

Uso de dabigatrana e rivaroxabana para o tratamento da flebite, tromboflebite, trombose, embolia pulmonar e varizes.

1-PERGUNTA DE AVALIAÇÃO

A dabigatrana e rivaroxabana são eficazes para o tratamento da flebite, tromboflebite, trombose, embolia pulmonar, e varizes, em comparação com varfarina, com base na literatura médica especializada?

2- DA TECNOLOGIA ANALISADA

2.1-Descrição

2.1.1. Dabigatrana

A dabigatrana é a forma ativa do etexilato de dabigatrana (pró-fármaco). Age inibindo diretamente de forma competitiva a trombina que é uma protease serina que possibilita a conversão de fibrinogênio em fibrina durante a cascata de coagulação, a sua inibição previne o desenvolvimento do trombo.^{1,2}

2.1.1.1 Indicação prevista em bula²

De acordo com o fabricante deste medicamento em sua respectiva bulas autorizada pela ANVISA, a dabigatrana tem as seguintes indicações:

- Prevenção de eventos tromboembólicos venosos (TEV) em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de Grande porte.
- Prevenção de acidente vascular cerebral (AVC), embolia sistêmica e redução de mortalidade vascular em pacientes com fibrilação atrial.
- Tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e/ou embolia pulmonar (EP) aguda e prevenção de óbito relacionado em pacientes que foram tratados com anticoagulante parenteral por 5-10 dias
- Prevenção de trombose venosa profunda (TVP) e/ou embolia pulmonar (EP) recorrente e óbito relacionado em pacientes que foram tratados previamente

2.1.1.2. Contraindicações:²

- Hipersensibilidade conhecida à dabigatrana ou ao etexilato de dabigatrana ou a algum dos excipientes do produto
- Insuficiência renal grave ($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$), pois não há dados que apoiem o uso nestes pacientes
- Patologias com sangramento ativo,
- Lesão de órgãos em risco de sangramento clinicamente significativo, inclusive acidente vascular cerebral hemorrágico nos últimos 6 meses
- Tratamento concomitante com cetoconazol sistêmico
- Pacientes com próteses de valvas cardíacas

2.1.1.3. Precauções relacionadas ao uso dabigatrana^{1,2}

Risco hemorrágico: assim como com todos os anticoagulantes, dabigatrana deve ser utilizado com cautela em condições que aumentam o risco de sangramento.

Risco renal: Risco de aumento da exposição à droga em pacientes com insuficiência renal, portanto, recomenda-se ajuste da dose ou a descontinuação, a dabigatrana está Contra-indicada em pacientes com insuficiência renal grave e em pacientes que possam desenvolver insuficiência renal aguda ou Síndrome coronariana aguda: Aumento o risco dessa síndrome.

Anestesia raquidiana/anestesia epidural/punção lombar: Após a remoção de um cateter, deve- se esperar um intervalo de pelo menos 1 hora antes da administração da primeira dose de dabigatrana.

2.1.2. Rivaroxabana³

Rivaroxabano fornece anticoagulação através da inibição seletiva de fator Xa sem a necessidade de um co-fator (por exemplo, anti-trombina III) para a atividade. A inibição do fator Xa em seres humanos com rivaroxabana é dependente da dose.

2.1.2.1 Indicação prevista em bula³

De acordo com o fabricante deste medicamento em sua respectiva bulas autorizada pela ANVISA, a Rivaroxabana tem as seguintes indicações:

- Indicado para a prevenção de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes adultos submetidos à cirurgia eletiva de artroplastia de joelho ou quadril.

2.1.2.2. Contra-indicações:³

- É contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à rivaroxabana ou a qualquer outro componente do;
- Pacientes com sangramento ativo clinicamente significativo (por exemplo, sangramento intracraniano, sangramento gastrintestinal);
- Pacientes com doença hepática associada à coagulopatia, levando a um risco de sangramento clinicamente relevante.
- Gravidez

2.1.2.3. Precauções relacionadas ao uso Rivaroxabana^{2,3}

Rivaroxabana como outros antitrombóticos, deve ser utilizado com cautela em pacientes com risco aumentado de sangramento, tais como:

- Distúrbios hemorrágicos adquiridos ou congênitos;
- Hipertensão arterial grave não controlada;
- Doença gastrintestinal ulcerativa ativa;
- Ulcerações gastrintestinais recentes;
- Retinopatia vascular;
- Hemorragia intracraniana ou intracerebral recente;
- Anormalidades vasculares intraespinais ou intracerebrais;
- Cirurgia cerebral, espinhal ou oftalmológica recente;
- Bronquiectasia ou história de sangramento pulmonar.
- Pacientes forem tratados concomitantemente com fármacos que interferem na hemostasia, como os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), os inibidores da agregação plaquetária ou outros antitrombóticos.

2.4. Patologia

O termo flebite refere-se à presença de inflamação no interior de uma veia, enquanto a trombose indica a presença de coágulo. O termo tromboflebite na literatura muitas vezes refere-se à inflamação venosa, mesmo quando não está claro se a trombose da veia ocorreu.^{4,5}

Os distúrbios tromboembólicos (DTE) são resultado da obstrução da circulação venosa ou arterial por coágulos (trombos) formados localmente ou liberados de outro local do corpo (êmbolo)⁶.

O tromboembolismo venoso (TEV) compreende a trombose venosa profunda (TVP) e a sua consequência clínica mais grave, a embolia pulmonar ou tromboembolismo pulmonar (TEP)⁶.

A trombose venosa se conceitua como presença de trombo em uma veia, sendo a apresentação mais comum à trombose venosa profunda dos membros inferiores. A trombose venosa profunda é uma doença que se caracteriza pela formação aguda de trombos que acometem as veias profundas dos membros, acarretando obstrução parcial ou total⁷.

Varizes são veias superficiais dilatadas e tortuosas que perderam sua principal função de retorno venoso do sangue dos membros inferiores em direção ao coração⁸

2.4.1 Tratamento

O tromboembolismo venoso (TEV) tem um grande impacto na morbidade e na mortalidade da população geral, e pode ser prevenido na maioria dos casos. Assim, torna-se muito importante o seu tratamento e prevenção, através do uso de medicações específicas.^{1,9}

A profilaxia do TEV é indicada em pacientes clínicos internados com mais de 40 anos, com expectativa de mobilidade limitada por três ou mais dias, que apresentam pelo menos um fator de risco para TEV e que não tenham risco aumentado de sangramento, devendo ser mantida pelo menos até a alta hospitalar.⁹

São considerados fatores de risco para TEV: TEV prévio, idade avançada (especialmente >55 anos), cirurgia, trauma maior ou lesão de membro inferior, imobilidade, paresia de membros inferiores, veias varicosas, câncer, terapia oncológica (hormonioterapia, quimioterapia, radioterapia, inibidores de angiogênese), desordens mieloproliferativas, compressão venosa (hematoma, tumor, anormalidade arterial), gravidez e puerpério, terapia com estrogênio, moduladores do receptor de estrogênio,

agentes estimuladores de eritropoiese, enfermidade aguda, doença infecciosa aguda, insuficiência cardíaca congestiva classe III ou IV, infarto agudo do miocárdio, doença respiratória aguda, acidente vascular cerebral, doença reumática, doença inflamatória intestinal, síndrome nefrótica, insuficiência renal, hemoglobinúria paroxística noturna, obesidade, cateter venoso central, trombofilias herdadas ou adquiridas^{10,11}.

A indicação de profilaxia com uso de anticoagulantes deve levar em conta a relação custo/benefício de se utilizar esses medicamentos com potencial risco de sangramento.^{9,10,11}

Segundo as Diretrizes Brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia (2013), tanto varfarina como a dabigatrana e rivaroxabana possuem classe de recomendação IIa e nível de evidência A para a profilaxia do tromboembolismo venoso. Já para o tratamento desta patologia, a varfarina possui recomendação entre I a IIa sendo sua evidência A. Já a recomendação da dabigatrana e da rivaroxabana é IIa com nível de evidência B.

Essas diretrizes estão em consonância com os estudos mais recentes. Uma meta-análise publicada em 2014 avaliou a eficácia e segurança de novos anticoagulantes orais (NOAS) na gestão de tromboembolismo venoso (TEV) e constatou que os novos anticoagulantes orais como dabigatrana e rivoraxabana possuem a mesma eficácia que a warfarina para o tratamento do Tromboembolismo venoso, e possui os mesmo eventos hemorrágicos.

4-Evidência

As evidências apresentadas a seguir são provenientes de busca por revisões sistemáticas e meta-análise nas bases: PubMed, Cochrane Library e Micromedex(drugdex) e na base *up to date*.

A metodologia de busca e demais critérios e filtros utilizados nesta etapa encontram-se nos anexos A, B e C deste parecer.

Foi aplicada a ferramenta AMSTAR, por dois técnicos independentes, no sentido de avaliar a qualidade das revisões selecionadas para este trabalho.

O manual de diretrizes metodológicas para elaboração de pareceres técnico-científicos do Ministério da Saúde foi usado como instrumento norteador na produção deste parecer.⁸

4.1 Evidências do uso de dabigatrana e rivoroxabana no tratamento de eventos trombóticos

Uma meta-análise de boa evidência clínica publicada em 2014 analisou ensaios clínicos controlados e randomizados que investigaram a eficácia e a segurança dos novos anticogulantes orais (rivaroxaban, apixaban, edoxaban, ou dabigatran) no tratamento e na prevenção do tromboembolismo venoso e da trombose venosa profunda. Foram selecionados 10 artigos que satisfizeram os critérios de inclusão, sendo três estudos que compararam a dabigatrana com varfarina, dois que compararam a rivaroxabana com varfarina, dois compararam apixaban com varfarina, um estudo comparou a edoxaban com varfarina e os outros usaram como comparação o placebo.¹²

Nesta meta-análise não houve diferença estatística em relação à eficácia, entre dabigatrana ou rivaroxabana quando comparados com varfarina, no tratamento ou na profilaxia dos tromboembolismos ou trombose venosa profunda, isso também foi verdade nos efeitos colaterais como hemorragia grave ou fatal, entretanto, as hemorragias menores pouco relevantes, como sangramento gengival, diminuíram com o uso de dabigatrana e rivaroxabana.¹²

Outra meta-análise publicada em novembro de 2014, avaliou a eficácia e segurança dos anticoagulantes orais (diretos DOAC; dabigatran, rivaroxaban, apixaban, Edoxaban) na terapia aguda e em longo prazo da trombose venosa profunda com foco em pacientes com embolia pulmonar, demonstra que tanto a dabigatrana como a rivaroxabana têm eficácia semelhante quando comprados com varfarina. Novos anticoagulantes orais foram associados com um risco menor de sangramento clinicamente relevante do que o tratamento padrão na população em geral, no entanto, esses resultados foram impulsionados pelos estudos com etexilate e apixabano do que em estudos com rivaroxabana e edoxaban.¹³

Um resultado interessante dessa meta-análise é que o uso de dabigatran na TEV ficou desfavorecido quando comparado com varfarina no ensaio REMEDY, particularmente em pacientes com embolia pulmonar(PE). Além disso, a tendência para uma eficácia mais pobre do dabigatrana contra varfarina durante o tratamento prolongado de TEV foi ainda sugerido pelo aumento numérico nas síndromes coronarianas agudas (SCA), estes dados sugerem que os pacientes com índice de PE que permanecem bem controlados durante o tratamento prolongado com varfarina geralmente não deve ser transferido para o dabigatrano, pois poderia resultar em um aumento do risco de tromboembolismo.¹³

Em outra meta-análise publicada em junho de 2014, revela que o uso de dabigatrana está associado a um risco significativamente aumentado de infarto do miocárdio.¹⁴

5-Conclusões

As evidências mostram que a dabigatrana e a rivaroxabana possuem a mesma eficácia da varfarina nos eventos trombóticos, e possuem ainda semelhanças nos efeitos colaterais como sangramento clinicamente relevante. Em relação aos sangramentos pouco relevantes, como sangramento gengival, esses novos anticoagulantes tem uma menor prevalência.

Todavia além da varfarina ser menos onerosa, este fármaco tem muito tempo de uso, assim todos os seus efeitos colaterais são bem conhecidos, e forma terapêutica de lidar com eles, também são bem difundidas, além disso, em caso de sangramentos graves existem antídotos disponíveis no mercado.

Quanto a esses novos anticoagulantes, sabe-se pouco em relação a suas reações adversas, como se observa em alguns estudos que sugerem que a dabigatrana tem menor eficácia em comparação com a varfarina no tratamento da TEV, além de causarem síndromes coronarianas agudas e infarto do miocárdio.

Em casos de sangramentos graves, que podem ocorrer com sua utilização, não existem antídotos validados que possa reverter o caso hemorrágico.

Sem dúvida esses novos anticoagulantes podem ser uma terapia promissora, mas, neste momento substituir a varfarina por eles, ainda é algo que as evidências clínicas não apóiam.

7-Recomendações

Pelo exposto, não recomendamos a incorporação dos medicamentos aqui abordados na RESME.

7-Referências

- 1- MICROMEDEX Healthcare Series. Drugdex. **Dabigatrina** Mechanism of Action / Pharmacology/Therapeutic Uses/Precautions/Contraindications/Drug Properties/Comparative Efficacy / Evaluation With Other [Internet]. Disponível em <http://www-micromedexsolutions.com>

com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidenceexpert.DoIntegratedSearch#. Acesso em 14/05/2015

- 2- ANVISA. Bulário eletrônico. Pradaxa Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3123802015&pIdAnexo=2562050. Acesso em 14/05/2015.
- 3- ANVISA. Bulário eletrônico. xarelto Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11301362014&pIdAnexo=2370899. Acesso em 14/05/2015.
- 4- Milio G, Siragusa S, Minà C, et al. Superficial venous thrombosis: prevalence of common genetic risk factors and their role on spreading to deep veins. Thromb Res 2008; 123:194.
- 5- Bundens WP, Bergan JJ, Halasz NA, et al. The superficial femoral vein. A potentially lethal misnomer. JAMA 1995; 274:1296.
- 6- Rezende SM, De Bastos M. Distúrbios tromboembólicos, In: Antônio Carlos Lopes Vicente Amato Neto. (Org.). Tratado de Clínica Médica. 2a ed. São Paulo: Roca, 2009, v. 2, p. 2044-2058.
- 7- Maffei FHA, Lastoria S, Yoshida WB, Rollo HA. Doenças vasculares periféricas. 3^a ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2002. vol. 2.
- 8- EKLOF, B. et al. Chronic venous disease. Mechanisms of Disease. N Engl J Med 355:488-98, 2006)
- 9- Gregory YH Lip, MD, FRCPE, FESC, FACC Russell D Hull, MBBS, MSc. Rationale and indications for indefinite anticoagulation in patients with venous thromboembolism. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. Acessado em 30.06 2015
- 10- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al; American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133(6 Suppl):381S-453S.
- 11- Rocha AT, Paiva EF, Bernardo WM. Atualização em tromboembolismo venoso: profilaxia em pacientes clínicos - Parte I. Rev Assoc Med Bras. 2009;55(3):249-50.
- 12- Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. Editor's Choice - efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2014 Nov;48(5):565-75
- 13- Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, Terleira-Fernández AI, Vargas-Castrillón E. Direct oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism, with a focus on patients with pulmonary embolism: na evidence-based review. Vasc Health Risk Manag. 2014 Nov 7;10:627-39
- 14- Douxfils J, Buckinx F, Mullier F, Minet V, Rabenda V, Reginster JY, Hainaut P, Bruyère O, Dogné JM. Dabigatran etexilate and risk of myocardial infarction,other cardiovascular events, major bleeding, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Heart Assoc. 2014 Jun 6;3(3)

8-Anexos

A-ESTRATÉGIA DE BUSCA

B-LISTA DE ESTUDOS EXCLUÍDOS

C-SISTEMATIZAÇÃO DE ESTUDOS SELECIONADOS

Conflito de interesse

A equipe de revisão técnica declara não ter nenhum conflito de interesse com relação ao medicamento aqui estudado.

Coordenação do trabalho: Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT).

Equipe de trabalho:

Fernando Augusto Leite de Oliveira; Helder Cássio de Oliveira; Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira; Luisa Daige Marques; Neyres Zínia Taveira de Jesus.

Revisão Técnica: Andrea Roledo; Helder Cássio de Oliveira.

Consultora técnica: Andrea Roledo.

Anexo A- Estratégia de busca – NOAS varfarina rivarbana dabigatran				
Data da busca	Descritores	Base	Nº de Estudos Encontrados	Nº de Estudos selecionados
17/06/2015	"Anticoagulants"[Mesh] Limites: meta-análise, 05 anos, free full text	Pubmed	62	0
17/06/2015	("Anticoagulants"[Mesh]) AND "Thromboembolism"[Mesh] Limites: meta-análise 05 anos Limites: meta-análise 05 anos, free full text	Pubmed	135 24	

Anexo B-Listas de excluidos dabigatran e rivaroxabana		
Estudo	Motivo	Base
Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Habacher W, Schmidt L, Semlitsch T. Self-management of oral anticoagulation. <i>Dtsch Arztbl Int.</i> 2014 Feb 7;111(6):83-91	Fora do tema : Gestão na anticoagulação	Pubmed
Castellucci LA, Le Gal G, Rodger MA, Carrier M. Major bleeding during secondary prevention of venous thromboembolism in patients who have completed anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. <i>J Thromb Haemost.</i> 2014;12(3):344-8	Fora do tema : Hemorragias na terapia de anticoagulação sem citar os anticoagulantes	Pubmed
Cundiff DK. Anticoagulants for cerebral venous thrombosis: harmful to patients? <i>Stroke.</i> 2014 Jan;45(1):298-304	Fora do tema : Anticoagulantes para trombose venosa cerebral	Pubmed
Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Wallentin L, Brueckmann M, Fraessdorf M, Yusuf S, Schulman S. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. <i>Circulation.</i> 2013 Nov 19;128(21):2325-32.	Fora do tema : Hemorragia com uso de dabigatran	Pubmed
Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, Rodger MA, Coyle D, Wells PS, Clifford T, Gandara E, Wells G, Carrier M. Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. <i>BMJ.</i> 2013 Aug 30;347:f5133	Tem outra meta-análise de 2014 que engloba os mesmo ecr	Pubmed
Bin Abdulhak AA, Khan AR, Tleyjeh IM, Spertus JA, Sanders SU, Steigerwalt KE, Garbati MA, Bahmaid RA, Wimmer AP. Safety and efficacy of interrupted dabigatran for peri-procedural anticoagulation in catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. <i>Europace.</i> 2013 Oct;15(10):1412-20	Fora do tema : Anticoagulação na ablação por cateter da fibrilação atrial	Pubmed
Hohnloser SH, Camm AJ. Safety and efficacy of dabigatran etexilate during catheter ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis of the literature. <i>Europace.</i> 2013 Oct;15(10):1407-11.	Fora do tema : Anticoagulação com dabigatran na ablação por cateter da fibrilação atrial	Pubmed
Steinberg BA, Hasselblad V, Atwater BD, Bahnsen TD, Washam JB, Alexander JH, Daubert JP, Piccini JP. Dabigatran for periprocedural anticoagulation following radiofrequency ablation for atrial fibrillation: a meta-analysis of observational studies. <i>J Interv Card Electrophysiol.</i> 2013 Sep;37(3):213-21.	Fora do tema : Anticoagulação na ablação por cateter da fibrilação atrial	Pubmed
Providência R, Albenque JP, Combes S, Bouzeman A, Casteigt B, Combes N, Narayanan K, Marijon E, Boveda S. Safety and efficacy of dabigatran versus warfarin in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. <i>Heart.</i> 2014 Feb;100(4):324-35	Fora do tema : Anticoagulação na ablação por cateter da fibrilação atrial	Pubmed
Roskell NS, Samuel M, Noack H, Monz BU. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonists: a systematic review of randomized and observational studies. <i>Europace.</i> 2013 Jun;15(6):787-97	Fora do tema : Sangramento na fibrilação atrial	Pubmed
Rengo G, Pagano G, Squizzato A, Moja L, Femminella GD, de Lucia C, Komici K, Parisi V, Savarese G, Ferrara N, Perrone-Filardi P, Leosco D. Oral anticoagulation therapy in heart failure patients in sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. <i>PLoS One.</i> 2013;8(1):e52952	Fora do tema : Anticoagulação na ICC	Pubmed
Lee M, Saver JL, Hong KS, Wu HC, Ovbiagele B. Risk-benefit profile of warfarin versus aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm: a meta-analysis. <i>Circ Heart Fail.</i> 2013 Mar;6(2):287-92	Fora do tema : Varfarina versus	Pubmed
Fox BD, Kahn SR, Langleben D, Eisenberg MJ, Shimony A. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants for treatment of acute venous thromboembolism: direct and adjusted indirect meta-analysis of randomised controlled trials. <i>BMJ.</i> 2012 Nov 13;345:e7498	Tem outra meta-análise de 2014 que engloba os mesmo ecr	Pubmed

Anexo C- Resumo de estudos selecionados- NOAS varfarina rivarbana dabigatran

Estudos	Objetivo do estudo	Desfechos utilizados	Comparadores	Resultados	Conclusões	Observações
Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. Editor's Choice - efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials	Meta-análise com o objetivo foi realizar uma avaliação da eficácia e segurança de novos anticoagulantes orais (NOAS) na gestão de tromboembolismo venoso (TEV).	1.Eficácia, relacionada à recorrência de TEV, incluindo PE fatal e sintomático e de TVP recorrente. 2.Segurança,- sangramento clinicamente relevante ou não 3.Morte	DOAC (novos anticoagulantes orais) com varfarina e placebo	Em comparação ao tratamento padrão os DOACS foram igualmente eficazes na prevenção da re recorrência de TEV sintomático (RR 0,89, 95% CI 0,75-1,05, p = 0,16) Não houve diferença em todas as causas de mortalidade entre os dois grupos de estudo 1.Eficácia semelhante e menor risco de sangramento leve do que a terapia padrão (varfarina) após TEV agudo.		
Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, Terleira-Fernández AI,Vargas-Castrillón E. Direct oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism, with a focus on patients with pulmonary embolism: na evidence-based review. Vasc Health Risk Manag	Meta-análise dos dados de eficácia e segurança disponíveis com anticoagulantes orais (DOAC); dabigatran, rivaroxaban, apixaban, Edoxaban) em ensaios clínicos testando esses novos compostos na terapia prolongada de TEV	Terapia aguda e prolongada de TEV e análise de pacientes com embolia pulmonar	DOAC (novos anticoagulantes orais) com varfarina e placebo	1.Eficácia semelhante e menor risco de sangramento leve do que a terapia padrão (varfarina) após TEV agudo. 2.Menor eficácia da dabigatran em relação a varfarina no tratamento da prolongado da TEV e aumento das síndrome coronarianas com uso de dabigatran tendo como comparador a varfarina 3.Maior sangramento dos DOAC em relação ao placebo em pacientes com embolia e trombose venosa	2.Estes dados podem sugerir que os pacientes com índice de PE que permanecem bem controlados durante o tratamento prolongado com varfarina geralmente não deve ser transferido para o dabigatran, como poderia potencialmente resultar em um aumento do risco de tromboembolismo 3. Os estudos com placebos eram heterogêneos	

Estudos	Objetivo do estudo	Desfechos utilizados	Comparadores	Resultados	Conclusões	Observações
Douxfils J, Buckinx F, Mullier F, Minet V, Rabenda V, Reginster JY, Hainaut P, Bruyère O, Dogné JM. Dabigatran etexilate and risk of myocardial infarction, other cardiovascular events, major bleeding, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.	Meta-análise foi avaliar o risco de MI, outros eventos cardiovasculares, hemorragia grave, e todas as causas de mortalidade	Infarto do miocárdio Eventos cardiovasculares Hemorragia grave, e todas as causas de mortalidade	Dabigatran	O uso de etexilato de dabigatran é associado a um risco significativamente aumentado de MI	O uso de etexilato de dabigatran é associado a um risco significativamente aumentado de MI	