

Revisão sistemática da profilaxia para tromboembolismo venoso após artroplastia do joelho: enoxaparina versus rivaroxabana.

Systematic review of prophylaxis for venous thromboembolism after knee arthroplasty: enoxaparin versus rivaroxaban.

Rodrigo Ribeiro Pinho Rodarte^{1,2}; João Antônio Matheus Guimarães¹; José Sérgio Franco³; Lorrان Fonseca²; Vilker Nascimento²; José Paulo Gabbi Aramburu²; João Mauricio Barretto¹.

1. Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad, Divisão de Ensino e Pesquisa, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
2. Hospital Central da Polícia Militar, Serviço de Ortopedia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
3. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Departamento de Ortopedia e Traumatologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

RESUMO

A artroplastia total do joelho é um procedimento eletivo, realizado em indivíduos relativamente saudáveis. Porém, devido ao risco inerente de tromboembolismo venoso, são utilizados fármacos para sua profilaxia. O objetivo do presente trabalho foi conduzir uma revisão sistemática da literatura para comparar a eficácia da enoxaparina e da rivaroxabana na prevenção desta complicação e no risco de sangramento intraoperatório. Foi feita uma revisão no site SciELO, Pubmed e Cochrane através dos descritores, artroplastia de joelho, rivaroxabana e enoxaparina através da estratégia de busca PICO. Os critérios de inclusão foram os artigos no período estudado, que comparavam ambas as drogas em cirurgias de artroplastia do joelho. Os critérios de relevância para tornar o estudo elegível foram definidos como: somente artigos publicados a partir 2010 e com casuística com mais de 20 pacientes foram considerados; somente estudos obtidos em sua íntegra foram analisados; somente estudos com seguimento maior do que 12 meses foram considerados relevantes. As variáveis utilizadas para a comparação dos artigos foram as complicações mais comuns no pós-operatório de artroplastias do joelho:

tromboembolismo venoso e sangramento. Foi utilizado o Review Man 5.3 para estruturação da revisão. Os autores observaram que nos estudos analisados, considerando tromboembolismo venoso sintomático, a rivaroxabana resultou em maiores benefícios quando comparada com a enoxaparina.

Descritores: Artroplastia do Joelho. Tromboembolia Venosa/prevenção & controle. Rivaroxabana. Enoxaparina.

INTRODUÇÃO

A artroplastia total do joelho (ATJ) é um procedimento eletivo, realizado em indivíduos portadores de osteoartrose do joelho. Porém, devido ao risco inerente de tromboembolismo venoso (TEV), uma das principais complicações do procedimento, várias formas de profilaxia são utilizadas. Além de uma boa estratificação pré-operatória, métodos mecânicos e farmacológicos podem ser usados. Dentre as medidas farmacológicas, pode-se destacar o uso de aspirina, varfarina, heparinas de baixo peso molecular (HBPM), como a enoxaparina e drogas mais novas, como a rivaroxabana¹.

A formação de trombos está associada à presença da tríade: estase venosa, lesão endotelial e hipercoagulabilidade. O trauma associado à ATJ pode resultar na ativação de fatores trombogênicos, que apresentam tropismo por áreas de lesão vascular e estase venosa². A perda sanguínea associada ao procedimento cirúrgico pode reduzir os níveis de antitrombina III e inibir o sistema fibrinolítico endógeno, permitindo, assim, a formação e crescimento do trombo^{3,4}.

A maioria dos trombos desenvolve-se nas veias profundas da panturrilha e daí estendem-se para a coxa. No entanto, cerca de 20% a 30% dos coágulos podem ter origem primária no segmento venoso ílio-femoral, sem relação com trombos provenientes da panturrilha. Aproximadamente 80% a 90% das tromboses têm origem no membro operado. Em sua maioria, os coágulos da panturrilha são pequenos e clinicamente insignificantes. Da mesma forma, a trombose venosa proximal pode ser não oclusiva e assintomática, sendo que em alguns casos haverá resolução espontânea sem efeitos adversos. Entretanto, há uma importante associação entre trombose venosa profunda proximal e embolia pulmonar, trombos não oclusivos silentes e embolia pulmonar sintomática ou fatal^{5,6}.

O uso de anticoagulantes iniciou-se em 1916 com o descobrimento do efeito anticoagulante da substância heparan sulfato, extraída do fígado de porco, por Mclean⁷. As HBPM foram desenvolvidas com o intuito de diminuir as limitações da varfarina e da heparina não fracionada (HNF) na prática clínica e, de fato, demonstraram ser seguras e

eficazes, além de não necessitar de monitorização laboratorial, de ter meia-vida mais longa e resposta previsível⁸.

Nas últimas duas décadas, o desenvolvimento de compostos sintéticos, como as HBPM e as pentassacárides (fondaparinux), desencadeou uma busca pelo anticoagulante ideal. Estes novos agentes deveriam ser mais efetivos, de administração oral, posologia simplificada, farmacocinética e farmacodinâmica previsíveis e sem necessidade de monitorização laboratorial⁹. Inúmeros estudos clínicos demonstram resultados animadores com agentes que inibem seletivamente o fator Xa e a trombina. Tais agentes têm uma pequena estrutura molecular e inibem concomitantemente os fatores da coagulação livres no plasma (FX e FII), porém com pouca ação quando estes complexos estão ligados ao trombo.

A rivaroxabana é um composto derivado da oxazolidiona. Inibe diretamente o fator Xa e tem posologia única diária. Seu uso clínico, para prevenção de TEV em ATJ, encontra-se aprovado no Brasil, Canadá, União Europeia e alguns países da Ásia e África. Atualmente, a rivaroxabana tornou-se o inibidor do fator Xa mais estudado no mundo, com mais de 32.000 pacientes em seguimento.

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sistemática da literatura, visando a comparar as drogas enoxaparina e a rivaroxabana na profilaxia de TEV e no risco de sangramento intraoperatório pós ATJ.

MÉTODOS

Nosso estudo buscou artigos no site SciELO, Pubmed e Cochrane através dos descritores, artroplastia de joelho, rivaroxabana e enoxaparina, através da estratégia de busca PICO. A busca realizada foi: (((("Enoxaparin" [Mesh] AND and Enoxaparineand PK-10,169 and PK 10,169 and PK10,169 and PK-10169 and PK 10169 and PK10169 and EMT-967 and EMT 967 and EMT967 and Lovenox and Clexane and EMT-966 and EMT 966 and EMT966)) AND ("Arthroplasty, Replacement, Knee" [Mesh] AND and Arthroplasties, Replacement, Knee and Arthroplasty, Knee Replacement and Knee Replacement Arthroplasties and Knee Replacement Arthroplasty and Replacement Arthroplasties, Knee and Knee Arthroplasty, Total and Arthroplasty, Total Knee and Total Knee Arthroplasty and Replacement, Total Knee and Total Knee Replacement and Knee Replacement, Total and Knee Arthroplasty and Arthroplasty, Knee and Arthroplasties, Knee Replacement and Replacement Arthroplasty, Knee and Arthroplasty, Replacement, Partial Knee and Unicompartamental Knee Arthroplasty and Arthroplasty, Unicompartamental Knee and Knee Arthroplasty, Unicompartamental and Unicondylar Knee

Arthroplasty and Arthroplasty, Unicondylar Knee and Knee Arthroplasty, Unicondylar and Partial Knee Arthroplasty and Arthroplasty, Partial Knee and Knee Arthroplasty, Partial and Unicondylar Knee Replacement and Knee Replacement, Unicondylar and Partial Knee Replacement and Knee Replacement, Partial and Unicompartmental Knee Replacement and Knee Replacement, Unicompartmental)) AND "Rivaroxaban" [Mesh].

Os critérios de relevância para tornar o estudo elegível foram definidos como: somente artigos publicados a partir 2010 e com casuística com mais de 20 pacientes foram considerados; somente estudos obtidos em sua íntegra foram analisados; somente estudos com seguimento maior do que 12 meses foram considerados relevantes. Os critérios de inclusão foram os artigos no período estudado, que comparavam ambas as drogas, nas cirurgias de artroplastia do joelho. Estudos que avaliaram em conjunto artroplastias do quadril (ATQ) e artroplastia total de joelho (ATJ) que puderam ser extraídos os dados da ATJ também foram incluídos.

Na primeira análise foram identificados 49 artigos nas bases de artigos analisados e excluídos nove por duplicidade. Na fase de elegibilidade (40 artigos) com os artigos completos, foram excluídos 31 artigos por não contemplarem os critérios de inclusão, totalizando para a avaliação um total de nove artigos (Figura 1).

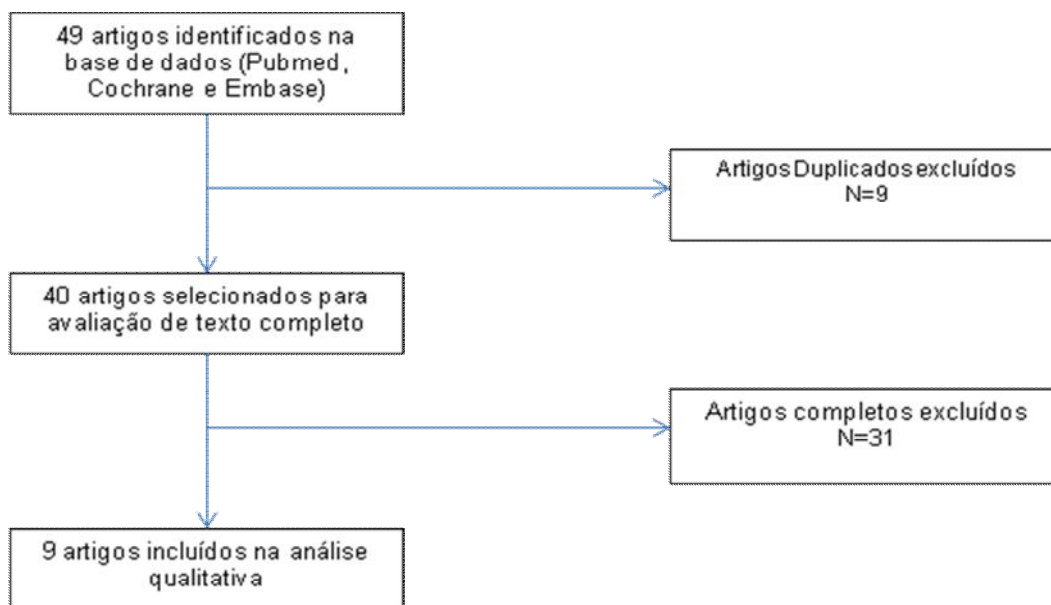


Figura 1. Identificação e seleção dos artigos.

RESULTADOS

Os artigos encontrados foram avaliados e observados os seguintes resultados (Tabela 1), considerando as variáveis de interesse:

Tabela 1. Resultados dos artigos analisados referente aos desfechos (sangramento, tromboembolismo venoso, eventos sérios adversos e morte).

	Sangramento	Tromboembolismo venoso ou eventos sérios adversos
Levitan B <i>et al.</i> (2014). Benefit-risk assessment of rivaroxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee arthroplasty.	A) Sangramento maior Rivaroxabana 75 em 10.000 Enoxaparina 48 em 10.000 B) Sangramento menor + sítio cirúrgico Rivaroxabana 189 em 10.000 Enoxaparina 141 em 10.000	A) Tromboembolismo venoso sintomático Rivaroxabana – 102 casos em 10.000 Enoxaparina – 178 casos em 10.000 B) Mortalidade Rivaroxabana – 23 casos em 10.000 Enoxaparina – 42 casos em 10.000
Li J <i>et al.</i> (2014). Comparison of rivaroxaban and enoxaparin on blood loss after total knee arthroplasty.	A) Perda de sangue visível Enoxaparina maior do que o rivaroxabana p=0,003 B) Perda Total de Sangue Sem diferença entre os grupos C) Perda de Sangue Oculto Rivaroxabana maior que Enoxaparina (p=0,000)	Não avaliado.
Turpie AG <i>et al.</i> (2014). A non-interventional comparison of rivaroxaban with standard of care for thromboprophylaxis after major orthopaedic surgery in 17,701 patients with propensity score adjustment.	A) Sangramento maior Rivaroxabana – 35 em 8548 casos Enoxaparina – 27 em 7968 casos OR weighted (IC95%) – 1,35 (0,94-1,93) B) Sangramento menor Rivaroxabana – 365 em 8548 casos Enoxaparina – 232 em 7968 casos OR weighted (IC95%) – 1,52 (1,35-1,71)	A) Tromboembolismo venoso sintomático Rivaroxabana (intervenção)– 77 em 8548 casos Enoxaparina (controle)– 104 em 7968 casos OR weighted (IC95%) – 0,69 (0,56–0,85) B) Mortalidade Rivaroxabana – 7 em 8548 casos Enoxaparina – 7 em 7968 casos OR weighted (IC95%) – 1,00 (0,53-2,00)
Sindali <i>et al.</i> (2013). Elective hip and knee arthroplasty and the effect of rivaroxaban and enoxaparin thromboprophylaxis on wound healing.	A) Sangramento oculto menor Rivaroxabana - 2% Enoxaparina - 0% B) Sangramentos na ferida Rivaroxabana – 5% Enoxaparina – 1,8% Não houve diferença estatística.	A) Tromboembolismo venoso Rivaroxabana – 2 em 202 (1%) Enoxaparina – 1 em 59 (1,8%); p=0,52
Lassen MR <i>et al.</i> (2012). The effects of rivaroxaban on the complications of surgery after total hip or knee replacement: results from the RECORD program.	A) Hemorragia pós-operatória Rivaroxabana – 19 em 2746 (0,69) Enoxaparina – 19 em 2747 (0,69)	A) Eventos sérios adversos Rivaroxabana – 224 em 2746 (8,16) Enoxaparina – 272 em 2747 (9,90)
Gómez-Outes A <i>et al.</i> (2012). Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons.	A) Sangramento maior Rivaroxabana – 123 em 2940 Enoxaparina – 96 em 2946 RR (IC95%) – 1,29 (0,99-1,67)	A) Tromboembolismo venoso sintomático Rivaroxabana – 21 em 2940 Enoxaparina – 44 em 2946 RR (IC 95%) – 0,49 (0,29 a 0,83)
Nieto JA <i>et al.</i> (2012). Dabigatran, Rivaroxaban and Apixaban versus Enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee or hip arthroplasty: Pool-analysis of phase III randomized clinical trials	A) Sangramento Maior Rivaroxabana – 23 em 4955 Enoxaparina – 12 em 4971 B) Sangramento total (maior e menor clinicamente relevante) Rivaroxabana – 160 em 4955 Enoxaparina – 124 em 4971	A) Tromboembolismo venoso Rivaroxabana – 34 em 4036 Enoxaparina – 99 em 4064 RR (IC95%) – 0,32 (0,15-0,67)
Eriksson BI <i>et al.</i> (2012). Concomitant use of medication with antiplatelet effects in patients receiving either rivaroxaban or enoxaparin after total hip or knee arthroplasty.	A) Qualquer sangramento Rivaroxabana + AAS (IC95%) – 1,43 (1,03-1,98) Enoxaparina + AAS (IC95%) – 1,41 (0,98-2,04)	Não Avaliado.
Zou <i>et al.</i> (2014). Administering aspirin, rivaroxaban and low-molecular-weight heparin to prevent deep venous thrombosis after total knee arthroplasty.	A) Sangramento oculto menor Rivaroxabana – 1,71 (1,19 to 2,97) Enoxaparina – 1,18 (0,77 to 2,31) B) Complicações na ferida Rivaroxabana 5 casos em 102 casos (4,90%) Enoxaparina 3 casos em 112 casos (2,67%)	A) Tromboembolismo venoso distal Rivaroxabana – 3 em 102 casos Enoxaparina – 14 em 112 casos B) Tromboembolismo pulmonar Nenhum dos grupos analisados.

Resultados quanto à trombose venosa profunda

Nieto *et al.*¹⁰ observaram em seu estudo de ensaios clínicos que a rivaroxabana em comparação com enoxaparina 40mg (controle) mostrou superioridade quanto a eventos de tromboembolismo venoso na artroplastia total de joelho (RR 0,32; IC95% 0,15-0,67).

Lassen *et al.*¹¹, através de ensaios clínicos amplos e randomizados que compararam rivaroxabana com enoxaparina subcutânea para a prevenção de tromboembolismo venoso após artroplastia total do quadril ou joelho (n=12.729). Não observou diferenças significativas na incidência de eventos adversos nos quais estava incluído TEV, morte e hospitalização prolongada.

Gómez-Outes *et al.*¹² realizaram um estudo em 16 ensaios com um total 38.747 pacientes incluídos. Em comparação com a enoxaparina, o risco de TEV sintomático era inferior com rivaroxabana (risco relativo de 0,49, intervalo de confiança de 95% para 0,29-0,83), mesmo achado do artigo de Zou *et al.*¹³, que encontrou menor incidência de eventos de TEV no grupo que utilizou rivaroxabana.

Levitan *et al.*¹⁴ analisaram os riscos e benefícios da enoxaparina e da rivaroxabana na profilaxia de TEV em artroplastia total do joelho e artroplastia total do quadril. A análise primária comparou o curso temporal das taxas de eventos e as diferenças entre rivaroxabana e enoxaparina na profilaxia de TEV sintomático, além das causas de mortalidade (eventos de eficácia). Considerando morte e TEV sintomático, a rivaroxabana resultou em maiores benefícios que malefícios quando comparada com a enoxaparina nos pacientes submetidos à ATJ.

Sindali *et al.*¹⁵ avaliaram um total de 258 pacientes submetidos à artroplastia do quadril ou joelho. Duzentos e dois indivíduos com média de idade de 70,7 anos \pm 10,0, 43% dos quais homens, receberam uma dose diária de 10mg de rivaroxabana oral, e 56, com média de idade de 70,9 anos \pm 9,8, 39% dos quais homens, receberam injeção subcutânea diária de 40mg de enoxaparina. Não houve diferenças estatisticamente significativas (p=0,52) na incidência de TEV nos dois grupos.

Turpie *et al.*¹⁶ observaram que a rivaroxabana demonstrou uma eficácia superior e um perfil de segurança semelhante ao da enoxaparina para a prevenção de tromboembolismo venoso no programa GRAVAR fase III com 17.701 pacientes inscritos, a partir de 252 centros, em 37 países. A incidência de eventos tromboembólicos sintomáticos três meses após a cirurgia de artroplastia total de joelho e quadril foi de 0,89% no grupo rivaroxabana (n=8778) e 1,35% no grupo enoxaparina (n=8635).

Resultados quanto a sangramento pós-operatório

Lassen *et al.*¹¹ apresentaram ensaios clínicos amplos e randomizados que compararam a rivaroxabana com enoxaparina subcutânea para prevenção TEV após ATJ ou ATQ (n=12.729). Nas artroplastias de joelho, 2746 pacientes usaram rivaroxabana e 2747 enoxaparina com taxas semelhantes (0,69 x 0,69, respectivamente) quanto à variável sangramento, incluindo hematoma da ferida e sangramento cirúrgico local. Perda de sangue, transfusão e drenagem de feridas também foram semelhantes entre os dois grupos.

Gómez-Outes *et al.*¹² analisaram em uma metanálise, 16 ensaios com 38.747 pacientes. Quando estratificada apenas a artroplastia de joelho (2940 x 2946 pacientes), o risco relativo de hemorragia clinicamente relevante foi equivalente nos grupos rivaroxabana e enoxaparina (risco relativo de 1,29, com intervalo de confiança 95% 0,99-1,67).

Nieto *et al.*¹⁰ observaram em sua metanálise de ensaios clínicos randomizados, que a rivaroxabana mostrou uma tendência para episódios de sangramento maior do que a enoxaparina, mas sem significância estatística (RR 1,88; IC 95% 0,92-3,82).

Eriksson *et al.*¹⁷ compararam a segurança do uso concomitante de medicamentos, como drogas anti-inflamatórias não esteroides e inibidores da função de plaquetas incluindo ácido acetilsalicílico, com rivaroxabana e enoxaparina nas taxas de sangramento pós-operatório em artroplastia total do joelho ou quadril e não observaram diferenças entre os grupos, quando avaliados eventos hemorrágicos significativos.

Sindali *et al.*¹⁵ demonstraram que a incidência de hemorragia menor e de complicações da ferida, como descarga sero-sanguínea, hematoma com necessidade de drenagem cirúrgica e infecção superficial ou profunda, eram maiores no grupo tratado com rivaroxabana (2% *versus* 0% e 5% *versus* 1,8%, respectivamente), resultados que foram corroborados pelo estudo de Zou *et al.*¹³ (4,90% *versus* 2,67%).

Li *et al.*¹⁸ observaram que a perda de sangue visível do grupo da enoxaparina foi mais elevada quando comparada com o grupo da rivaroxabana (p=0,003). Nenhuma diferença significativa foi encontrada na perda de sangue total e na perda de sangue oculto quando avaliados em conjunto os dois grupos. Quando analisada a perda de sangue oculto, o grupo que utilizou rivaroxabana demonstrou maior perda do que o grupo da enoxaparina.

Turpie *et al.*¹⁶ realizaram um estudo em que analisaram pacientes submetidos à cirurgias ortopédicas do quadril ou joelho (artroplastia eletiva), em que a rivaroxabana foi comparada com outras drogas trombotróficas. Nos pacientes submetidos à artroplastia

de joelho, eventos hemorrágicos maiores ocorreram em comparação com a enoxaparina [OR ponderada de 1,35 (0,94-1,93)], não apresentando diferença entre os grupos. Quando analisados os sangramentos de menor volume, a rivaroxabana demonstrou um maior risco em comparação à enoxaparina com [OR ponderada (IC95%) de 1,52 (1,35-1,71)].

DISCUSSÃO

O desenvolvimento de inibidores de fator Xa ativo por via oral para prevenção de TEV é um avanço importante. Os estudos RECORD (Regulation of Coagulation in major Orthopaedic surgery reducing Risk of DVT and PE) têm demonstrado uma eficácia superior em comparação à enoxaparina na prevenção de TEV, sem um consequente aumento do risco de sangramento^{19,20}. Com o resultado destes grandes estudos randomizados, o uso de rivaroxabana foi difundido na experiência clínica mundial para a prevenção de TEV após ATQ e ATJ^{21,22}.

A rivaroxabana na dose de 10mg, em única administração diária foi avaliada no conjunto de estudos fase III RECORD, duplo-cego e que incluiu mais de 12.500 pacientes submetidos à artroplastia total de quadril e joelho. A rivaroxabana demonstrou-se superior à enoxaparina, com uma redução superior na ocorrência do desfecho composto de TEV sintomático e morte. No entanto, o risco de sangramento é um desfecho que deve ser analisado por ser uma complicação encontrada e tem impacto no tratamento e no custo²³⁻²⁵. Os casos de hemorragia, incluindo hematoma na ferida e sangramento cirúrgico local, ocorreram em taxas semelhantes entre os grupos.

Cirurgiões têm a preocupação de que anticoagulantes podem aumentar as taxas de sangramento e, assim, prolongar o tempo de cicatrização das feridas, predispondo a aumento da frequência e do volume de hematomas pós-operatórios²⁶ e, conseqüentemente, de infecção²⁷. O presente estudo, juntamente com outros, destaca potenciais preocupações sobre estes resultados pós-operatórios. A literatura sugere um aumento estatisticamente significativo do número de pacientes que necessitam de reinternação²⁸ e retorno ao centro cirúrgico com complicações da ferida. Este aumento foi impulsionado por uma maior incidência de hematomas que necessitaram de drenagem, antibioticoprofilaxia e aumento do tempo de recuperação pós-operatória²⁹.

As complicações pós-operatórias de ATQ ou ATJ podem atrasar a recuperação, prolongar a internação, aumentar as taxas de readmissão e, nos casos mais graves, levar à incapacidade em longo prazo ou até mesmo a morte³⁰. Nesta análise de dados obtidos a partir de nove estudos em pacientes submetidos à ATJ, a comparação entre

rivaroxabana e enoxaparina para a prevenção de tromboembolismo venoso mostrou variações na incidência de complicações, que incluíram sangramento e eventos adversos relacionados com a cirurgia, como infecção da ferida e hematoma.

Em nossa revisão, a rivaroxabana demonstrou-se superior à enoxaparina, com uma redução superior na ocorrência do desfecho composto de TEV sintomático e morte, corroborando os dados de outros estudos de revisão sistemática. No entanto, o risco de sangramento foi maior na rivaroxabana em alguns artigos quando comparado com a enoxaparina, porém sem significância estatística em alguns deles. Huang *et al.*³¹ identificaram vantagens da rivaroxabana sobre a enoxaparina em sua metanálise, porém com número reduzido de artigos e, especialmente, que as taxas de TVP e TEP foram menores no grupo da rivaroxabana. Gomez-Outes *et al.* encontraram menor sangramento com outros anticoagulantes, como a apixabana¹², sendo necessários mais estudos comparativos com esta droga.

A profilaxia para TEV nas cirurgias ortopédicas, particularmente nas artroplastias, continua a causar um considerável debate entre profissionais. Por um lado, deve evitar o TEV e suas repercussões e, por outro, minimizar os riscos de sangramento operatório.

CONCLUSÃO

Os autores observaram nos estudos analisados, considerando morte e tromboembolismo venoso sintomático, que a rivaroxabana apresentou melhores resultados, com menor eventos adversos que a enoxaparina. Quanto à análise do sangramento, os autores sugerem novos estudos com análise para a identificação do melhor resultado.

ABSTRACT

Total knee arthroplasty is an elective procedure performed on relatively healthy individuals. However, due to the inherent risk of venous thromboembolism, drugs are used for its prophylaxis. The objective of the present study was to conduct a systematic review of the literature to compare the efficacy of enoxaparin and rivaroxaban in preventing this complication and the risk of intraoperative bleeding. We reviewed the SciELO, Pubmed and Cochrane databases with the descriptors knee arthroplasty, rivaroxaban and enoxaparin through the PICO search strategy. Inclusion criteria were the articles during the study period comparing both drugs in knee arthroplasty. Relevant criteria to study eligibility were articles published since 2010 and with a sample of more than 20 patients; studies obtained in their entirety; and studies with follow-up of more than 12 months. The

variables used to compare the articles were the most common postoperative complications of knee arthroplasties: venous thromboembolism and bleeding. We used the Review Man software, version 5.3, for structuring the review. In the studies analyzed, considering symptomatic venous thromboembolism, rivaroxaban resulted in higher benefits when compared to enoxaparin.

Keywords: Arthroplasty, Replacement, Knee. Venous Thromboembolism/prevention & control. Rivaroxaban. Enoxaparin.

REFERÊNCIAS

1. 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.
2. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, Soglian AG, Pap AF, Misselwitz F, Haas S; RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9632):31–9.
3. Eriksson BI, Eriksson E, Gyzander E, Teger-Nilsson AC, Risberg B. Thrombosis after hip replacement. Relationship to the fibrinolytic system. *Acta Orthop Scand*. 1989;60(2):159-63.
4. Francis CW, Ricotta JJ, Evarts CM, Marder VJ. Long-term clinical observations and venous functional abnormalities after asymptomatic venous thrombosis following total hip or knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1988;(232):271-8.
5. Lieberman JR, Huo MM, Hanway J, Salvati EA, Sculco TP, Sharrock NE. The prevalence of deep venous thrombosis after total hip arthroplasty with hypotensive epidural anesthesia. *J Bone Joint Surg Am*. 1994;76(3):341–8.
6. Pellegrini VD Jr, Clement D, Lush-Ehmann C, Keller GS, Evarts CM. The John Charnley Award. Natural history of thromboembolic disease after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1996;(333):27-40.
7. Bode C, Verheugt FW. The need for new oral anticoagulants in clinical practice: an introduction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2009;10(8):593-4.
8. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med*. 1997;337 (10):688-98. Erratum in: *N Engl J Med*. 1997;337(21):1567.
9. Piccini JP, Patel MR, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM. Rivaroxaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008;17(6):925-37.
10. Nieto JA, Espada NG, Merino RG, González TC. Dabigatran, rivaroxaban and

apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee or hip arthroplasty: pool-analysis of phase III randomized clinical trials. *Thromb Res.* 2012;130(2):183-91.

11. Lassen MR, Gent M, Kakkar AK, Eriksson BI, Homering M, Berkowitz SD, et al. The effects of rivaroxaban on the complications of surgery after total hip or knee replacement: results from the RECORD programme. *J Bone Joint Surg Br.* 2012;94(11):1573-8.
12. 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:e3675.
13. 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.
14. Levitan B, Yuan Z, Turpie AG, Friedman RJ, Homering M, Berlin JA, et al. Benefit-risk assessment of rivaroxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee arthroplasty. *Vasc Health Risk Manag.* 2014;10:157-67.
15. Sindali K, Rose B, Soueid H, Jeer P, Saran D, Shrivastava R. Elective hip and knee arthroplasty and the effect of rivaroxaban and enoxaparin thromboprophylaxis on wound healing. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2013;23 (4):481-6.
16. Turpie AG, Haas S, Kreutz R, Mantovani LG, Pattanayak CW, Holberg G, et al. A non-interventional comparison of rivaroxaban with standard of care for thromboprophylaxis after major orthopaedic surgery in 17,701 patients with propensity score adjustment. *Thromb Haemost.* 2014;111(1):94-102.
17. Eriksson BI, Rosencher N, Friedman RJ, Homering M, Dahl OE. Concomitant use of medication with antiplatelet effects in patients receiving either rivaroxaban or enoxaparin after total hip or knee arthroplasty. *Thromb Res.* 2012;130(2):147-51.
18. Li J, Jing J, Zhou Y, Yao Y, Zhan J. [Comparison of rivaroxaban and enoxaparin on blood loss after total knee arthroplasty]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2014;28(1):26-9. Chinese.
19. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Bandel TJ, Beckmann H, Muehlhofer E, Misselwitz F, Geerts W; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358(26):2765-75.
20. 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; RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet*. 2009;373(9676):1673-80.

21. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement in adults [Internet]. London (UK): NICE; 2009 [cited 2019 Jan 12]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta170>
22. Atkins RM. NICE and venous thromboembolism. *J Bone Joint Surg Br*. 2010;92(5):609-10.
23. Duran A, Sengupta N, Diamantopoulos A, Forster F, Kwong L, Lees M. Cost and outcomes associated with rivaroxaban vs enoxaparin for the prevention of postsurgical venous thromboembolism from a US payer's perspective. *J Med Econ*. 2011;14(6):824-34.
24. Duran A, Sengupta N, Diamantopoulos A, Forster F, Kwong L, Lees M. Cost effectiveness of rivaroxaban versus enoxaparin for prevention of post-surgical venous thromboembolism from a U.S. payer's perspective. *Pharmacoeconomics*. 2012;30(2):87-101.
25. Kapoor A, Chuang W, Radhakrishnan N, Smith KJ, Berlowitz D, Segal JB, et al. Cost effectiveness of venous thromboembolism pharmacological prophylaxis in total hip and knee replacement: a systematic review. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(7):521-38.
26. Xie J, Ma J, Huang Q, Yue C, Pei F. Comparison of enoxaparin and rivaroxaban in balance of anti-fibrinolysis and anticoagulation following primary total knee replacement: a pilot study. *Med Sci Monit*. 2017;23:704-11.
27. Jensen CD, Steval A, Partington PF, Reed MR, Muller SD. Return to theatre following total hip and knee replacement, before and after the introduction of rivaroxaban: a retrospective cohort study. *J Bone Joint Surg Br*. 2011;9(1):91-5.
28. Lindquist DE, Stewart DW, Brewster A, Waldroup C, Odle BL, Burchette JE, et al. Comparison of postoperative bleeding in total hip and knee arthroplasty patients receiving rivaroxaban, enoxaparin, or aspirin for thromboprophylaxis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(8):1315-21.
29. Lotke PA. Rivaroxaban for thromboprophylaxis. *N Engl J Med*. 2008;359 (20):2174; author reply 2175-6.
30. 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;6:23726.

31. Huang HF, Li SS, Yang XT, Xie Q, Tian XB. Rivaroxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(48):e13465.

Recebido em: 21/11/2018

Aceito para publicação em: 15/01/2019

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: nenhuma.

Endereço para correspondência:

Rodrigo Ribeiro Pinho Rodarte

E-mail: rrodarte@globo.com / rrprodarte@gmail.com