficos, o método utilizado para detecção do TEV, bem como definições de desfechos clínicos e laboratoriais, que foram comparáveis entre os ensaios.

Name	Ephesus	Pentathlon	Pentamaks	Penthifra	Record-1	Record-3	Record-4	Re-model	Re-novate	Re-mobilize	Advance-1	Bemiparin
Mean age/groups	66.0/67.0	67.0/67.0	67.5/67.5	76.8/77.3	63.1/63.3	67.6/67.6	64.4/64.7	67-68/68.0	65-63/64.0	66.2-65.9/66.3	65.9/65.7	70.5/68.9
Sample size/groups												
Drug	Fondaparinux				Rivaroxaban			Dabigatran		Apixaban	Bemiparin	
Dosis	2.5 mg SC q.d.				10 mg PO q.d.			150 or 220 mg PO q.d.		2.5 mg PO bid	3.500 IU SC, q.d.	
First dosis timing	4-8 hs AS	4-8 h AS	4-8 h AS	4-8 h AS	6-8 h AS	6-8 h AS	6-8 h AS	1-4 h AS	1-4 h AS	6-12 h AS	12-24 h AS	12 h BS
Enoxaparin	40 mg q.d	30 mg bid	30 mg bid	40 mg q.d.	40 mg q.d.	40 mg q.d.	30 mg bid	40 mg q.d.	40 mg q.d.	30 mg bid	30 mg bid	40 mg q.d.
Surgery*	THR	THR	TKR	Hip fract.	THR	TKR	TKR	TKR	THR	TKR	TKR	TKR
Primary efficacy*	5-11 days				30-42 days	13-17 days	13-17 days	6-10 days	28-35 days	12-15 days	10-14 days	8-12 days
Follow-up*	35-49 days				61-74 days	40-49 days	40-49 days	3 months		2 months		6 weeks
Randomized	2309	2275	1049	1711	4541	2531	3148	2101	3494	2615	3195	381
Double-blind	yes				yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes
Double-dummy	yes				yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes
Non-inferiority	no				yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	no
Superiority	yes				yes	yes	yes	no	no	no	yes	yes
Allocation	computer-generated list				computer-generated list			computer-generated list		IVRS	comp.-generat.	
ITT	yes				yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes
Central adjudication	yes				yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes
Mechanical proph.	graduated compression stockings allowed				no	no	no	graduated compr stockings allowed		no	yes	

Legends. BS=before surgery, AS=after surgery, q.d.=quite a day, BID= 2 times a day, THR= total hip replacement, TKR=total knee replacement, ITT= intention -to-treat; \* = sources of heterogeneity.

Tabela 1- Ensaios clínicos randomizados incluídos nesta revisão. Principais características e possíveis fontes (\*) de heterogeneidade dos estudos selecionados

### CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Todos os estudos foram duplo-cegos, duplo-simulados e randomizados.

Em todos os estudos a randomização foi realizada em blocos de quatro, usando uma lista gerada por computador, análises de segurança feitas com “intenção de tratar” (ITT) e foram relatados, com base numa avaliação independente e cega dos resultados, por um Comité Central de Julgamento. Os estudos foram, na sua maioria multicêntricos, exceto o Pentamaks<sup>12</sup> e Bemiparin<sup>24</sup>, que foram realizados em um único país. As cirurgias ortopédicas maiores realizadas foram: cirurgia de substituição total do quadril em cinco estudos, cirurgia de substituição total do joelho em sete estudos e cirurgia de fratura do quadril em um estudo (Tabela 1). Os esquemas de dosagens de enoxaparina foram 40 mg SC 1x/dia (chamado padrão europeu) em 8 estudos, ou 30 mg SC 2x/dia (chamado de padrão EUA) em 4 estudos (Tabela 1). A administração da droga foi oral para dabigatrana, rivaroxabana e apixabana, e subcutânea para o fondaparinux e a bemiparina, todos iniciados após o procedimento cirúrgico, exceto a bemiparina que foi iniciada 12 horas antes da cirurgia. O uso de meias

elásticas graduadas foi permitido em seis estudos e não foi especificado nos outros seis estudos. Profilaxia com compressão pneumática intermitente foi critério de exclusão para todos os estudos. Desfechos de segurança e de mortalidade foram julgados por uma comissão independente em todos os estudos. Os óbitos por todas as causas, durante e após o tratamento, foram considerados para a análise, em quaisquer esquemas de dosagem das drogas em questão (Tabela 1). Índice de sangramento, queda da hemoglobina, volume de transfusões, a frequência de pacientes que receberam transfusões de sangue e o volume de sangue drenado, não foram consistentemente relatados em todos os estudos, prejudicando a avaliação através da ferramenta de metanálise. No entanto, em geral, as frequências ou médias foram similares entre os grupos, quando relatadas.

Foram identificadas causas de heterogeneidade na metanálise, principalmente com relação às diferenças clínicas entre as comparações dos estudos incluídos. É importante ressaltar que havia heterogeneidade significativa nos dados agrupados dos seguintes desfechos: 1 - eficácia primária em rivaroxabana e dabigatrana 220 mg (Figura 1); 2 - TVP proximal fondaparinux (Figura 2); 3 - TVP sintomática em dabigatrana 150 mg e dabigatrana 220 mg (Figura 3). Isto indica que, embora os estudos tenham sido similares em termos do tipo das intervenções e em populações, ainda havia diferenças suficientes entre eles, mesmo após análise de sensibilidade, colocando em dúvida a adequação do agrupamento destes dados, sugerindo que a interpretação desses resultados deveria ser feita com cautela. A fonte desta heterogeneidade foi incerta, dada a aparente semelhança dos participantes e das intervenções.

## EFICÁCIA PRIMÁRIA

As metanálises de fondaparinux (0,50 [0,39, 0,63]) e rivaroxabana (0,50 [0,34, 0,73]) apresentaram significativamente melhor eficácia primária (ver definição de "parâmetros") que as doses de enoxaparina nos dois esquemas (europeu e EUA), considerando todos os estudos em conjunto (Figura 1). Não houve diferença estatisticamente significativa entre as metanálises dabigatrana 220 mg, apixabana e bemiparina versus enoxaparina nos dois esquemas (europeu e EUA) para o desfecho de eficácia primária, embora apixabana<sup>25</sup> e dabigatrana<sup>22</sup> não tivessem atingido nem critério de “não inferioridade” em estudos individuais, quando comparados com enoxaparina 30 mg 2x/dia (esquema EUA). Além disso, a comparação de dabigatrana 150 mg vs enoxaparina nos dois esquemas (europeu e EUA) foi favorável à enoxaparina (1,20 [1,03, 1,41]), bem como a comparação individual entre dabigatrana 220 mg (1,23 [1,03-1,47] vs enoxaparina 30 mg 2x/dia (1,33 [1,12 -1,58])). No entanto, a heterogeneidade encontrada em dabigatrana 220 mg e rivaroxabana impediram conclusões consistentes sobre estes dados combinados.

## TVP PROXIMAL

A frequência de TVP proximal foi em favor ao fondaparinux e rivaroxabana, quando comparados à enoxaparina. No entanto, significativa heterogeneidade foi encontrada em estudos comparativos de rivaroxabana e dabigatrana 220 mg. Não houve diferença na frequência de TVP proximal com os outros novos anticoagulantes em relação à enoxaparina (Figura 2).

### TVP SINTOMÁTICA

Os estudos rivaroxabana apresentaram resultados favoráveis em relação à enoxaparina (0,75 [0,15, 3,67]), para este desfecho. Os demais estudos mostraram resultados similares (Figura 3), mas significativa heterogeneidade foi encontrada entre o dabigatrana 150 mg vs enoxaparina.

### EMBOLIA PULMONAR

Não houve diferença significativa na frequência de EP com quaisquer novos anticoagulantes em relação à enoxaparina. (Figura 4).

### QUALQUER SANGRAMENTO

Os resultados mostraram diferença significativa em favor a enoxaparina, com relação a este desfecho, quanto ao fondaparinux (1,27 [1,04, 1,55]) (Figura 5). Os outros novos anticoagulantes tiveram resultados similares quando comparados com enoxaparina.

### SANGRAMENTOS MENOR E MAIOR / SANGRAMENTO NÃO-MAIOR CLINICAMENTE RELEVANTE

Resultados similares foram encontrados em relação à frequência de sangramentos menores com todos os novos anticoagulantes em comparação com a enoxaparina (Figura 6). O mesmo ocorreu com a frequência de sangramento maior (Figura 7) e sangramento não-maior, mas clinicamente relevante (Figura 8), com exceção de dabigatrana 150 mg, em que os resultados foram em favor à enoxaparina.

## MORTE

Não houve diferença significativa com relação à frequência de óbitos com quaisquer novos anticoagulantes em relação à enoxaparina durante o período de estudo (Figura 9).

## ELEVAÇÃO DE ENZIMAS HEPÁTICAS

Os resultados de frequência de pacientes com alteração de enzimas hepáticas (ALT superior a 3 vezes ao limite superior da normalidade) foram em favor a rivaroxabana e dabigatrana 220 mg, em relação a enoxaparina. Nos demais ensaios, os resultados foram semelhantes (Figura 10). Os estudos fondaparinux não avaliaram este desfecho.

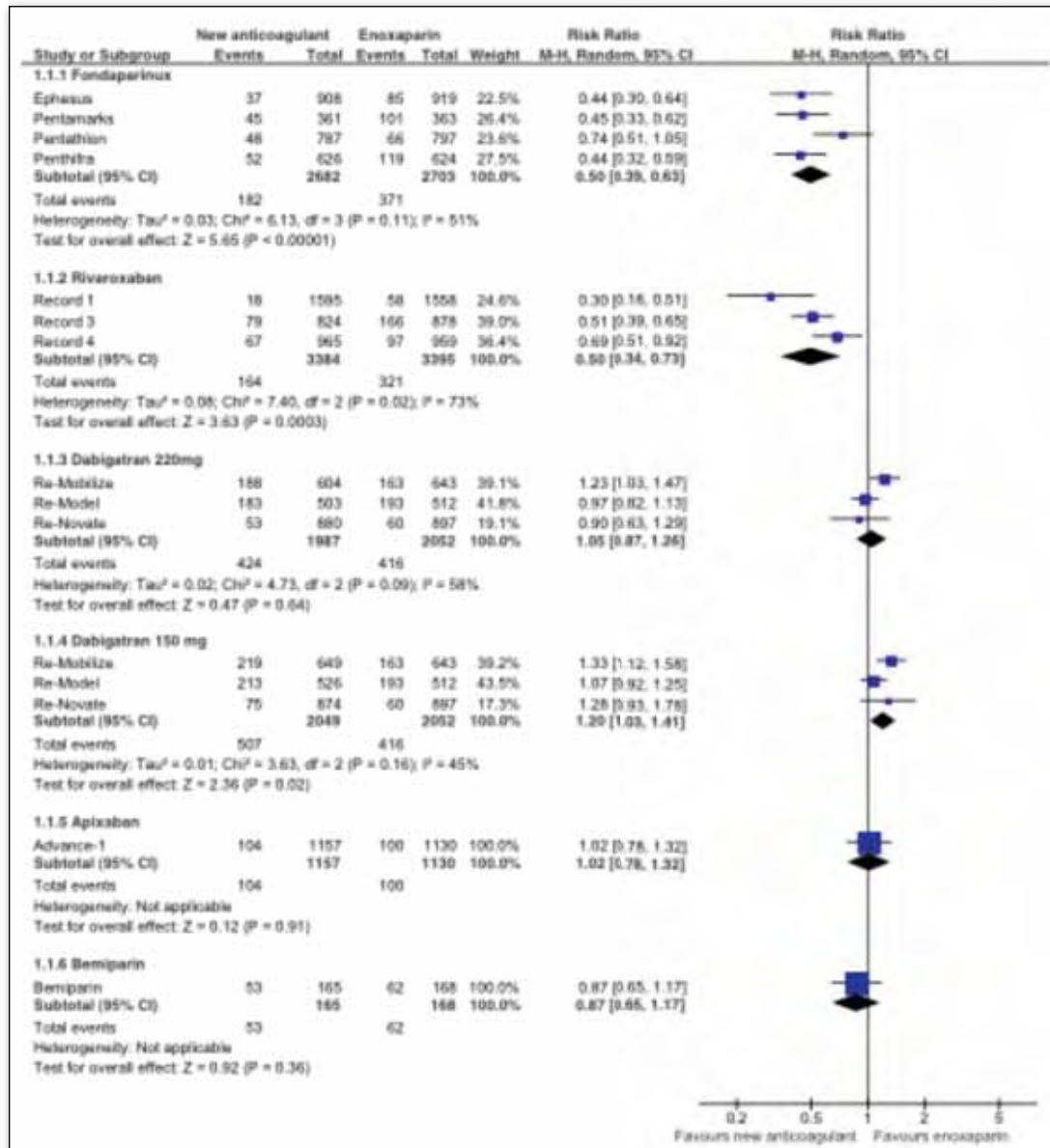


Figura 1- Eficácia Primária - novos anticoagulantes em comparação com a enoxaparina em diferentes estudos.

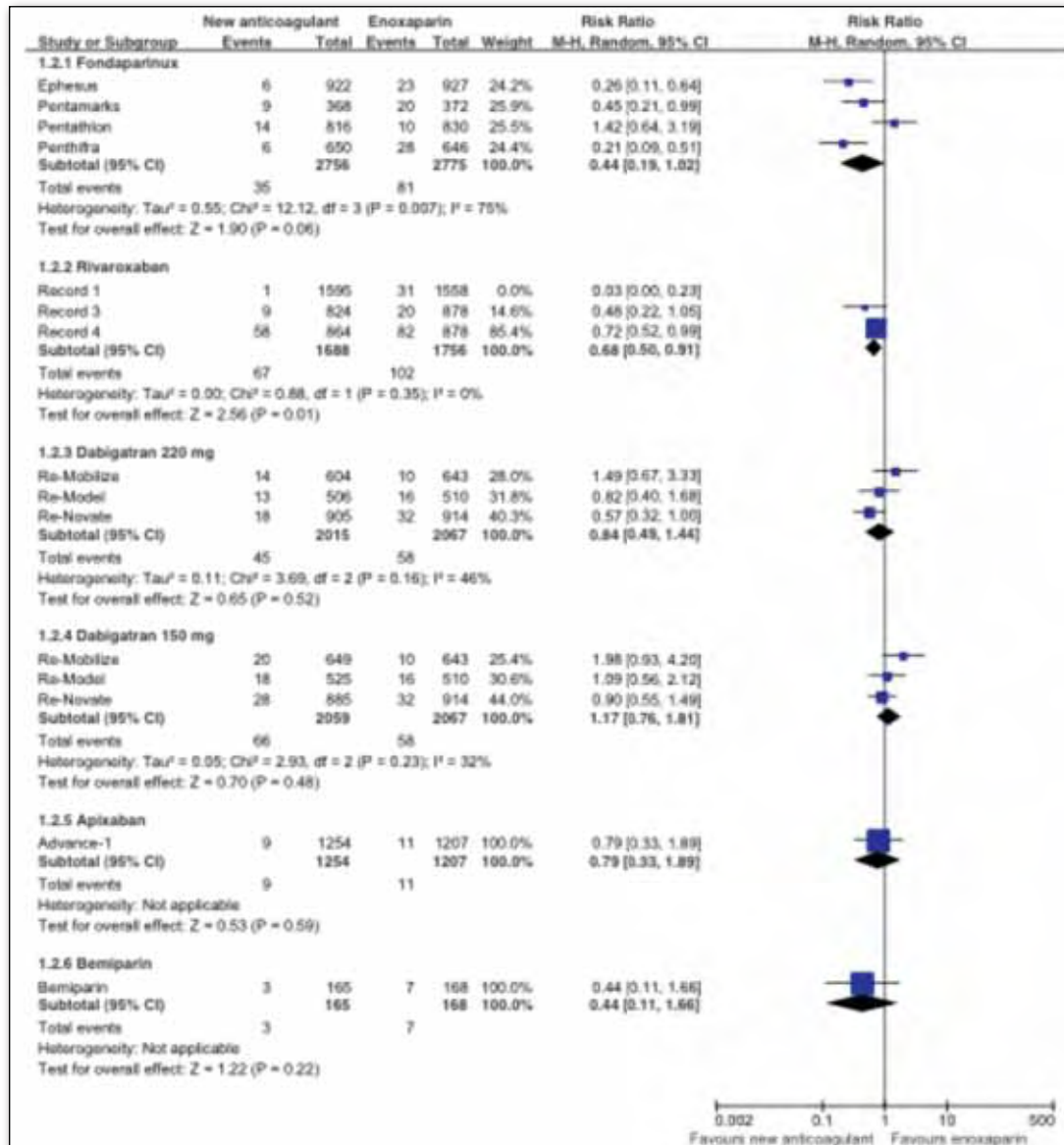


Figura 2- TVP Proximal - novos anticoagulantes em comparação com a enoxaparina em diferentes estudos.

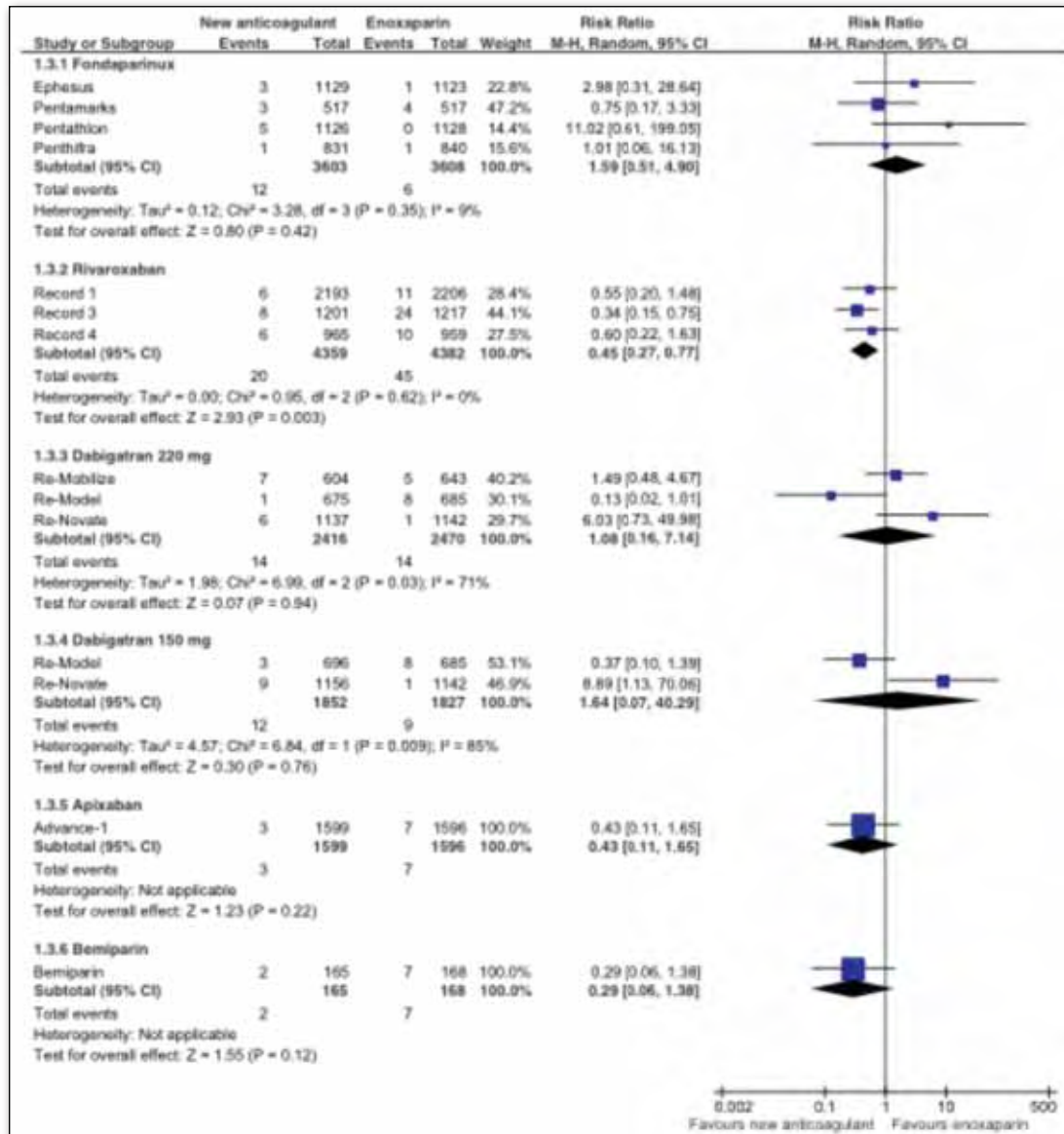


Figura 3 – TVP Sintomática - novos anticoagulantes em comparação com a enoxaparina em diferentes estudos.

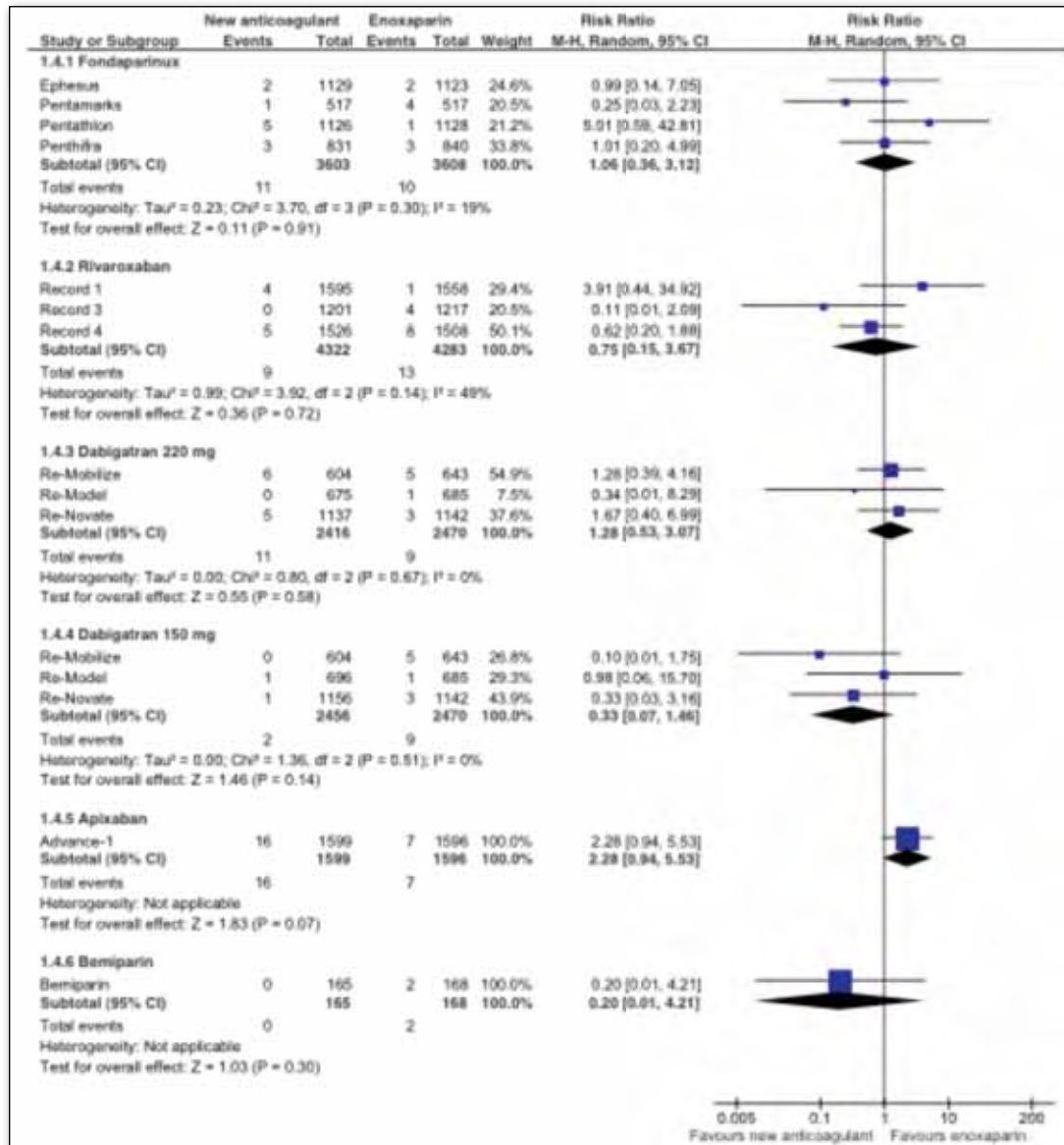


Figura 4 – Embolia Pulmonar - novos anticoagulantes em comparação com a enoxaparina em diferentes estudos.

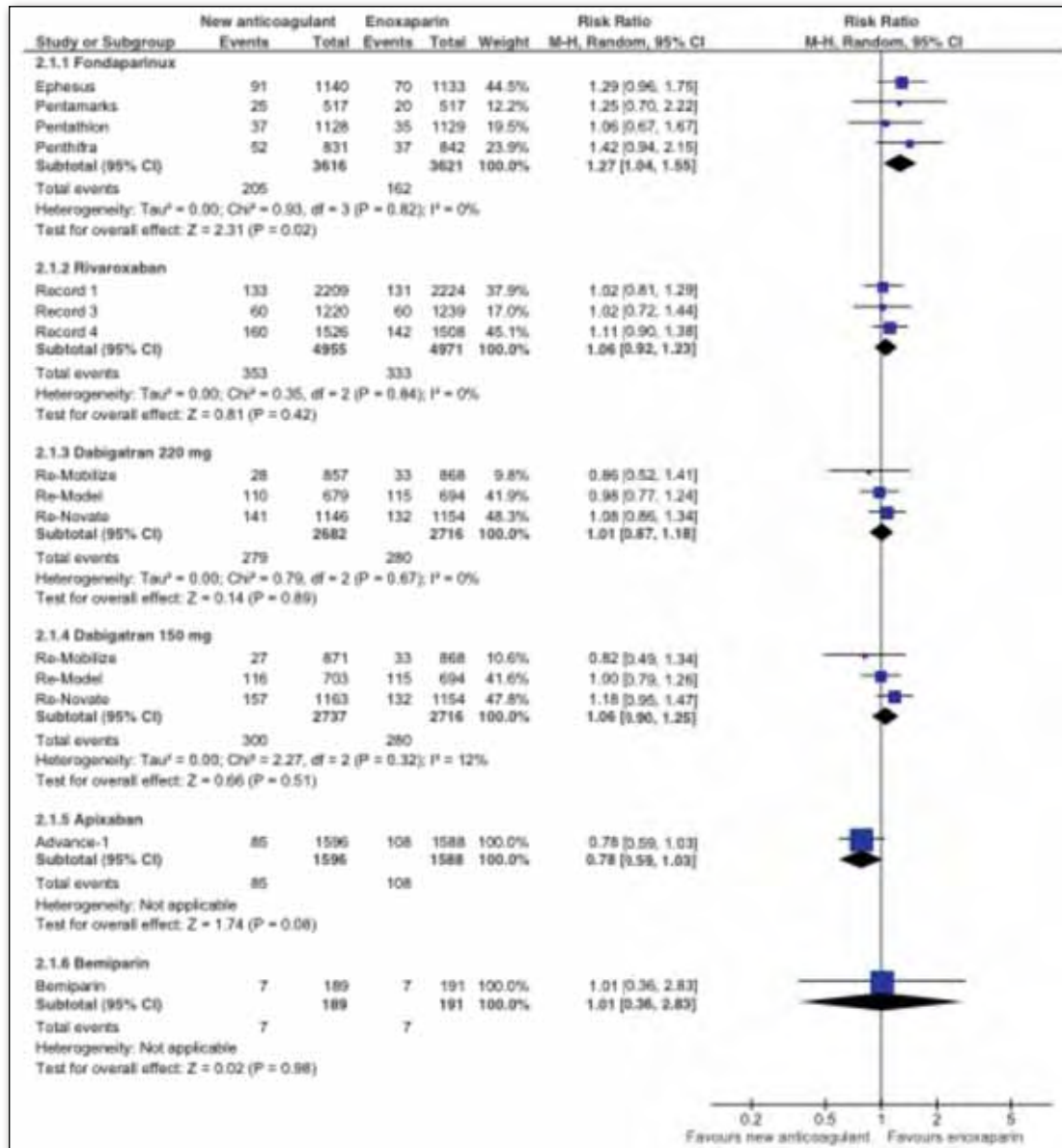


Figura 5 – Sangramento qualquer de novos anticoagulantes em comparação com a enoxaparina em diferentes estudos.

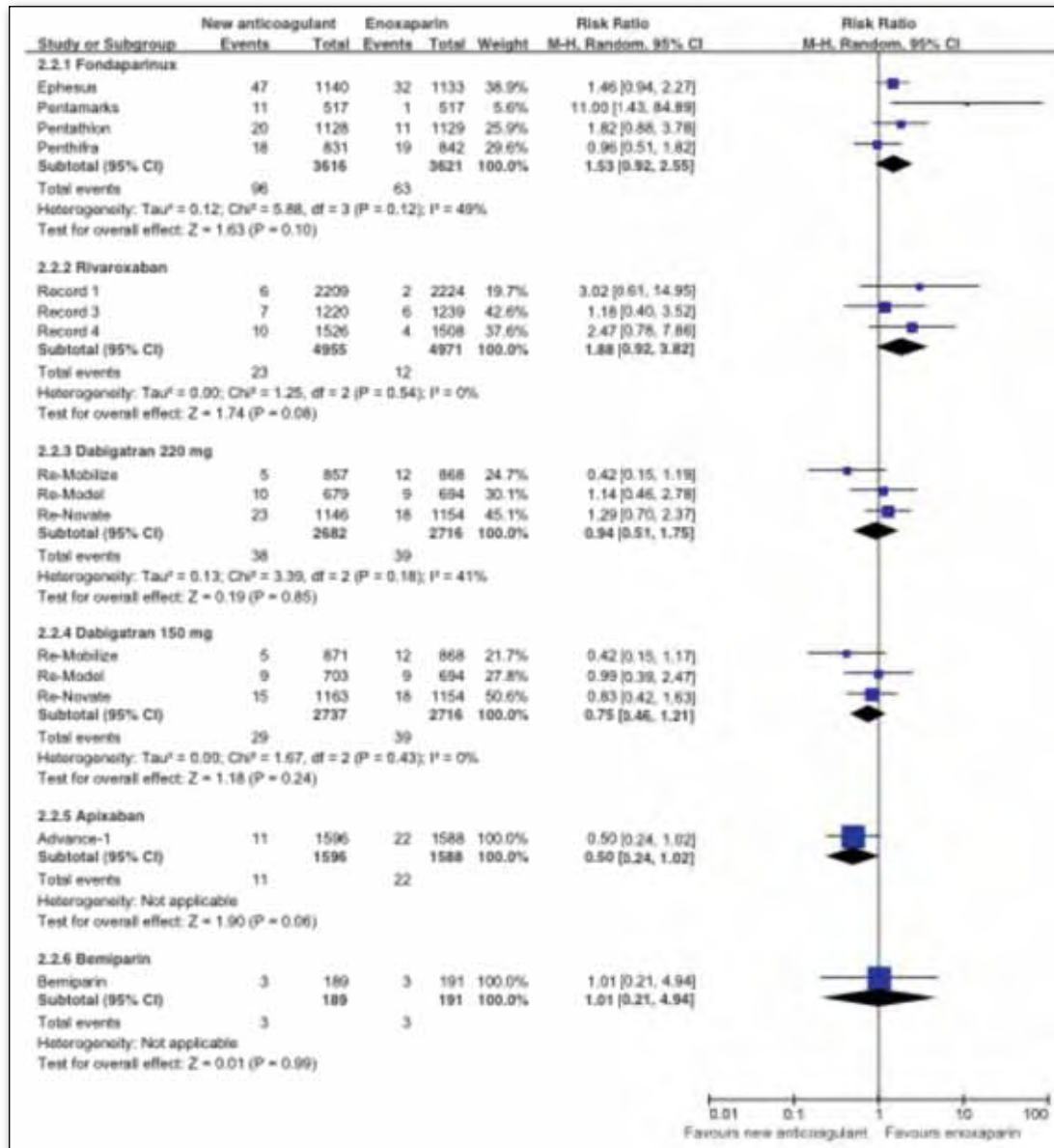


Figura 6 – Sangramento menor - novos anticoagulantes em comparação com a enoxaparina em diferentes estudos..

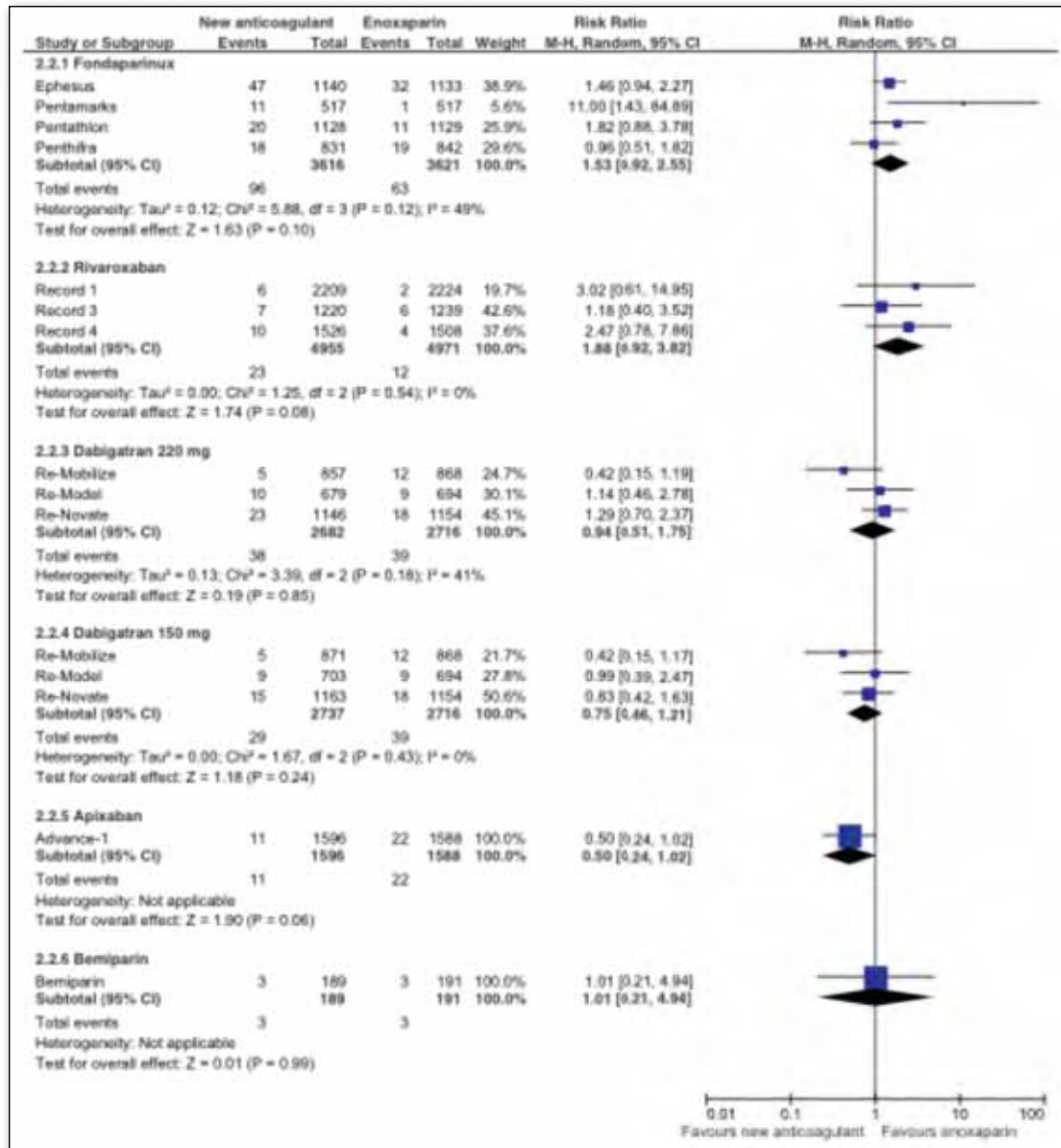


Figura 7 – Sangramento maior - novos anticoagulantes em comparação com a enoxaparina em diferentes estudos.

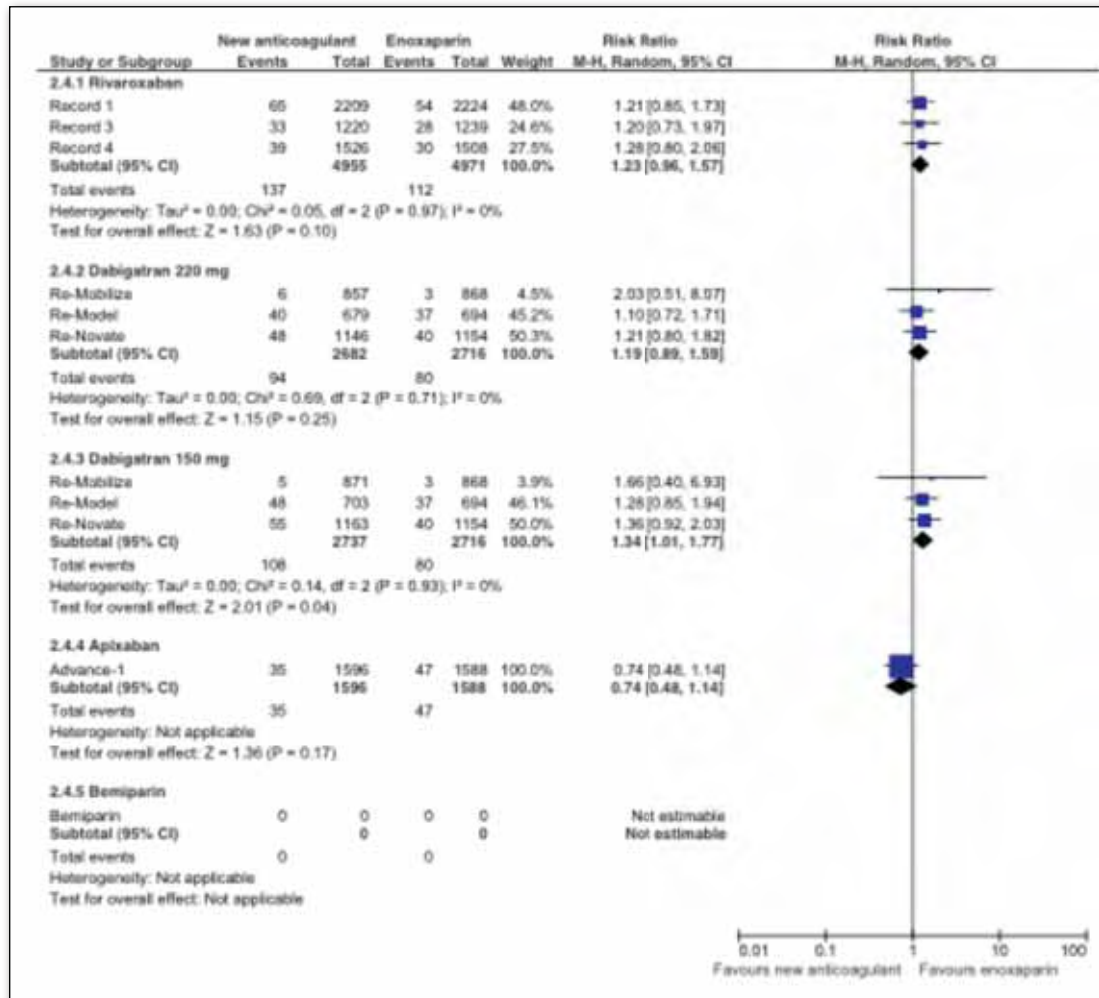


Figura 8 – Sangramento não-maior clinicamente relevante - novos anticoagulantes em comparação com a enoxaparina em diferentes estudos.

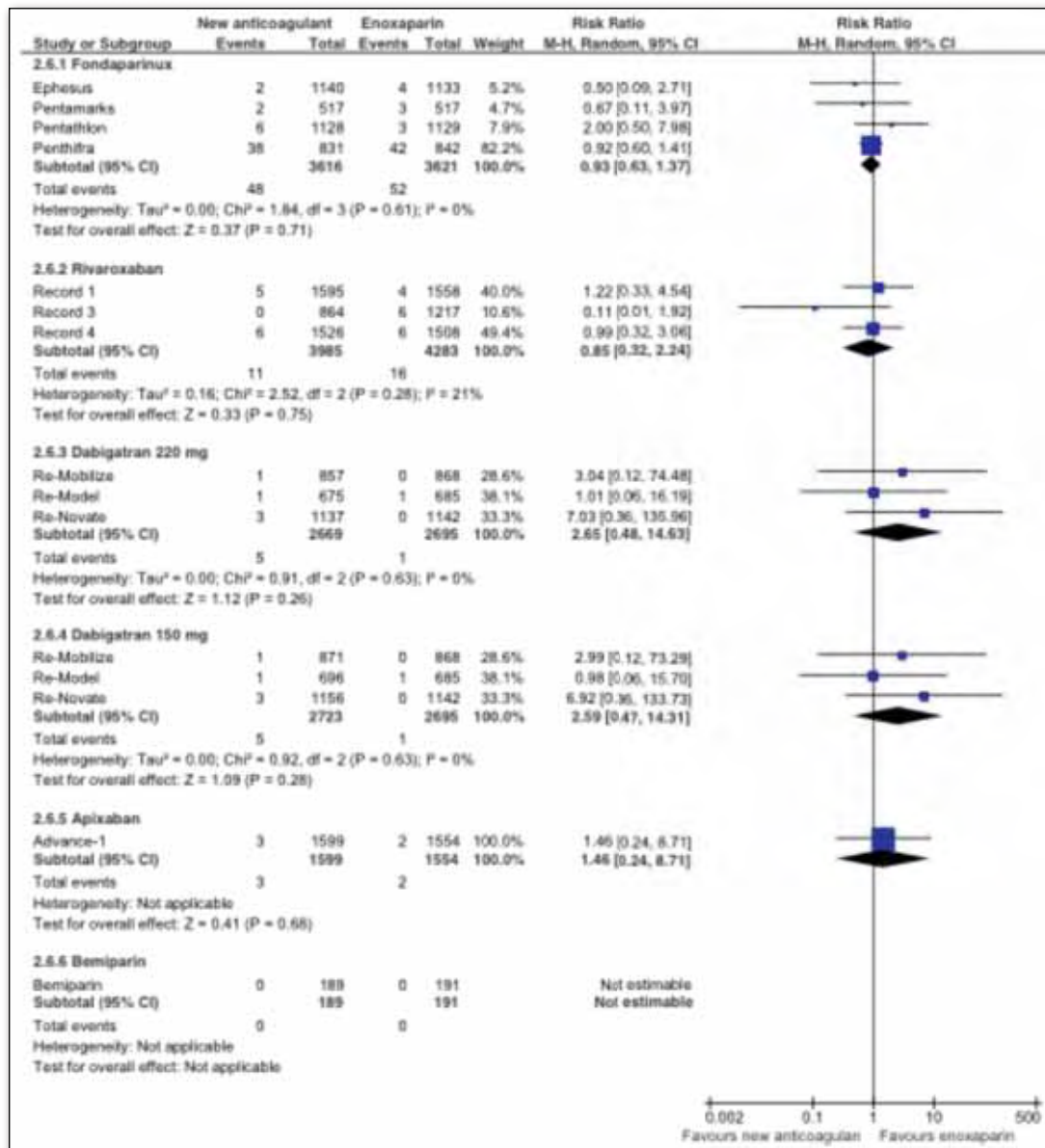


Figura 9 – Morte - novos anticoagulantes em comparação com a enoxaparina em diferentes estudos.

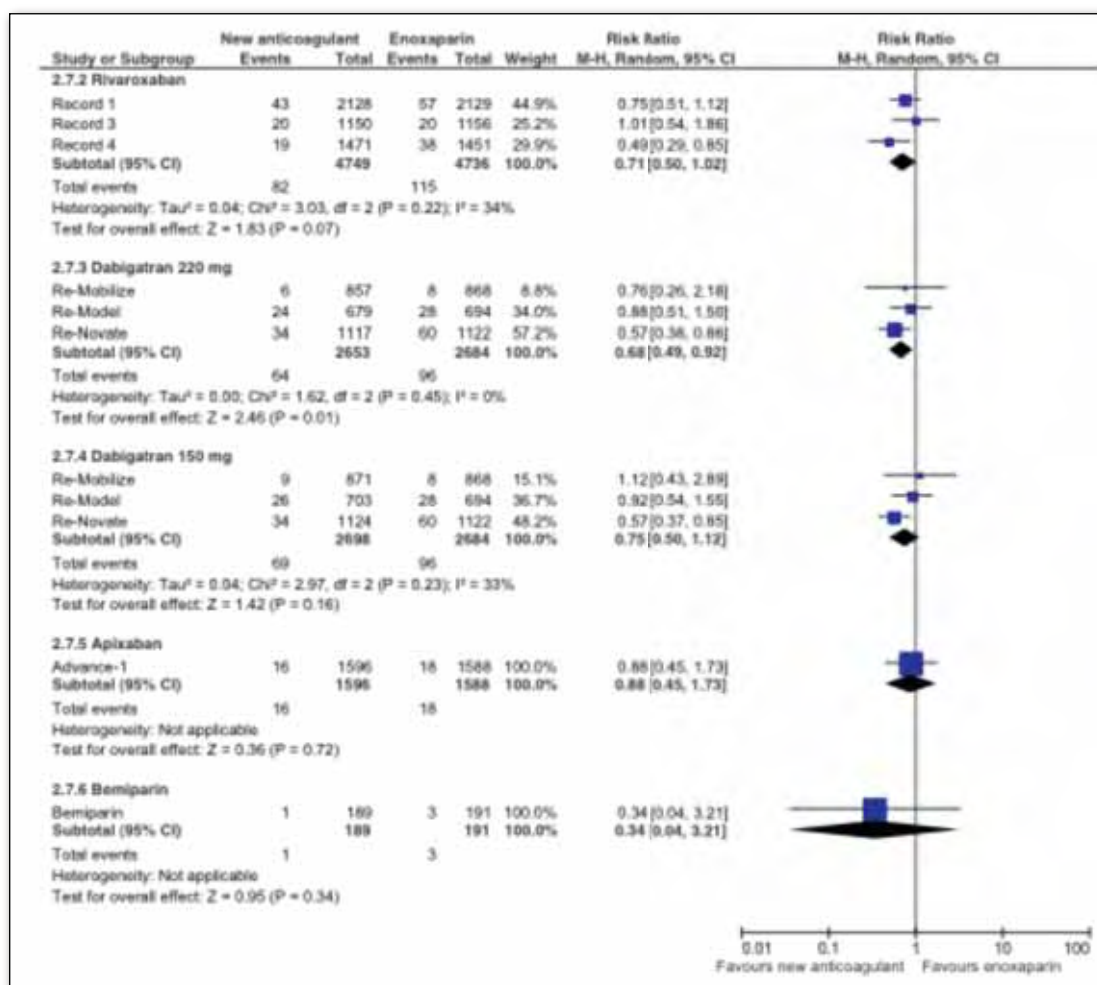


Figura 10 – Elevação de ALT - novos anticoagulantes em comparação com a enoxaparina em diferentes estudos.

## DISCUSSÃO

Metanálises anteriormente publicadas sobre fondaparinux<sup>6</sup> e dabigatran<sup>26</sup>, rivaroxabana e dabigatran<sup>8</sup>, bem como revisões farmacológicas comparativas entre dabigatran, rivaroxabana e apixabana<sup>9</sup>, as quais incluíram em metanálise apenas um único desfecho de eficácia primária, mostraram resultados semelhantes entre os vários estudos envolvendo estes novos anticoagulantes. Análises de junção de dados (“pool”) de estudos foram realizadas com rivaroxabana<sup>27</sup>, entretanto foram mostrados somente dados de pacientes com intenção de tratar (ITT) e não dos que finalizaram o protocolo completo (“per-protocol”), como nos estudos individuais. Assim, nenhuma

revisão sistemática prévia foi encontrada, agrupando todos os estudos de novos anticoagulantes (após 2000), em uma única metanálise. Os resultados parciais ou individuais das metanálises anteriores foram concordantes com os deste estudo. No entanto, deve ser considerado que todas as comparações destes novos anticoagulantes foram indiretas, de modo que estudos que comparem diretamente estas drogas entre si serão importantes no futuro. Comparações em grandes estudos observacionais também podem revelar diferenças entre as populações de pacientes incluídas (selecionadas por critérios rígidos de inclusão e de exclusão) com os da vida real da prática clínica, o que torna a extrapolação de dados de ensaios clínicos para a prática clínica um tanto difícil. Diferenças nas definições dos desfechos, bem como a heterogeneidade em algum grupo de comparações, também limitam conclusões nas comparações indiretas dos agentes<sup>28</sup>.

Diversas fontes de heterogeneidade provavelmente ocorreram na construção desta revisão sistemática (RS). Por exemplo, tipos de cirurgias (cirurgias de quadril ou joelho), as doses de enoxaparina (40 mg 1x/dia ou 30 mg 2x/dia), a definição do desfecho de eficácia primária, o tempo de seguimento e o uso de meias de compressão graduada, foram consideradas (Tabela 1). A administração dos novos anticoagulantes foram feitas sempre após a cirurgia, exceto a bemiparina (12 horas antes da cirurgia) e o início da enoxaparina foi variado (40 mg 1x/dia = antes e 30 mg 2x/dia = após a cirurgia). A administração dos agentes anticoagulantes após a cirurgia tende a reduzir as complicações hemorrágicas, mas de alguma maneira, podem diminuir sua eficácia, provavelmente devido ao atraso no seu início de ação<sup>29</sup>. Mesmo com essas fontes de heterogeneidade, as comparações de segurança

não apresentaram heterogeneidade significativa, assim como algumas comparações de eficácia. As análises de sensibilidade reduziram heterogeneidade em alguns deles, mas não de forma consistente.

Na presente revisão sistemática fondaparinux e rivaroxabana tiveram frequência de TEV total significativamente menor que a enoxaparina em cirurgias de quadril e joelho. No entanto, os estudos fondaparinux não incluíram o desfecho “morte por qualquer causa” na definição de eficácia primária. Isso representou uma limitação, pois muitos casos de morte súbita não são esclarecidos pela necropsia, e podem estar relacionadas à embolia pulmonar. A heterogeneidade limitou, igualmente, evidência de uma melhor eficácia primária, bem como menor frequência de TVP proximal para rivaroxabana, quando as comparações globais do conjunto dos estudos foram calculadas na metanálise. Não foram observadas vantagens de eficácia para demais novos anticoagulantes nestes resultados.

A complicação “qualquer sangramento” foi mais frequente nos ensaios fondaparinux. Desta maneira, sua eficácia foi atingida à custa de aumento de sangramento, mesmo com a vantagem de ser iniciada após a cirurgia. Os demais novos anticoagulantes não apresentaram complicações relacionadas com “qualquer sangramento”, considerando porém que na metanálise, a apixabana e a bemiparina foram incluídos apenas um ensaio de cada um. Alguns autores têm questionado os registros de segurança da rivaroxabana<sup>30</sup>. Entretanto, a análise estatística individual de cada estudo fonte não apontou esta tendência, e esta metanálise também não mostrou tendência a sangramento. No entanto, mais estudos clínicos de Fase IV serão necessários

para responder às questões de segurança, ainda não inteiramente demonstradas em ensaios de Fase III.

A análise completa de segurança foi prejudicada por causa da falta de informações sobre as médias e desvios padrões dos volumes de perda sanguínea, drenagem de sangue, o volume de sangue transfundido e índice de sangramento em alguns ensaios.

A frequência de alterações hepáticas (ALT acima de três vezes o limite superior da normalidade) no final do período dos estudos foi em favor a dabigatrana 220 mg. Nos ensaios fondaparinux este resultado não foi incluído e nos rivaroxabana foi similar à enoxaparina. Apixabana e bemiparina não apresentaram diferença com relação a enoxaparina, considerando que a investigação foi baseada em apenas um ensaio cada.

Os eventos cardiovasculares, fatais ou não-fatais, foram similares à enoxaparina em todos os estudos. Devido aos poucos relatos e baixa incidência, mais estudos são necessários para conclusões definitivas.

Entre os novos agentes anticoagulantes, o fondaparinux foi aprovado nos EUA e na Europa para profilaxia em cirurgias ortopédicas maiores e recomendado pelo Consenso da ACCP<sup>2</sup>. Este medicamento já está disponível comercialmente na América Latina e Brasil. A rivaroxabana e dabigatrana foram aprovados e estão disponíveis na Europa e na América Latina para as mesmas indicações.

## CONCLUSÃO DOS REVISORES

### IMPLICAÇÕES PARA PRÁTICA

À luz das informações atualmente disponíveis sobre o fondaparinux, a rivaroxabana, a dabigatrana, a apixabana e a bemiparina vs enoxaparina para a prevenção de TEV em cirurgias ortopédicas maiores, o fondaparinux parece ser mais eficaz do que a enoxaparina. A metanálise da rivaroxabana também foi superior à enoxaparina, mas deve-se considerar que houve uma significativa heterogeneidade entre os estudos fonte, devendo haver cautela para obtenção de qualquer conclusão global mais evidente. A dabigatrana foi não-inferior quando comparada com enoxaparina 40 mg 1x/dia. Comparações entre os estudos fonte individuais de dabigatrana e apixabana vs enoxaparina no padrão de dosagem EUA (30 mg SC 2x/dia), não alcançaram critérios de não-inferioridade nos resultados, mas foram similares nesta metanálise. Exceto para o fondaparinux, as ocorrências de qualquer sangramento foram semelhantes nas comparações destes novos anticoagulantes com enoxaparina. Resultados de segurança foram semelhantes à enoxaparina para todos os novos anticoagulantes, apesar de que informações sobre o índice de sangramento, queda da hemoglobina, o volume de transfusões, a frequência de pacientes que receberam transfusões de sangue e os volumes de drenagem não foram consistentemente relatados em todos os artigos para esta conclusão. Aumentos das enzimas hepáticas, especialmente a elevação da ALT acima de 3 vezes o limite superior da normalidade, nos estudos em que este resultado foi relatado, foram geralmente semelhantes ou até menos frequentes no caso da dabigatrana 220 mg. Nos ensaios do fondaparinux as enzimas hepáticas não foram relatadas.

---

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Fuji T, Ochi T, Niwa S, Fujita S. Prevention of postoperative venous thromboembolism in Japanese patients undergoing total hip or knee arthroplasty: two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with three dosage regimens of enoxaparin. *J Orthop Sci* 2008;13:442-51.
2. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:381S-453S.
3. Haas S. New anticoagulants - towards the development of an "ideal" anticoagulant. *Vasa* 2009;38:13-29.
4. Yoshida WB, El Dib RP, Yoshida Rde A, Maffei FH. Ximelagatran versus warfarin for prophylaxis of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: systematic review of randomized controlled trials. *Sao Paulo Med J* 2006;124:355-61.
5. Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood* 2010;115: 15-20.
6. Turpie AG, Eriksson BI, Lassen MR, Bauer KA. A meta-analysis of fondaparinux versus enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after major orthopaedic surgery. *J South Orthop Assoc* 2002;11:182-8.
7. Wolowacz SE, Roskell NS, Maciver F, Beard SM, Robinson PA, Plumb JM, Dolan G, Brenkel IJ. Economic evaluation of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism after total knee and hip replacement surgery. *Clin Ther* 2009;31:194-212.
8. Huisman MV, D.J. Q, Dahl OE, Schulman S. Enoxaparin vs. dabigatran etexilate or rivaroxaban for thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty. *XXII Congress International Society on Thrombosis and Haemostasis* 2009;7:1070.
9. Ufer M. Comparative efficacy and safety of the novel oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban and apixaban in preclinical and clinical development. *Thromb Haemost*; 2010;103: 572-85.
10. Alderson P, Green S, Higgins JPT, Alderson P, Green S, Higgins JPT. Identifying and measuring heterogeneity. *Cochrane Reviewers' Handbook* 4.2.2 [update March 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltda, 2004.
11. Juni P, Witschi A, Bloch R, Egger M. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. *Jama* 1999;282:1054-60.
12. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AG. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1305-10.
13. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AG. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1298-304.
14. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, Turpie AG. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet* 2002;359:1715-20.
15. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism

- after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002;359:1721-6.
16. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Bandel TJ, Beckmann H, Muehlhofer E, Misselwitz F, Geerts W. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765-75.
  17. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, Soglian AG, Pap AF, Misselwitz F, Haas S. 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;372:31-9.
  18. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, Misselwitz F, Turpie AG. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2776-86.
  19. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, Cushner FD, Lotke PA, Berkowitz SD, Bandel TJ, Benson A, Misselwitz F, Fisher WD. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009;373:1673-80.
  20. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Kalebo P, Christiansen AV, Hantel S, Hettiarachchi R, Schnee J, Buller HR. 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;5:2178-85.
  21. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Prins MH, Hettiarachchi R, Hantel S, Schnee J, Buller HR. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007;370:949-56.
  22. Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, Huo MH, Lieberman JR, Muntz JE, Raskob GE, Clements ML, Hantel S, Schnee JM, Caprini JA. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009;24:1-9.
  23. Lassen MR, Gallus A, Pineo G, Raskob GE. Randomized Double-Blind Comparison of Apixaban with Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Knee Replacement: The ADVANCE-1 Trial, In 51st American Society of Hematology Annual Meeting, San Francisco, CA, ASH, 2008.
  24. Navarro-Quilis A, Castellet E, Rocha E, Paz-Jimenez J, Planes A. Efficacy and safety of bemiparin compared with enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty: a randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost* 2003;1:425-32.
  25. 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;361:594-604.
  26. Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, Caprini JA, Eriksson BI. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2009;101:77-85.

27. Eriksson BI, Kakkar AK, Turpie AG, Gent M, Bandel TJ, Homering M, Misselwitz F, Lassen MR. Oral rivaroxaban for the prevention of symptomatic venous thromboembolism after elective hip and knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2009;91:636-44.
28. Merli G, Spyropoulos AC, Caprini JA. Use of emerging oral anticoagulants in clinical practice: translating results from clinical trials to orthopedic and general surgical patient populations. *Ann Surg* 2009;250:219-28.
29. Hull RD, Yusen RD, Bergqvist D. State-of-the-art review: Assessing the safety profiles of new anticoagulants for major orthopedic surgery thromboprophylaxis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009;15:377-88.
30. Van Thiel D, Kalodiki E, Wahi R, Litinas E, Haque W, Rao G. Interpretation of benefit-risk of enoxaparin as comparator in the RECORD program: rivaroxaban oral tablets (10 milligrams) for use in prophylaxis in deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients undergoing hip or knee replacement surgery. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009;15:389-94.