



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA  
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MESTRADO PROFISSIONAL EM  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

**QUENIA CRISTINA DIAS MORAIS**

ANÁLISE DE DECISÃO MULTICRITÉRIO - MCDA- EM HOSPITAL TERCIÁRIO: PREVENÇÃO DE  
TROMBOSE VENOSA PROFUNDA EM CIRURGIAS ORTOPÉDICAS DE GRANDE PORTE

Rio de Janeiro

2017

QUENIA CRISTINA DIAS MORAIS

ANÁLISE DE DECISÃO MULTICRITÉRIO - MCDA- EM HOSPITAL TERCIÁRIO: PREVENÇÃO DE  
TROMBOSE VENOSA PROFUNDA EM CIRURGIAS ORTOPÉDICAS DE GRANDE PORTE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia, como requisito parcial a obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Orientadora: **Prof. Dra. Marisa da Silva Santos**

Co-orientador: **Prof. Dr. Carlos Bana e Costa**

Rio de Janeiro

2017

M827a Morais, Quenia Cristina Dias.

Análise de decisão multicritério -MCDA - em hospital terciário: prevenção de trombose venosa profunda em cirurgias ortopédicas de grande porte / Quenia Cristina Dias Morais. – Rio de Janeiro, 2017.

124 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde) Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. MCDA. 2. Análise de Decisão Multicritério. 3. Artroplastia Total de Joelho 4. Artroplastia Total de Quadril. I. Título.

CDU- 617.3

QUENIA CRISTINA DIAS MORAIS

**ANÁLISE DE DECISÃO MULTICRITÉRIO - MCDA- EM HOSPITAL TERCIÁRIO:  
PREVENÇÃO DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA EM CIRURGIAS ORTOPÉDICAS DE  
GRANDE PORTE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia, como requisito parcial a obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Aprovada em:

---

Bernardo Rangel Tura  
Doutor em Clínica Médica pela UFRJ

---

Márcia Ferreira Teixeira Pinto  
Doutora em Saúde Pública pela FIOCRUZ

---

Rosângela Caetano  
Doutora em Saúde Coletiva pelo IMS-UERJ

---

Helena Cramer Veiga Rey (suplente)  
Doutora em Cardiologia pela UFRJ

---

Luciene Fontes Schluckebier (suplente)  
Doutora em Oncologia pelo INCA

## DEDICATÓRIA

---

Dedico esse trabalho ao meu esposo Eduardo, meu grande amor, amigo e incentivador e aos meus pais Jaime e Irani que nunca mediram esforços para me conduzir ao longo da vida e pelo amor, presença, carinho e compreensão durante a construção desse trabalho.

## AGRADECIMENTOS

---

Agradeço a Deus “Não tenho palavras para agradecer sua bondade, dia após dia me cercas com fidelidade, nunca me deixes esquecer que tudo o que tenho, tudo o que sou, e o que vier a ser vem de Ti, Senhor! ”

Ao meu amado esposo pela cumplicidade, paciência e amor com que sempre me acolheu me incentivando a prosseguir. Essa vitória também é sua!

Aos meus pais pelo carinho, zelo e amor incondicional. Vocês são meu grande exemplo de humildade e integridade.

À minha orientadora Prof.<sup>a</sup> Marisa Santos pelo apoio, encorajamento, disponibilidade, confiança e oportunidade ímpar de aprendizado numa área do conhecimento nova e desafiadora para mim.

Ao meu co-orientador Prof. Carlos Bana pela enriquecedora oportunidade de aprendizado.

À Prof.<sup>a</sup> Teresa Rodrigues pela paciência e disponibilidade, fundamentais na trajetória final.

Às amigas Grasi e Cris que acompanharam de perto essa trajetória, pelo carinho e palavras de encorajamento.

À todos os professores do INC, pela dedicação, carinho e pelo conhecimento transmitido.

Aos profissionais do INTO pelo empenho e dedicação na atenção ao paciente ortopédico e pela disponibilidade em contribuir na realização desse trabalho.

À toda turma pelo convívio nessa trajetória de construção do conhecimento.

À todos os amigos e familiares que sempre torceram por mim, de coração: muito obrigada!

*“Precisamos perseguir nossos mais belos sonhos. Desistir é uma palavra que tem que ser eliminada do dicionário de quem sonha e deseja conquistar. Não se esqueça de que você vai falhar 100% das vezes em que não tentar, vai perder 100% das vezes em que não procurar, vai estacionar 100% das vezes em que não ousar caminhar”.*

Augusto Cury

## RESUMO

---

A artroplastia total de joelho e artroplastia total de quadril são cirurgias ortopédicas de grande porte que apresentam risco de complicações cirúrgicas e clínicas, das quais a mais prevalente é a trombose venosa profunda. Sem a realização de profilaxia, estudos estimam que a incidência de trombose venosa profunda varia entre 40 e 60%. O uso de anticoagulantes é recomendado por diretrizes internacionais para evitar essa complicação. Existem no mercado diversos anticoagulantes orais e injetáveis, na prática o uso pode variar entre as instituições e de acordo com a preferência do médico. A Enoxaparina é o anticoagulante mais usado no Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia. Comparada a ela, os anticoagulantes orais podem oferecer maior conforto, com eficácia semelhante ou superior, porém, com mais risco de sangramento, caracterizando um cenário que envolve incertezas e riscos, implicando na necessidade de fazer escolhas em situações onde múltiplos grupos podem sofrer os impactos dessa decisão em longo prazo. Os decisores quando chegam a uma resolução racional sem suporte, tendem a usar abordagens heurísticas ou intuitivas para tomar a decisão mais simples e, no processo, informações importantes podem ser ignoradas. Nesse contexto, ao considerar múltiplos critérios, simultaneamente, além das incertezas associadas a cada escolha com gerenciamento da discordância entre os decisores, o processo se torna mais transparente e robusto. A Análise de Decisão Multicritérios - MCDA é um conjunto de métodos, e nessa perspectiva, foi discutida a escolha do anticoagulante de maior valor na preferência dos decisores. Esse estudo teve como objetivo primário desenvolver uma estrutura conceitual (*Framework*) de MCDA com o método MACBETH para avaliar dois anticoagulantes, Rivaroxabana e Enoxaparina e testar em um contexto hospitalar de prevenção de trombose venosa profunda no pós-operatório de artroplastia de joelho e quadril. Os critérios e as alternativas foram selecionados em entrevista com as partes interessadas. O desempenho foi estimado por revisão rápida da literatura e metanálise dos ensaios clínicos. O modelo, incluindo os pesos, foi elaborado em uma conferência de decisão, onde ocorreu o julgamento qualitativo das preferências de forma consensual. Foi realizada análise de sensibilidade e robustez após a conferência de decisão. Rivaroxabana foi o anticoagulante de maior valor para o cenário de profilaxia da TVP, e os critérios de maior importância na opinião dos decisores foram: “Morte por qualquer causa”, “Sangramento clinicamente importante” e “Prevenção de trombose venosa profunda proximal”. O Custo total do tratamento não interferiu nos resultados do modelo. O uso bem-sucedido do método MACBETH, com a realização de uma conferência de decisores em um hospital terciário, valida o seu uso como uma ferramenta de suporte à gestão auxiliando na tomada de decisões transparentes, robustas e defensáveis diante dos mais diferentes problemas complexos que o cenário hospitalar enfrenta.

Palavras chave: MCDA, Análise de decisão multicritérios, avaliação de tecnologias em saúde, técnicas de apoio à decisão, MACBETH, artroplastia total de joelho, artroplastia total de quadril.

## ABSTRACT

---

Total knee replacement and total hip replacement are large orthopedic surgeries that present a risk of surgical and clinical complications, of which the most prevalent is deep vein thrombosis. Without prophylaxis, the incidence of deep venous thrombosis varies between 40 and 60%. The use of anticoagulants is recommended by international guidelines to avoid this complication. There are several oral and injectable anticoagulants on the market, in practice the use may vary between institutions and according to the preference of the physician. Enoxaparin is the most commonly used anticoagulant in the National Institute of Traumatology and Orthopedics. Compared with it, oral anticoagulants can offer greater comfort, with similar or superior efficacy, but with a higher risk of bleeding, characterizing a scenario that involves uncertainties and risks, implying the need to make choices in situations where multiple groups can suffer the impacts long-term decision. Decision makers, when arriving at a rational resolution without support, tend to use heuristic or intuitive approaches to make the decision simpler, and in the process, important information can be ignored. In this context, when considering multiple criteria, simultaneously, in addition to the uncertainties associated with each choice with management of discordance between decision makers, the process becomes more transparent and robust. The Multiple Criteria Decision Analysis - MCDA is a set of methods, in this perspective, the choice of the highest value anticoagulant in the decision makers' preference was discussed. This study aimed to develop a conceptual framework with the MACBETH method in a hospital context of prevention of deep vein thrombosis in the postoperative period of knee and hip arthroplasty. The criteria and alternatives were selected in an interview with stakeholders. Performance was estimated by rapid literature review and meta-analysis of clinical trials. The model, including the weights, was elaborated in a decision conference, where the qualitative judgment of the preferences occurred in a consensual way. Sensitivity and robustness analysis was performed after the conference. Rivaroxaban was the most valuable anticoagulant for the prophylaxis scenario of DVT, and the most important criteria in the decision makers' opinion were: "Death from any cause", "Clinically important bleeding" and "Prevention of proximal deep vein thrombosis." The total cost of treatment did not interfere with the results of the model. The successful use of the MACBETH method, with a conference of decision-makers in a tertiary hospital, validates its use as a tool to support management by helping to make transparent, robust and defensible decisions in the face of the most complex scenario facing hospitals.

Key words: MCDA, Multicriteria decision analysis, health technology assessment, decision support techniques, MACBETH, total knee arthroplasty, total hip arthroplasty.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

---

### QUADROS

Quadro 1 – Estimativa dos custos.....	52
---------------------------------------	----

### GRÁFICOS

Gráfico 1 – Distribuição funcional dos participantes.....	55
---	----

### FIGURAS

Figura 1 – Fases do processo MACBETH de apoio à decisão multicritério.....	42
Figura 2 – Fluxograma de seleção dos estudos.....	49
Figura 3 – Conferência de Decisão.....	53
Figura 4 – Conferência de Decisão.....	53
Figura 5 – Árvore MACBETH para avaliação da profilaxia de trombose venosa profunda no pós-operatório das cirurgias ortopédicas de grande porte.....	58
Figura 6 – Tecnologias avaliadas no modelo.....	58
Figura 7 – Interface de inclusão dos níveis de desempenho do critério “Sangramento clinicamente importante” .....	62
Figura 8 – Metanálise do desfecho TVP Proximal .....	65
Figura 9 – Metanálise do desfecho TVP Distal .....	66
Figura 10 – Metanálise do desfecho Morte por qualquer causa .....	66
Figura 11 – Metanálise do desfecho Morte durante o seguimento .....	66
Figura 12. Metanálise do desfecho Embolia Pulmonar Não Fatal .....	66
Figura 13. Metanálise do desfecho Sangramento clinicamente importante .....	67
Figura 14. Metanálise do desfecho Sangramento clinicamente importante ATJ .....	68
Figura 15. Metanálise do desfecho Sangramento clinicamente importante ATQ .....	68
Figura 16. Interface de julgamentos qualitativos referentes ao critério “Prevenção de	

TVP Proximal”.....	70
Figura 17. Escala MACBETH de pontuação e gráfico de função linear do critério “Prevenção de TVP Proximal” .....	72
Figura 18. Julgamento no critério “Prevenção de TVP Proximal” .....	73
Figura 19. Julgamento no critério “Prevenção de TVP Proximal” .....	73
Figura 20. Análise dos Julgamentos no critério.....	73
Figura 21. Análise dos Julgamentos no critério.....	73
Figura 22. Referências de ponderação nos critérios.....	74
Figura 23. Ordenação dos critérios.....	75
Figura 24. Ponderação dos critérios.....	77
Figura 25. Referências de ponderação.....	77
Figura 26. Escala de Ponderação de Pesos MACBETH.....	78
Figura 27. Árvore de Valores com os pesos sobre os nós.....	79
Figura 28. Tabela de Pontuação Global.....	81
Figura 29. Termômetro Global.....	81
Figura 30. Perfil de diferenças de pontuações.....	82
Figura 31. Perfil de diferenças de pontuações ponderadas.....	83
Figura 32. Gráfico XY (Custo X Profilaxia).....	84
Figura 33. Análise de Sensibilidade no critério “Prevenção de TVP Proximal” .....	85
Figura 34. Análise de Sensibilidade no critério “Prevenção de TVP Distal” .....	85
Figura 35. Análise de Sensibilidade no critério “Sangramento clinicamente importante” ...	86
Figura 36. Análise de Sensibilidade no critério “Existência de reversor” .....	87
Figura 37. Análise de Robustez do modelo sem a informação cardinal .....	88
Figura 38. Análise de Robustez do modelo sem a informação global MACBETH.....	89
Figura 39. Análise de Robustez do modelo sem o critério custo.....	89
Figura 40. Termômetro global do modelo sem o critério custo .....	90

Figura 41. Tabela de pontuação global do modelo sem o critério custo.....	90
Figura 42. Análise de Robustez explorando imprecisão no critério “Trombocitopenia” .....	91

## LISTA DE TABELAS

---

Tabela 1 - Custo Hospitalar no SUS por Tromboembolismo Venoso. Valor total em Reais por ano de processamento segundo região.....	30
Tabela 2 - Mortalidade Hospitalar no SUS. Taxa de Mortalidade por Tromboembolismo Venoso por ano de processamento segundo região .....	30
Tabela 3 - Modelos e métodos de MCDA .....	38
Tabela 4 - Estratégia de busca utilizada para identificação dos estudos .....	48
Tabela 5 - Critérios e descrição dos atributos da árvore .....	60
Tabela 6 - Desempenho das opções segundo os critérios .....	69

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

---

AACP	<i>American College of Chest Physicians</i>
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
AMSTAR	<i>Assessing the methodological Quality of Systematic Reviews</i>
CAE	Centro de Atenção Especializada
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
MACBETH	<i>Measuring Attractiveness by a Categorical Based Evaluation Technique</i>
MCDA	Análise de Decisão Multicritério
MMII	Membros inferiores
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
QALY	Anos de Vida ajustados pela Qualidade
RS	Revisão Sistemática
RR	Risco Relativo
RRR	Redução Relativa de Risco
RA	Risco Absoluto
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TEV	Tromboembolismo venoso
TIH	Trombocitopenia Induzida pela Heparina

## GLOSSÁRIO

---

**Alternativas:** conjunto de opções (tecnologias em saúde) conflitantes e concorrentes possíveis em que os participantes farão a escolha

**Análise de Decisão Multicritério (MCDA):** conjunto de métodos e abordagens que tem o propósito de auxiliar as tomadas de decisões complexas que exigem a análise simultânea de diversos critérios, explicitando a importância relativa a cada critério sob a perspectiva individual do avaliador ou de um grupo de avaliadores.

**Árvore de valor:** ilustração da decomposição hierárquica do contexto avaliado na análise de decisão multicritério em foco de decisão, critérios, atributos e alternativas.

**Atributos:** parâmetros relacionados a um critério expressam a forma como são mensurados, através dos quais as alternativas têm seus desempenhos avaliados.

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC):** comissão brasileira com objetivo assessorar o Ministério da Saúde nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde pelo SUS, bem como na constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

**Crítérios:** fatores relevantes para a tomada de decisão, são eixos independentes de avaliação. As alternativas podem ter seus desempenhos mensurados por meio de critérios e atributos.

**Duplex Scan:** é um exame não invasivo, indolor, derivado da ultrassonografia, também conhecido como “*Doppler*”, amplamente utilizado na avaliação dos vasos sanguíneos e suas patologias, apresenta alto grau de confiabilidade.

**Gráfico de Floresta (*Forest Plot*):** consiste na representação gráfica dos resultados de uma metanálise.

**Framework:** enquadramento ou estrutura conceitual.

**Flebografia ou Venografia:** é um procedimento diagnóstico no qual um raio-x das veias dos membros inferiores é realizado após a injeção de contraste venoso, feito usualmente numa veia do pé.

**Heurística:** uso de regras simplistas em decisões complexas que podem levar a erros sistemáticos ou vieses cognitivos.

**Método de MCDA:** tipo de abordagem do modelo de MCDA, o qual define como é o processo da análise de decisão multicritério, ou seja, quais são e como são conduzidas as etapas da análise.

**Modelo de MCDA:** estrutura de modelagem matemática da análise de decisão multicritério, pela qual os julgamentos pessoais do avaliador ou de um grupo de avaliadores são extraídos.

**Peso:** valor numérico atribuído ao critério e ao atributo, o qual representa a relevância destes na tomada de decisão.

**Stakeholders:** indivíduo (s) que tem interesse na decisão a ser tomada, por estar envolvido de forma direta ou indireta pelas suas consequências.

**Swing-Weighting:** técnica para alocação de pesos balanceados.

**Trade off:** situação em que há um conflito de escolha. Na perspectiva do MCDA, o avaliador opta por um critério ou atributo de preferência, fazendo-se necessário abrir mão de possíveis benefícios atrelados ao critério ou atributo conflitante.

**Trombocitopenia Induzida pela Heparina (TIH):** reação adversa ao uso das heparinas e apresenta-se como uma redução na contagem de plaquetas e em formas graves trombose evolui com trombose e risco de óbito.

**Valor global ou pontuação global:** valor numérico sumário gerado para cada alternativa por meio da análise de decisão multicritério, o qual representa o julgamento pessoal dos avaliadores.

## SUMÁRIO

---

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	19
<b>2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	22
2.1. O que é tromboembolismo venoso?.....	22
2.2. Dados Epidemiológicos .....	23
2.3. Fatores de Risco .....	24
2.4. Profilaxia Medicamentosa .....	24
2.4.1. Profilaxia com Antagonistas da vitamina K .....	26
2.4.2. Profilaxia com heparina não fracionada (HNF) .....	26
2.4.3. Trombocitopenia induzida pela heparina .....	27
2.4.4. Risco de TVP em cirurgias ortopédicas .....	28
2.4.5. Impacto do tromboembolismo venoso para o SUS .....	29
2.4.6. Profilaxia com Drogas Anticoagulantes Orais (DOAC) .....	30
2.5. Tecnologias Avaliadas.....	32
2.5.1. Rivaroxabana.....	32
2.5.2. Heparina de Baixo Peso Molecular – Enoxaparina .....	34
2.6. Avaliação baseada em Valor .....	35
2.7. Análise de Decisão Multicritérios – MCDA .....	36
2.8. Fases do processo de construção multicritério .....	39
2.9. O Método MACBETH .....	42
2.10. Elementos do processo de tomada de decisão .....	46
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	47
3.1. Geral.....	47
3.2. Específicos .....	47
<b>4. MÉTODO</b> .....	48
4.1. Fontes de Informação e Estratégia de Busca .....	48
4.2. Seleção dos estudos e extração dos dados .....	50
4.3. Análise dos dados .....	50
4.4. Seleção dos participantes: .....	51
4.5. Custos .....	51
4.6. M-MACBETH.....	52
4.7. Conferência de Decisão .....	52
<b>5. RESULTADOS</b> .....	56
5.1. Construção da Estrutura de Decisão .....	56
5.2. Desenvolvimento do modelo multicritério de avaliação .....	69

5.2.1.	Pontuação.....	70
5.2.2.	Ponderação dos critérios .....	73
5.3.	Recomendações do modelo MACBETH.....	79
5.3.1.	Análise dos Resultados .....	80
5.3.2.	Análise de Sensibilidade .....	84
5.3.3.	Análise de Robustez.....	87
<b>6.</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>92</b>
<b>7.</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>98</b>
<b>8.</b>	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>100</b>
	<b>APÊNDICES</b> .....	<b>107</b>
	<b>ANEXOS</b> .....	<b>118</b>

## 1. INTRODUÇÃO

As cirurgias ortopédicas são em geral, procedimentos de alta complexidade, que podem envolver complicações clínicas cardiológicas, respiratórias, hemorrágicas, trombose venosa profunda (TVP), embolia pulmonar, entre outras, durante e após o procedimento. O risco é variável conforme a condição clínica de cada paciente (1,2).

É observada uma maior letalidade dos pacientes na primeira semana do pós-operatório. As mortes nas primeiras horas geralmente estão relacionadas ao ato cirúrgico em si, já os óbitos da primeira semana são relacionados às complicações clínicas decorrentes da intervenção, sendo as mais importantes - pneumonias, infarto, e embolia pulmonar (1,2).

Os procedimentos cirúrgicos considerados de alto risco são aqueles em que se espera um risco de complicações graves superior a 5%; os de risco intermediário, de 1% a 5%; e os de baixo risco, menor de 1%. As cirurgias ortopédicas usualmente são consideradas de risco intermediário, com exceção das artroplastias, revisões de artroplastias de joelho e quadril; e vertebroplastias que são consideradas de alto risco, devido a sua complexidade, e especialmente entre pacientes idosos, dadas suas fragilidades (2).

Pacientes submetidos a grandes cirurgias ortopédicas tais como, artroplastias totais do quadril (ATQ) ou joelho (ATJ), procedimentos que consistem na reconstituição da articulação pela substituição por prótese, tem um risco particularmente elevado de TVP, como complicação pós-operatória (1).

Diretrizes internacionais recomendam o uso de anticoagulantes para evitar essas complicações, desde que não haja contraindicações. A utilização da heparina de baixo peso molecular (HBPM), heparina não fracionada (HNF) e varfarina têm sido recomendadas como profilaxia convencional (3).

Contudo, algumas limitações desses anticoagulantes, incluindo i) nas heparinas, a necessidade de injeção subcutânea; ii) o risco de trombocitopenia pelo uso das heparinas; iii) interações medicamentosas e alimentares, no caso dos anticoagulantes antagonistas da vitamina K e iv) a necessidade de controle laboratorial pelo uso da varfarina, estimularam o desenvolvimento de novos anticoagulantes que apresentassem eficácia similar e menor risco de eventos adversos (4).

Sendo assim, nos últimos anos alguns anticoagulantes foram testados para a profilaxia da TVP em cirurgias ortopédicas. Entre eles, a Rivaroxabana, a Dabigatrana, a Apixabana e o Fondaparinux (4).

Existe grande volume de estudos disponíveis quanto à eficácia e segurança desses fármacos no cenário ortopédico, quando comparados com a profilaxia convencional. Diante de uma demanda em crescimento de solicitação dessas novas tecnologias, e dos custos crescentes que delas advém, torna-se fundamental priorizar as que apresentam os melhores critérios para ter seu uso difundido.

Nos membros inferiores a TVP é classificada, segundo sua localização, em proximal e distal. A proximal inclui TVP de veia íliaca, femoral ou localizada acima da região poplíteia e é sintomática; a TVP distal é geralmente assintomática e fica abaixo da veia poplíteia, confinada à panturrilha (3).

Diretrizes e estudos estimam que as taxas de TVP distal nos pacientes submetidos às cirurgias ortopédicas de grande porte, sem tromboprofilaxia variam de 40 a 60% (5,6). São bem estabelecidos os benefícios alcançados com a introdução da tromboprofilaxia, no período pós-operatório e estendida após a alta hospitalar, estudos tem demonstrado que o uso de anticoagulantes reduz o risco de TVP em pacientes internados com mobilidade reduzida (5,6,7).

Neste contexto, o estudo foi desenvolvido no Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO), diretamente vinculado ao Ministério da Saúde, centro de referência no tratamento de doenças do aparelho locomotor e traumas ortopédicos de média e alta complexidade.

Este estudo justifica-se pela necessidade de se identificar os critérios mais importantes na preferência dos decisores em relação à profilaxia de TVP nas artroplastias total de joelho (ATJ) e artroplastias total de quadril (ATQ), através da construção de um modelo (*framework*/estrutura conceitual) de análise de decisão multicritérios (MCDA) em hospital terciário, utilizando no contexto dos anticoagulantes orais, a Rivaroxabana, comparada a Enoxaparina, já consagrada para a profilaxia e tratamento da TVP. A escolha do melhor medicamento para o paciente e para o SUS poderá contribuir na diminuição da incidência de uma condição com potencial impacto em complicações e custo, além de

favorecer de forma pioneira a implantação do método de análise multicritérios como ferramenta de suporte à gestão nos processos do INTO.

## 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1. O que é tromboembolismo venoso?

O tromboembolismo venoso (TEV) representa a complicação sistêmica mais comum nas artroplastias. É uma doença grave de alta incidência, sendo a maior causa de morte nos três primeiros meses após a cirurgia, respondendo por mais de 50% da mortalidade pós-operatória. Quando não diagnosticado precocemente e tratado adequadamente pode evoluir para duas manifestações distintas: a trombose venosa profunda (TVP), objeto deste estudo, e sua complicação clínica mais grave, a embolia pulmonar ou tromboembolismo pulmonar (TEP) (3, 8, 9).

A TVP é a obstrução das veias profundas devido à formação de trombos em seu interior. Os trombos são coágulos, compostos por plaquetas, fibrina e hemácias que podem se fixar localmente ou se propagar na direção do fluxo de sangue; quando se rompem liberam fragmentos, os êmbolos, que podem se dirigir para outras partes do corpo. Quando o êmbolo migra para os pulmões ocorre a obstrução da artéria pulmonar ou de seus ramos, levando ao quadro de tromboembolismo pulmonar. Em grande parte das vezes, a trombose venosa se desenvolve nos membros inferiores, na área de drenagem entre os músculos profundos e por isso é denominada trombose venosa profunda. O local mais frequente de formação desses trombos é nas veias das panturrilhas (90%) e em menor proporção nas grandes veias ilíacas e femorais (5%) (3,8,10).

A clássica tríade de *Virchow*, descrita em 1856 pelo patologista alemão Rudolf Virchow (1821-1902), aponta a estase venosa, lesão endotelial e hipercoagulabilidade como os fatores envolvidos, isoladamente ou em conjunto, na trombogênese. Eles podem exercer diferentes graus de influência, atuando isoladamente ou em associação, e se relacionam também aos principais fatores de risco conhecidos (11).

Os sinais e sintomas de TVP, independente de sua localização são: dor à palpação que ocorre habitualmente na panturrilha após a dorsiflexão do pé (sinal de *Homans*), dor à compressão da panturrilha pelo esfigmomanômetro (sinal de *Lowenberg*), edema unilateral (devido à estase venosa); calor local; e eritema (3,8,10).

## 2.2 Dados Epidemiológicos

O TEV é a principal causa de óbito hospitalar evitável no mundo. Nos Estados Unidos, em 2010, foram estimados 900.000 casos anuais de tromboembolismo (9). A incidência anual da TVP e embolia pulmonar são elevadas, variando nas proporções de 44 e 145 para cada 100.000 pacientes para TVP e 20 e 65 para cada 100.000 pacientes para embolia pulmonar (12,13).

O estudo ENDORSE (*Epidemiologic International Day of the Evaluation of Patients at Risk for Venous Thromboembolism in the Acute Hospital Care Setting*) maior estudo transversal, multicêntrico, sobre TEV já realizado no mundo, avaliou dados sobre sua prevalência e comparou o risco de TEV, em 68.183 pacientes hospitalizados por causas clínicas com idade acima de 40 anos e em pacientes cirúrgicos acima de 18 anos, e revelou que 52% dos pacientes apresentavam risco de TEV. Dentre os pacientes clínicos (n=37.356) 42% estavam sob risco aumentado de TEV e dentre os pacientes cirúrgicos (n= 30.827), 64% foi o percentual de pacientes em risco para TEV (14). Esse estudo determinou ainda a proporção de pacientes de alto risco que receberam profilaxia efetiva, conforme as recomendações da diretriz do *American College of Chest Physicians (ACCP)* (6).

Os dados desse estudo mostram que globalmente uma grande proporção de pacientes hospitalizados está em alto risco de desenvolver TEV. O estudo incluiu 32 países, dentre eles o Brasil, onde demonstrou que 56% dos pacientes clínicos e cirúrgicos hospitalizados no Brasil têm maiores riscos de desenvolver TEV. Os resultados apresentados apontaram também que o percentual de pacientes que receberam tratamento adequado foi de 46% para os pacientes cirúrgicos e de 59% para os pacientes hospitalizados por causas clínicas (14).

Estima-se no Brasil uma incidência de 6 casos de TEV para cada 10.000 habitantes ao ano, a partir de casos de TVP confirmados clinicamente e por exames de flebografia e *duplex scan* (12).

Foi realizado um grande estudo sobre incidência de TEV num hospital geral Sueco que fez análise em autópsias em um período de 30 anos (1957-1987) e relatou uma incidência de 34 a 35% de TEV (15).

### 2.3 Fatores de Risco

A definição clínica dos pacientes em risco de TEV pode ser mais simples do que identificar TVP e embolia pulmonar (EP) assintomáticas em pacientes internados devido a outras doenças, haja vista que são necessários testes diagnósticos secundários. Os episódios de TEV podem ser desencadeados por situações de risco, por doenças associadas ou ainda não estar relacionado com nenhuma dessas condições (TEV idiopático) (16,17).

A cirurgia, com tempo de duração superior a 30 minutos, parece ser o ponto de corte para definição de risco tromboembólico, e cirurgias realizadas sob anestesia geral aumentam o risco trombótico em duas vezes quando comparado à anestesia epidural e espinal (17).

Para efeitos didáticos, os fatores associados à trombose podem ser classificados como (16):

- a) Genéticos: Fator V de Leiden, deficiência de Proteína C, deficiência de antitrombina, traço falciforme, mutação do gene da protrombina G20210A, deficiência de proteína S, hiperhomocisteinemia, aumento do fator VIII, aumento do fibrinogênio;
- b) Adquiridos: Idade, neoplasia maligna, obesidade, insuficiência renal crônica, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência venosa crônica dos membros inferiores;
- c) Transitórios: Gravidez, contraceptivos orais, terapia hormonal, hospitalização prolongada, traumas, cirurgias, imobilização, puerpério

### 2.4 Profilaxia Medicamentosa

Diante do potencial de gravidade e das complicações relacionadas ao TEV, sua profilaxia é de grande importância, e tem por função diminuir a incidência de TVP e prevenir a ocorrência de morte por embolia pulmonar. A profilaxia baseia-se em métodos físicos tais como, o uso de meias elásticas compressivas, compressão pneumática intermitente, ou métodos farmacológicos com o uso de medicamentos anticoagulantes, indispensáveis na prevenção de eventos tromboembólicos arteriais e venosos (5,10).

Apesar da variedade e disponibilidade desses métodos, estudos têm demonstrado que a profilaxia apropriada não tem sido oferecida a um grande número de pacientes em alto risco para TVP. (14,18). Entretanto, a despeito de todos os métodos profiláticos existentes, vale destacar que o estímulo à mobilidade e a deambulação precoce continua a ser um componente fundamental na prevenção da TVP.

Sem a realização de profilaxia a incidência de TVP Distal em até duas semanas após a cirurgia varia entre 40-60%, índices confirmados através de flebografia, considerada o padrão-ouro no diagnóstico da TVP (5).

A realização da profilaxia tem se mostrado altamente eficaz na redução dos riscos. Os resultados de uma metanálise de ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais com 44.844 pacientes submetidos à ATJ ou artroplastia total ou parcial de quadril, demonstraram que em pacientes que receberam profilaxia adequada, as taxas de TVP sintomática antes da alta hospitalar foram de 1,09% e 0,53% respectivamente (19).

Uma revisão sistemática comparou a tromboprofilaxia estendida com o uso de anticoagulantes num período entre 5 a 7 semanas, com a tromboprofilaxia de curta duração num período de 7 a 14 dias e placebo em pacientes submetidos à ATJ ou ATQ, e demonstrou que a profilaxia estendida para prevenir TEV deve ser considerada nesse grupo de pacientes, embora o benefício deva ser pesado contra o risco aumentado de pequenas hemorragias (20).

Os modelos de avaliação de risco tromboembólico e a adequação da profilaxia em função de um escore de risco têm sido alvo de discussão. Ainda não existe um consenso sobre o melhor método para avaliar e estratificar o risco, contudo para pacientes cirúrgicos, o escore de Caprini (21) é um dos modelos mais utilizados e classifica os pacientes através de pontuação quanto ao risco em: muito baixo (0-2 pontos), baixo (3-4 pontos), moderado (5-6 pontos) e alto (> 6 pontos).

Diretrizes e estudos baseados em evidências informam que a profilaxia medicamentosa deve ser idealmente instituída durante a hospitalização, antes ou logo após a cirurgia (5,6,7,22). Em nosso cenário de estudo, as cirurgias ortopédicas de grande porte, a recomendação é a realização de profilaxia estendida para 28-35 dias nas ATQ e 15 dias nas ATJ (6,23).

#### 2.4.1. Profilaxia com Antagonistas da vitamina K

O uso da terapia anticoagulante com os antagonistas da vitamina K (AVK) (varfarina e acenocumarol) ocorre há mais de 50 anos, e eles se mantiveram por muito tempo como os únicos anticoagulantes orais disponíveis para profilaxia e tratamento da TVP (4,24).

O mecanismo de ação da varfarina consiste na inibição da síntese de fatores de coagulação dependentes de vitamina K. A diminuição da atividade dos fatores plasmáticos é proporcional à dose de varfarina administrada. É útil para prevenir o desenvolvimento de novos trombos e da extensão do coágulo como também prevenir complicações tromboembólicas secundárias que muitas vezes são fatais. É completamente absorvida por via oral e seu pico plasmático ocorre entre 1 e 9 horas após a ingestão (3,4).

Os AVK podem ser iniciados no período pré-operatório, no momento da cirurgia, ou no pós-operatório. Apresentam como desvantagens: possuir janela terapêutica estreita, variabilidade na resposta à dose entre os pacientes; estão sujeitos a interações medicamentosas e alimentares; necessita de controle laboratorial para ajuste da dose. Para a manutenção de um nível terapêutico de anticoagulação é importante que ocorra também o estabelecimento de boa comunicação com o paciente (4,20).

No cenário ortopédico, a varfarina é pouco usada para profilaxia de TVP, principalmente devido a sua inconstância terapêutica e necessidade de monitorização ambulatorial. Quando utilizada, a varfarina depende do controle da atividade da protrombina através da medida da INR (razão normalizada internacional) (3,4).

#### 2.4.2. Profilaxia com heparina não fracionada (HNF)

Anos mais tarde, depois dos AVK, surgiram as heparinas não fracionadas e durante muito tempo foram os únicos anticoagulantes parenterais disponíveis em uso clínico. A heparina é um polissacarídeo extraído da mucosa intestinal do porco, com peso molecular que varia entre 3.000 a 30.000 daltons, é metabolizada pelo fígado e excretada pelos rins, é ativadora da enzima sanguínea antitrombina III (AT-III), formando por meio dessa associação, o complexo heparina – AT-III, que inibe a formação do trombo bloqueando o fator Xa e, em menor extensão os fatores IX, XI e XII, bloqueando suas ações e impedindo o *feedback* para a formação dos fatores V e VIII. A trombina e o fator Xa são os mais sensíveis à inibição da HNF (3,24).

A HNF pode ser usada em doses baixas ou “minidoses” que correspondem à administração subcutânea usualmente na dose de 5.000 a 7500 UI, constituindo esquema profilático. Na profilaxia de TVP, a HNF é administrada duas horas antes da cirurgia e de 8 a 12 horas no pós-operatório (de 2 a 3 vezes ao dia) (3, 24, 25).

#### 2.4.3. Trombocitopenia induzida pela heparina

Dentre os eventos adversos relacionados com o uso da heparina, o mais temido é a Trombocitopenia induzida pela heparina (TIH), complicação que geralmente começa entre 5 a 10 dias após o início do uso da heparina, sendo definida quando a contagem de plaquetas diminui mais de 50%. A Trombocitopenia pode ser afetada por variáveis como a dose, duração do tratamento, perfil de pacientes, tipo e origem de heparina administrada, sendo mais comum a ocorrência com a HNF, de origem bovina (26).

A TIH é classificada em dois tipos: tipo I e tipo II. A TIH tipo I é classificada como benigna e pode ocorrer entre 10% a 30% dos pacientes em uso de heparina, tendo início dos sintomas dois dias após sua administração. A contagem de plaquetas normaliza de forma espontânea após a suspensão do medicamento, e não é associada com aumento de risco trombótico. A TIH tipo II se refere a uma reação imunomediada, potencialmente fatal, iniciada nos dias cinco a 14 subsequentes ao início da profilaxia e leva a um estado hipercoagulável com formação de trombo paradoxal, sendo, portanto, essencial a realização de anticoagulação alternativa para reduzir o risco de complicações tromboembólicas potenciais, tais como: TVP, embolia pulmonar, infarto agudo do miocárdio, trombo do seio cerebral, acidente vascular cerebral, trombose da veia adrenal, gangrena de membros e isquemia aguda do membro que podem ser observadas em 30-75% dos casos; sua frequência é maior em mulheres, em pacientes submetidos a cirurgias de grande porte e em grandes traumas (26, 27).

Nos pacientes ortopédicos em uso de heparina subcutânea profilática, a incidência de TIH é de aproximadamente 5% com HNF e de 0,2 a 0,7% com heparina de baixo peso molecular (HBPM). A monitorização da contagem de plaquetas deve ser feita apenas para os pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas, vasculares e cardíacas recebendo profilaxia com HNF durante uma a duas semanas, em que o risco de TIH é superior a 1% (26, 27, 28, 29).

Um estudo recente sugeriu que taxas mais altas de TVP não aumentam o risco de trombocitopenia induzida pela heparina e que a vigilância para TIH em pacientes com profilaxia de TVP pode ter baixo rendimento (30), isso reforça que preocupações com TIH não devem limitar a implementação de protocolos para profilaxia de TVP.

Existem outras complicações relacionadas ao uso prolongado da heparina não fracionada como a osteoporose e a alopecia. Apesar das limitações apresentadas, a HNF foi muito utilizada nos últimos anos e sua indicação é bem estabelecida na prevenção e tratamento de fenômenos tromboembólicos (3,24).

#### 2.4.4. Risco de TVP em cirurgias ortopédicas

Nas cirurgias de ATJ e ATQ, alguns fatores relacionados à técnica, e ao período pós-operatório, estão associados ao desenvolvimento de TVP. A manipulação e o posicionamento do membro durante a cirurgia, o uso do torniquete gerando o garroteamento do membro, além do edema localizado e a mobilidade reduzida, levam a redução substancial do fluxo venoso nos membros inferiores contribuindo para a estase venosa (31,32).

Como resultado do posicionamento e da manipulação do membro inferior na mesa cirúrgica, pode ocorrer a lesão endotelial. Nesses pacientes os padrões de hemodinâmica venosa e coagulabilidade são alterados; a hipercoagulabilidade pode resultar do trauma associado à cirurgia, ativando os fatores trombogênicos que apresentarão tropismo por áreas de lesão vascular e estase venosa. A hemorragia associada ao procedimento também pode reduzir os níveis de antitrombina III, inibindo o sistema fibrinolítico, permitindo a formação e o crescimento do trombo, em vasos da perna, coxa e panturrilha (9,11,32,33).

A maioria dos eventos tromboembólicos ocorre após a alta hospitalar, e são devidos a TVP distal, que na maioria das vezes é assintomática. Existe um risco de progressão da TVP distal para segmentos proximais em 10 a 20% dos pacientes, o que reforça que mesmo os casos de TVP assintomática requerem atenção clínica. Contudo, os riscos de complicações decorrentes da TVP proximal são maiores (5,6,7).

Aproximadamente 80% a 90% das tromboembolias ocorrem no membro operado. No pós-operatório dessas cirurgias o fluxo venoso é temporariamente reduzido para até seis dias na ATJ e para mais de seis semanas após a ATQ. Conseqüentemente, a tromboprofilaxia estendida após a alta deve ser considerada (3,9,31,32).

#### 2.4.5. Impacto do tromboembolismo venoso para o SUS

A principal condição que leva a uma cirurgia de ATJ e de ATQ é a degeneração da cartilagem articular que ocorre na osteoartrite de joelho e quadril. (31).

A falha na prevenção da trombose após essas cirurgias tem reflexos nos custos para o sistema de saúde, acarretando a realização de exames diagnósticos, uso de medicamentos anticoagulantes, aumentando o tempo de internação e o número de óbitos em decorrência de complicações e traz ainda ônus pelo absenteísmo dos pacientes em idade produtiva. A TVP pode levar ao adiamento da alta hospitalar por aproximadamente cinco dias. É também a maior causa de readmissão hospitalar após ATJ e ATQ (31,32,33).

Após a alta hospitalar, os pacientes devem permanecer em uso de anticoagulantes, por período variável dependendo do procedimento realizado, isso sem levar em conta as complicações que podem aumentar esse período. São duas as consequências tardias que podem surgir em decorrência do TEV: i) a síndrome da insuficiência venosa crônica (também chamada síndrome pós-trombótica - SPT), uma complicação tardia caracterizada por edema crônico do membro afetado, perda da função valvular venosa, descoloração cutânea e ulceração, e ii) a hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTC). A SPT acomete de 2 a 10% dos pacientes que tiveram TEV e pode se desenvolver em até 10 anos após o início da doença. Quanto a HPTC, que consiste na persistência de trombos nas artérias pulmonares, até 4% dos pacientes com TEV podem desenvolver essa complicação nos primeiros dois anos a contar da ocorrência do evento inicial. Essas complicações têm impacto na redução da qualidade de vida e na elevação dos custos para o SUS (3,17,18,23).

Existem poucos dados sobre a carga econômica global da TEV, mas sabe-se que o ônus produzido mundialmente é grande para os sistemas de saúde, uma vez que os custos da doença não se restringem ao tratamento. Botteman et al. construíram um modelo para avaliar a relação custo-eficácia da profilaxia da TVP na ATQ nos Estados Unidos. O custo do diagnóstico e tratamento da TVP foi estimado em US\$ 4.159. A análise apontou, ainda que os custos adicionais das complicações em longo prazo, em pacientes submetidos à ATQ, foram de US\$ 3.069 por paciente (34,35).

De acordo com o levantamento descrito os custos com a doença é bastante significativo. No Brasil, dados do SUS apontam que entre janeiro de 2011 e janeiro de 2015,

foram gastos R\$102.878.022,05 com internações por tromboembolismo venoso, e a taxa de mortalidade no país pela doença foi de 2,38%, conforme tabela 1 e 2 respectivamente (36).

Tabela 1: Custo Hospitalar no SUS por Tromboembolismo Venoso. Valor total em Reais por ano de processamento segundo região

REGIÃO	2011	2012	2013	2014	2015	TOTAL
<b>TOTAL</b>	23.397.469,03	24.427.045,42	26.198.582,87	26.287.975,29	2.566.949,44	102.878.022,05
<b>Sudeste</b>	11.780.027,96	12.429.197,59	13.517.677,22	13.539.204,37	1.326.561,61	52.592.668,75
<b>Sul</b>	5.284.315,35	5.451.313,51	5.701.355,64	5.845.143,82	470.025,24	22.752.153,56
<b>Nordeste</b>	4.270.531,01	4.426.565,94	4.961.377,30	4.888.140,55	628.463,08	19.175.077,88
<b>Norte</b>	1.504.564,16	1.537.230,60	1.423.548,46	1.333.293,00	103.663,49	5.902.299,71
<b>Centro-Oeste</b>	558.030,55	582.737,78	594.570,25	682.193,55	38.236,02	2.455.768,15

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Tabela 2: Mortalidade Hospitalar no SUS por Tromboembolismo Venoso por ano de processamento segundo Região (por 100 mil habitantes)

REGIÃO	2011	2012	2013	2014	2015	TOTAL
<b>TOTAL</b>	2,45	2,37	2,29	2,43	2,12	2,38
<b>Sudeste</b>	2,30	2,27	2,15	2,22	2,07	2,23
<b>Sul</b>	1,70	1,93	2,04	1,82	0,77	1,85
<b>Nordeste</b>	4,31	3,48	3,19	3,91	4,14	3,71
<b>Norte</b>	3,59	3,28	3,11	4,73	1,47	3,65
<b>Centro-Oeste</b>	2,27	2,13	2,12	2,32	2,97	2,23

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Essas informações confirmam os desdobramentos dessa doença com repercussão no nível socioeconômico e que, principalmente por ser evitável, é fundamental que a prevenção seja prioridade, refletindo em redução de custos para o sistema e ganho de qualidade de vida dos pacientes a partir da minimização dos riscos de complicações.

#### 2.4.6. Profilaxia com Drogas Anticoagulantes Orais (DOAC)

Durante muitos anos a terapia com anticoagulantes foi restrita ao uso dos antagonistas da vitamina K e das heparinas. Frente algumas restrições quanto ao uso desses medicamentos, foram concentrados esforços no sentido de desenvolver uma nova geração de anticoagulantes orais. Atualmente existem anticoagulantes orais com vários estudos

publicados, testados e aprovados no Brasil, dentre eles a Dabigatrana, a Apixabana e a Rivaroxabana (4,24).

O Etxilato de Dabigatrana é um pró- fármaco rapidamente convertido para dabigatrana após administração oral usado na dose profilática de 220 mg, e comercializado no Brasil sob o nome de marca Pradaxa® (Boehringer Ingelheim), um inibidor direto, reversível da trombina livre, da trombina ligada à fibrina e da agregação plaquetária induzida por trombina (37). Seu início de ação ocorre 2 horas após sua administração e sua meia-vida é de 12-17 horas. Apresenta 80% de sua excreção por via renal e seu uso é, portanto, contraindicado para pacientes com *clearance* de creatinina inferior a 30 ml/min. Em nosso meio, existe a recomendação de ajuste da dose em pacientes com disfunção renal moderada e total contraindicação na disfunção renal grave. Sua biodisponibilidade é de 3-7% da dose ingerida. Causa dispepsia em 5-10% dos casos, e seu uso concomitante com inibidores da bomba de prótons reduz sua absorção em 20-30% (24,37,38).

Outro anticoagulante oral, a Apixabana (Eliquis®, Bristol-Myers Squibb e Pfizer) é um antagonista do fator X ativado (Xa), com dose profilática de 5 mg. Seu início de ação ocorre 3 h após sua administração. A biodisponibilidade do medicamento é de 50% e não se correlaciona com a alimentação. Não apresenta efeito dispéptico significativo, nem redução de sua absorção com uso concomitante de inibidores de bomba de prótons. Apresenta pequena interação medicamentosa com drogas metabolizadas via citocromo CYP3A4. A excreção renal é de aproximadamente 27% e sua meia-vida é de 12h (37,38).

As principais vantagens desses fármacos consistem na administração oral e não necessitar de monitoramento rotineiro da coagulação isso pode significar comodidade para os pacientes. Esta vantagem é questionada uma vez que não existem exames validados ou antagonistas para reversão da anticoagulação. A ausência de exame de controle pode ser considerada uma fraqueza ao invés de vantagem.

Além disso, a abordagem das drogas anticoagulantes orais de antagonizar diretamente um único alvo na cascata de coagulação é bastante diferente do mecanismo de ação dos AVK, onde a síntese hepática de várias proteínas de coagulação é alterada (4,37).

Dentre os medicamentos anticoagulantes orais apresentados acima, existe também a Rivaroxabana, que apresenta considerável utilização no cenário ortopédico, com evidências

que embasam seu uso na profilaxia da TVP pós ATJ e ATQ, sendo escolhida para avaliação neste trabalho e melhor descrita a seguir.

## 2.5. Tecnologias Avaliadas

### 2.5.1. Rivaroxabana

A Rivaroxabana (Xarelto®, Bayer) é um anticoagulante oral, antagonista altamente seletivo do fator Xa. Seu mecanismo de ação consiste em inibir o fator Xa interrompendo as vias intrínsecas e extrínsecas da cascata de coagulação, e conseqüente formação e desenvolvimento da trombina. Não apresenta ação sobre as plaquetas, atinge níveis plasmáticos em 2 a 4 horas com meia-vida de 4 a 9 horas em pacientes jovens, variando de 11 a 13 horas em idosos. Tem 80% de biodisponibilidade, que aumenta quando ingerida com alimentos, apresenta interação medicamentosa com drogas metabolizadas via citocromo CYP3A4, tais como cetoconazol, ritonavir, claritromicina e eritromicina, não tem interferência com a dieta e 66% do medicamento é eliminado pelos rins (24,37). A Rivaroxabana ainda não foi incorporada no SUS.

A monitorização da atividade sérica da Rivaroxabana, não pode ser feita com precisão com os testes de coagulação disponíveis atualmente, haja vista que os testes convencionais não apresentam uma correlação linear com a sua atividade anticoagulante, pois são calibrados para a mensuração da atividade das heparinas de baixo peso molecular (39).

Foi avaliada sua eficácia e segurança na dose de 10 mg como profilaxia de TEV no pós operatório de ATJ e ATQ, em quatro ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, *double dummy*, multicêntricos, fase III denominados RECORD (*Regulation of Coagulation in Orthopedic surgery to prevent Deep vein thrombosis and pulmonar embolism*), em que foi comparada com Enoxaparina nas doses de 40 mg uma vez ao dia ou 30 mg duas vezes ao dia. Todos os ensaios apresentaram randomização adequada, realizada por meio de central telefônica e manutenção do sigilo de alocação, os desfechos foram avaliados por comitês de adjudicação cegos e independentes (40, 41, 42, 43).

Os estudos RECORD 1 e 2 avaliaram a trombotprofilaxia pós ATQ e os estudos RECORD 3 e 4 avaliaram a trombotprofilaxia pós ATJ. O objetivo dos estudos RECORD 1, 3 e 4 foi em primeiro lugar demonstrar se a Rivaroxabana era não inferior a Enoxaparina numa análise

por protocolo e então determinar a superioridade da Rivaroxabana em relação à Enoxaparina numa análise por intenção de tratar modificada. O estudo RECORD 2 (41) teve como objetivo, determinar se a profilaxia estendida, por 5 semanas, com Rivaroxabana seria melhor que a profilaxia de curta duração, 2 semanas, com Enoxaparina avaliada na análise por intenção de tratar modificada. Em nenhum dos estudos foi permitido o uso concomitante de compressor pneumático intermitente (CPI).

Quanto aos desfechos de segurança, os estudos avaliaram a incidência de sangramento clinicamente importante durante o tratamento, que compreendeu a avaliação da ocorrência de sangramento depois da primeira dose até dois dias depois da última dose do medicamento.

Ainda não existe na literatura um consenso sobre qual seria o melhor sítio de ação na cascata de coagulação, se na fase inicial, na fase de propagação ou na fase final da mesma. O Fator X ativado (Xa) é um caminho comum de ativação das vias intrínseca e extrínseca da cascata de coagulação, um sítio de amplificação gerador de moléculas de trombina. A inibição do fator X faz parte da fase de propagação, pesquisadores defendem que essa fase é um alvo estratégico para ação anticoagulante, haja vista que faz a interseção das vias da cascata e as doses necessárias para exercer essa ação também seriam menores (24,44).

O sangramento clinicamente importante é o evento adverso mais relevante para os anticoagulantes. Um ponto importante de discussão é a necessidade de um antídoto para bloquear o sangramento clinicamente importante. Recentemente foram realizados dois ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, paralelos (ANEXXA-A e ANEXXA-R) (45). O primeiro para avaliar a capacidade do Andexanet, um agente específico desenvolvido para neutralizar a ação dos inibidores diretos do fator Xa, revertendo a anticoagulação com Apixabana (Annexa-A) ou Rivaroxabana (Annexa-R) e outro para avaliar sua segurança em pacientes idosos saudáveis. Os resultados do estudo Anexxa - R apontam, entre os pacientes que fizeram uso de Rivaroxabana, uma redução de 92% da atividade do anti-fator Xa (desfecho primário) entre os participantes que receberam andexanet em bolus quando comparado com os participantes que receberam placebo. O estudo apresenta algumas limitações metodológicas, a amostra foi reduzida e o tempo de seguimento curto para avaliação de desfechos de segurança. Encontra-se em andamento o estudo ANNEXA-4 fase

IIIb que avaliará a eficácia e a segurança do andexanet em pacientes com hemorragia grave associada ao uso de inibidor de fator Xa.

### 2.5.2. Heparina de Baixo Peso Molecular – Enoxaparina

A HBPM é composta por fragmentos de HNF com peso médio de 5000 daltons. Ela se liga a AT-III resultando em menor atividade do fator IIa e age, principalmente, bloqueando o fator Xa. Sua administração é subcutânea, geralmente em única aplicação diária, sem necessidade de monitorização laboratorial para efeito terapêutico. As vantagens apontadas para as HBPM consistem em esquema mais fácil de administração, ausência da necessidade de monitoramento laboratorial, menor risco de sangramento e maior biodisponibilidade. Sua administração é muito similar à da HNF no que se refere à via e ao intervalo entre as doses. O ajuste de doses por meio do monitoramento do tempo parcial de tromboplastina ativada (TTPA) é menos importante porque as HBPM causam menor hipocoagulabilidade (3,24,25).

Entre as HBPM comercializadas no Brasil temos: a dalteparina sódica, a nadroparina cálcica, a bemiparina sódica (HBPM de 2ª geração, nova no mercado) e a Enoxaparina sódica, sendo esta a mais utilizada. Dentre as limitações de uso da Enoxaparina estão: inadequada neutralização pelo seu antídoto, o sulfato de protamina, e o custo (24,25).

O sulfato de protamina reverte totalmente a ação do fator anti-IIa e frações anti-Xa da HNF, contudo em relação à Enoxaparina, sua reversão é parcial quanto a ação anti-Xa. Como ainda não existe um agente alternativo para sua reversão completa, o sulfato de protamina é geralmente recomendado como agente de escolha pelas diretrizes (46).

O uso profilático da Enoxaparina difere entre as regiões do mundo; na América do Norte é comumente usada na dose de 30mg duas vezes ao dia de 12-24h no pós-operatório; na Europa, a Enoxaparina é usada na dose de 40 mg uma vez ao dia com início 12h antes da cirurgia. Devido à sua segurança e eficácia, a Enoxaparina é utilizada hoje como comparador *gold standard* para o desenvolvimento de novas drogas anticoagulantes (25,40).

No INTO, o uso da Enoxaparina para prevenção da TVP no pós-operatório é amplamente difundido entre os ortopedistas, dado seu perfil de eficácia e segurança demonstrado nos estudos e sedimentado na prática clínica, inclusive pela comodidade posológica.

## 2.6. Avaliação baseada em Valor

Conhecer o valor das intervenções em saúde é importante para a tomada de decisão nos mais diferentes cenários (investimento, autorização, reembolso, alocação de recursos e prescrição). Valor pode ser entendido a partir de uma perspectiva econômica, como valor bruto; aquilo que os indivíduos estão dispostos a pagar para adquirir cuidados em saúde (47), entretanto, este conceito tem sido ampliado e utilizado nos sistemas de saúde, por diferentes decisores e contextos, por exemplo: os pagadores podem se embasar em análises de custo efetividade para subsidiar decisões de cobertura de tecnologias; sociedades de especialistas podem usar estruturas de valor (*frameworks*) para desenhar a conduta clínica apropriada ou apoiar a tomada de decisão compartilhada com o paciente (47,48). A ATS baseada em valor leva em conta os custos e benefícios completos das intervenções, de acordo com o contexto, com a perspectiva e com os elementos de valor adicionais, onde outras dimensões de benefícios são incorporadas.

Nos últimos anos, o uso das avaliações econômicas, especialmente a análise de custo efetividade (ACE) e análise de custo utilidade (ACU), tem sido amplamente utilizado para avaliação de benefício e sobre decisões de incorporação de novas tecnologias em saúde (48,49). Nesse contexto, o uso do QALY (49) (anos de vida ajustados pela qualidade) tem sido preferido, como medida para mensurar benefícios em saúde em muitos países. Entretanto, as avaliações econômicas (ACE e ACU) apresentam algumas limitações tais como: a incapacidade de capturar critérios adicionais além dos relacionados ao custo e a efetividade das intervenções, ou seja, outras fontes de valor que apresentem impacto para o paciente, como valor social e equidade, por exemplo. Além disso, o QALY apresenta dependência de ferramentas genéricas de avaliação de qualidade de vida que podem não refletir as experiências dos pacientes de maneira adequada; o QALY tem o mesmo valor social, ou seja, é imparcial, cego para condições de saúde e características pessoais dos pacientes, incluindo idade, sexo, gravidade da doença, entre outros, ignorando preocupações de equidade por conta dos tomadores de decisão. Diante do exposto, observa-se que na prática alguns valores importantes não são contemplados pelas avaliações econômicas (48,49,50).

Nesse sentido as árvores de valor - estruturas que contém os principais fatores (valores, critérios, objetivos, questões-chave que constituem a base de uma avaliação), ampliam a visão geral do problema, compreendendo aspectos críticos de avaliação para os decisores, isto é, buscam incorporar outras dimensões para além do impacto econômico e benefício clínico das tecnologias em saúde, tais como gravidade da doença, equidade, produtividade, “valor da esperança”, aderência, dentre outros acrescida da visão e preferência dos decisores. As árvores de valor proporcionam a identificação dos critérios, e permitem decompor o objetivo de uma avaliação em subobjetivos, organizando-os em uma hierarquia (47,50).

Diante das limitações apresentadas, tem sido encorajado o uso da avaliação baseada em valor (*value based assessment*) seguindo a proposta da Análise de Decisão Multicritério (MCDA), por meio da construção de estruturas avaliadas em contexto específico de decisão, com o objetivo de promover melhor entendimento do problema, auxiliar a informar e conduzir às melhores práticas por meio de uma linguagem comum e oferecer suporte a um processo deliberativo e transparente, envolvendo grupos de indivíduos, contemplando suas diferenças quanto às opiniões e valores e trazendo a oportunidade de correlacionar melhor outros critérios que também devem compor uma avaliação de tecnologia em saúde. Esse processo pode aumentar a legitimidade da tomada de decisão e enriquecer a discussão (50,51,52).

## 2.7. Análise de Decisão Multicritérios – MCDA

No Brasil, o Sistema Único de Saúde, SUS, é um grande incorporador de tecnologias. Os gestores em saúde são os responsáveis por essas decisões e sofrem pressões para que novas tecnologias sejam oferecidas à população. Grande parte dessa pressão não encontra embasamento científico, nem tem conhecimento da viabilidade financeira, bem como das consequências do uso dessas tecnologias para sua incorporação. Diante desse cenário, a decisão deve acontecer de forma transparente, baseada em informações robustas e critérios predefinidos que norteiem o processo.

Devido à presença de incertezas e imprecisão do crescente volume de informações, associada à diversidade de opções e aos impactos que elas podem causar a múltiplos grupos

de pessoas, as decisões em saúde se tornam cada vez mais complexas e consistem em fazer escolhas que dependem de uma análise direcionada a diversos aspectos que requerem conhecimentos multidisciplinares.

As tecnologias em saúde são incorporadas com objetivo de maximizar a saúde da população em geral, reduzir as iniquidades de grupos desfavorecidos ou vulneráveis e também para salvar vidas, o que se torna um desafio permanente, perante as restrições orçamentárias (52). Para tomar essas decisões os gestores diante de várias alternativas tendem a usar abordagens heurísticas ou intuitivas. Heurística é um processo de simplificação mental, que pode levar a distorções na tomada de decisão, onde informações importantes podem ser ignoradas, o julgamento intuitivo é a forma de decisão menos precisa e mais sujeita a erros (51).

Diante disso várias abordagens foram desenvolvidas para dar suporte à tomada de decisão como, a saúde baseada em evidências e as avaliações de custo efetividade, por exemplo. Entretanto, essas abordagens não apresentam potencial de incluir todos os critérios relevantes dentro de um cenário de decisão, além de não os considerar de forma simultânea (51,52).

Para atender uma abordagem diferenciada na resolução de problemas complexos, surgiram na década de 1970 os primeiros métodos multicritérios de apoio à decisão ou *Multiple Criteria Decision Analysis* (MCDA), também conhecido pelos termos “*Multi-criteria decision making*” (Tomada de decisão multicritérios – MCDM) ou “*Multi-attribute decision analysis*” (Análise de decisão multiatributos – MADA) (53). MCDA é uma ferramenta, usada para descrever um conjunto de técnicas formais (quantitativas e qualitativas), para auxiliar indivíduos, grupos de decisores ou *stakeholders*, atores envolvidos em um processo interativo, a tomar decisões acerca de um problema complexo, avaliando e elencando alternativas para solucioná-lo através da análise de todos os critérios relevantes a fim de explorar as melhores decisões (52,53,54).

É possível encontrar na literatura uma diversidade de métodos de MCDA para diferentes tipos de decisão, onde podem variar o tempo disponível para análise, além da quantidade e natureza dos dados. Em linhas gerais a análise multicritério é dividida em três grandes modelos, a saber: **modelo de mensuração de valor** (do inglês, *Value Measurement Model*) que se caracterizam por apresentar, ao final da análise valores globais para cada

alternativa, permitindo a comparação entre elas, onde a alternativa preferida será aquela que apresentar maior valor global. Os métodos de MCDA por mensuração de valor diferem entre si pelas formas como são realizados os cálculos para estimar o valor global das alternativas. Existem também os **modelos por outranking** baseados no conceito de dominância estabelecido por comparações pareadas entre as opções e por fim, o **modelo por níveis de referência, aspiração ou meta** (do inglês, *reference-level model ou satisficing and aspiration levels*) baseado no alcance de níveis satisfatórios de desempenho das opções em função dos atributos (53,55).

Tabela 3: Modelos e métodos de MCDA

Modelos de MCDA		
Modelo de Mensuração de Valor	Modelo por <i>Outranking</i>	Modelo por níveis de referência, aspiração ou meta
<b>Métodos de MCDA</b>		
<b>MACBETH</b> – Medindo a atratividade por uma técnica de avaliação baseada em categorias	<b>ELECTRE</b> – <i>Elimination and Choice Expressing Reality</i>	<b>TOPSIS</b> – <i>Technique for Order Preference by Similarity to Ideal Solution</i>
<b>AHP</b> – Análise hierárquica de processos	<b>PROMETHEE</b> – <i>Preference Ranking Organization Method for Enrichment Evaluation</i>	<b>PROGRAMAÇÃO DE METAS</b> – <i>Goal programming</i>
<b>MAUT</b> – Teoria de utilidade multi-atributo	<b>QUALIFEX</b> – <i>Qualitative Flexible Multiple Criteria Method</i>	<b>DEA</b> – <i>Data Envelopment Analysis</i>
<b>MAVT</b> – Teoria de valor multi-atributo	<b>ORESTE</b> – <i>Organization, Rangement Et Synthese De Donnes Relationnelles</i>	
<b>PBMA</b> – Análise de Agregação Aditiva		

Fonte: Adaptado de Mühlbacher (2015)

Ao longo dos anos, as decisões de incorporação de tecnologias em saúde têm sido fundamentadas com base em avaliações econômicas, como a análise de custo efetividade (ACE) (50) e a análise de custo utilidade (ACU) (49) que possibilitam comparar tecnologias quanto a custos e benefícios em saúde, e seus resultados através da Razão de Custo Efetividade Incremental (ICER – *Incremental cost-effectiveness ratio*) expressos em custo incremental por anos de vida ajustados pela qualidade (QALY – *Quality-adjusted life Years*). Essas análises têm alcançado grande expressão no cenário de tomada de decisão. Os critérios eficácia e custo-efetividade aparecem com grande destaque nas decisões de incorporação de tecnologias em saúde. Nesse sentido, a análise multicritérios busca capturar

fontes de valor que não são sistematicamente adotadas nas avaliações de tecnologias em saúde (50,52,53).

É através da decomposição de um problema de decisão em categorias, critérios, e atributos, que a análise multicritérios trata o processo de tomada de decisão de forma transparente, analisando de forma detalhada e simultânea todas as alternativas e suas consequências, tornando a decisão mais explícita, objetiva, transparente e reprodutível (51,54,56).

Na área de saúde, a análise multicritérios tem sido usada para decisões nas quais é necessário identificar prioridades na incorporação de tecnologias, incluindo *trade-off* entre vantagens e riscos das tecnologias avaliadas, nas decisões de financiamento, investimento, reembolso, regulação e na decisão compartilhada entre pacientes e médicos quanto à avaliação e seleção de terapias (48,52,53).

A resolução de um problema complexo envolve a procura da melhor solução por meio de uma abordagem que favoreça uma ampla compreensão do problema, de forma a assegurar que todos os aspectos sejam considerados, e avançar para a recomendação final fazendo escolhas fundamentadas (56).

A abordagem da análise multicritérios tem surgido como uma alternativa às avaliações econômicas, com base em uma perspectiva mais abrangente, holística para avaliação de valor (50).

## 2.8. Fases do processo de construção multicritério

As etapas do processo decisório segundo o método MACBETH (57) são divididas em quatro fases: **análise do contexto, estruturação dos elementos de avaliação, desenvolvimento do modelo multicritério de avaliação e análise de sensibilidade e elaboração de recomendações** (Figura 1).

Nas fases de análise do contexto e estruturação ocorre a definição do problema de decisão, com levantamento de um conjunto de critérios relevantes dentro do contexto, consensualmente aceitos pelos decisores e avaliação do desempenho das opções. Nessa fase busca-se o entendimento do problema e de todo o contexto onde este está inserido. É fundamental que essa etapa seja bem explorada a fim de não comprometer as etapas seguintes. Ao estruturar o problema, é importante conhecer as alternativas, os objetivos a

serem alcançados, a influência do ambiente externo, as condições de incerteza e os valores dos agentes de decisão (58).

Na fase de desenvolvimento e construção do modelo, os critérios são definidos e avaliados quanto aos seus desempenhos em cada opção. Em seguida ocorrem: **a pontuação das opções** que corresponde a atribuição de pontos ou valores aos seus desempenhos, numa escala em cada critério, é importante também para padronizar a forma com que as opções são valoradas, uma vez que cada critério é mensurado de maneira distinta; **a ponderação dos critérios** cujo objetivo é tornar explícita contribuição de cada critério ao valor global da alternativa por meio da alocação de pesos; e **a agregação dos resultados**, onde os valores e as preferências são modelados, produzindo um valor global que levará a recomendação final (53, 58). O foco da avaliação deve ser claro a fim de possibilitar que os atores julguem os valores apresentados no modelo segundo as suas preferências.

Os aspectos principais de qualquer método de MCDA são: a) as alternativas ou opções a serem comparadas; b) os critérios, fatores relevantes na tomada de decisão, contra os quais as alternativas serão avaliadas; c) as pontuações que refletem o valor do desempenho esperado das alternativas sobre os critérios; d) os pesos que medem a importância relativa de cada critério quando em comparação com os outros. (53)

Os critérios são todos os fatores relevantes na tomada de decisão e podem ter caráter quantitativo ou qualitativo e sua natureza pode ser bastante heterogênea. Ao construir (ou definir) os critérios devem-se levar em conta propriedades essenciais como:

- **Exaustividade**, considerando todos os aspectos relevantes na tomada de decisão;
- **Não redundância**, atentando para não considerar o mesmo aspecto mais de uma vez;
- **Coerência** através da seleção de um conjunto de critérios essenciais, bem definidos de forma que não afete a consistência das decisões, e conferindo maior transparência no processo de decisão;
- **Fácil entendimento e mensuração**;
- **Independência preferencial**, isto é, as preferências entre as alternativas num dado critério não devem ser influenciadas pelos demais critérios considerados

na análise, assim como as comparações feitas entre dois critérios pelos decisores devem ser independentes dos demais critérios (51,54,58).

E, por fim, a última fase é a de elaboração de recomendações e realização das análises de sensibilidade e robustez para validação do modelo e dos resultados obtidos. Uma vez construído o modelo nas etapas anteriores, com base nos resultados são elaboradas recomendações que possibilitam de forma contínua e estruturada a geração de planos de ação, e da análise de sensibilidade e robustez para explorar os resultados do modelo à luz de vários tipos de incertezas (55, 57).

A tomada de decisão pode ser definida de forma simples, como um esforço para resolver questões conflituosas onde se busca não uma solução ótima, mas sim uma solução ideal, que seja adequada às necessidades, expectativas e perspectivas dos *stakeholders*. Esse processo é envolvido por níveis variados de incertezas ou imprecisões das informações. Existem diversas fontes de incerteza que podem interferir nos resultados do modelo, que, portanto, não podem ser vistos como uma decisão final. Considera-se boa prática em MCDA a realização de análises de robustez para que as incertezas sejam exploradas, avaliando a confiança na opção escolhida. (58,59,60,61).

Dentre os tipos de incerteza que podem interferir nas recomendações do modelo, destacam-se: **incertezas de parâmetros** que dizem respeito aos erros de mensuração das medidas de desempenho das opções e incapacidade dos *stakeholders* de fornecer pesos ou pontuações precisas; **heterogeneidade** relacionada a divergência de opiniões entre os *stakeholders* nos julgamentos; qualidade da evidência e **incertezas estruturais** que dizem respeito a desacordos sobre o método de ponderação ou sobre a árvore de valores, ou seja, incertezas sobre o modelo propriamente dito (58, 60).

Torna-se importante concentrar esforços na estruturação do problema bem como na coleta e análise dos dados, para diminuir as incertezas, embora estas não possam ser completamente eliminadas.

A figura 1 apresenta uma ilustração das diferentes fases do processo de MACBETH (57) de apoio multicritério à decisão, que se trata de uma estrutura genérica e, portanto, pode ser aplicada também a outros métodos de MCDA.

Figura 1: Fases do processo MACBETH de apoio multicritério à decisão



Fonte: Bana e Costa (2013)

Para gerenciar problemas complexos, todas as análises multicritérios necessitam do julgamento pessoal, levando em conta valores, prioridades e preferências dos decisores, elas diferem, no entanto, em como combinam os dados. Não é objetivo de nenhuma técnica de MCDA tomar a decisão automática, e sim ampliar o entendimento do contexto em questão, de modo que os decisores, auxiliados pelo método, sejam capazes de tomar a decisão mais consistente de acordo com as suas necessidades (51, 55, 58).

O papel dos diferentes métodos de MCDA é lidar com as dificuldades que os decisores têm em trabalhar com grande volume de informações de forma consistente. Cada método de MCDA apresenta uma técnica específica de pontuação e ponderação de critérios (55, 62).

## 2.9. O Método MACBETH

MACBETH é um método de suporte à decisão, e permite avaliar diversas opções levando em conta múltiplos critérios. Foi elaborado para ser usado por um consultor (facilitador ou analista de decisão) e combina elementos técnicos da análise multicritério com aspectos sociais de conferências de decisão (*decision conferencing*) (63). Trata-se de abordagem construtivista, onde se propõe a busca pela solução que melhor se enquadre com o contexto e as necessidades dos decisores, com base em seus valores, expectativas e perspectivas. O método MACBETH, associa interatividade e base científica para suporte a tomada de decisão (62,63).

Distingue-se de outros métodos multicritérios por basear a ponderação dos critérios e a avaliação das opções em julgamentos qualitativos sobre diferenças de atratividade. Dadas duas opções (ou níveis de performance, desempenho ou impacto), com a primeira melhor do que a segunda, a diferença de atratividade entre elas é muito fraca, fraca, moderada, forte, muito forte ou extrema? (63).

Entre os aspectos relevantes na escolha do método MACBETH, é possível citar o fato de que sua abordagem requer apenas julgamentos qualitativos; por apresentar sólida base teórica (64) e aplicações no mundo real e em ATS (65). Ademais, o método possui diversas experiências bem-sucedidas no Brasil em diversas áreas do conhecimento, tais como: na agricultura, educação e ensino, esportes, manufatura, meio ambiente, entre outras (63).

A diferença do MACBETH em relação aos outros métodos de análise multicritério consiste na ponderação dos critérios e avaliação das opções com base apenas em julgamentos qualitativos sobre diferenças de atratividade ou valor (63), sendo medida através de uma técnica de avaliação baseada em categorias. Existem sete categorias de diferença de atratividade entre as opções e são classificadas como: nula, muito fraca, fraca, moderada, forte, muito forte ou extrema. A origem do nome MACBETH decorre do uso destas categorias semânticas de diferença de atratividade: *“Measuring Attractiveness by a Categorical Based Evaluation Technique”* – medir a atratividade por uma técnica de avaliação baseada em categorias. É avaliada a diferença de atratividade de cada uma das opções em cada critério. (59,62). Ademais, o método MACBETH segue o paradigma científico construtivista segundo o qual ocorre aprendizagem constante em todas as etapas contexto decisório num processo interativo contando com a presença de um facilitador.

O método conta com o suporte de uma ferramenta, um programa de computador criado por Bana e Costa, Vansnick, De Corte, o M-MACBETH<sup>®</sup> (66) ([www.m-macbeth.com](http://www.m-macbeth.com)). Conforme os julgamentos qualitativos são expressos pelo avaliador e introduzidos no programa, ele faz detecção automática da consistência, e caso necessário, oferece sugestões para a resolução de inconsistências, que ocorrem quando não existe compatibilidade com os julgamentos previamente introduzidos na matriz. Quando os julgamentos são inconsistentes, o programa identifica a origem do problema e o menor número de mudanças necessárias para resolvê-lo, fornecendo sugestões de mudança a fim de alcançar consistência da análise (57).

Definida uma matriz de julgamentos consistentes, o processo progride para um modelo de avaliação quantitativo, onde a partir dos julgamentos dos avaliadores, o

programa propõe uma escala de pontuação em cada critério para cada opção e pesos relativos para cada critério são gradualmente sugeridos e discutidos.

A etapa seguinte consiste na fase de agregação ou síntese dos resultados, onde uma pontuação global é calculada para cada uma das opções, as pontuações e os pesos de cada critério são multiplicados e adicionados no total de uma média ponderada, produzindo os escores de valores globais das opções, comparáveis entre si (53).

O objetivo da agregação (53,58) é selecionar a função apropriada que permite combinar pontuações e pesos de forma consistente com a preferência dos *stakeholders*, produzindo um valor global para cada opção, de modo a compará-las e produzir uma ordem de preferência. O modelo de agregação mais utilizado em ATS, é o **modelo de agregação aditiva** ou **modelo linear aditivo**, demonstrado na equação abaixo, considerando uma alternativa “a”:

$$V(a) = \sum_{i=1}^n \omega_i v_i(a)$$

Onde:

- “a” representa a opção ou alternativa em avaliação;
- V(a) representa o valor global da opção;
- $\omega_i$  representa a importância relativa (peso) da opção “a” no critério i, sendo associado ao ganho adquirido com a substituição do pior pelo melhor resultado para este critério, onde:  $\omega_i > 0$ ,  $\sum \omega_i = 1$ . Isto é, o peso do critério i deve ser maior que zero e sua soma deve ser igual a 1. É usual, normalizar os pesos a fim de que sua soma seja 1 ou 100, para facilitar a interpretação dos decisores;
- $v_i(a)$  representa a pontuação da opção “a” no critério i. A opção mais atrativa será aquela que apresentar maior valor global (58, 59, 61, 67).

Para que o modelo de agregação aditiva seja apropriado, é fundamental estar assegurada a **independência preferencial** dos critérios, uma importante propriedade no qual a pontuação de uma opção em um critério não depende do conhecimento do desempenho desta opção nos critérios restantes (50).

Sendo assim, o valor de cada opção será refletido pela pontuação global no conjunto de todos os critérios, permitindo com isso desenvolver um plano de ação ou recomendações que atendam as prioridades dos decisores, caracterizando a etapa de deliberação das recomendações (57,59). A pontuação global é apenas um suporte para a tomada de decisão, sendo complementada por um componente subjetivo e pela interpretação dos resultados pelos decisores.

Depois de obtida a agregação das pontuações e pesos gerando um valor global por meio do modelo linear aditivo, é necessária a realização da análise de sensibilidade e robustez como visto na seção anterior.

### **Conferências de Decisão**

O método *MACBETH* de análise multicritério possibilita a interação entre os participantes em reuniões denominadas conferências de decisão, cujo objetivo é criar uma compreensão mais profunda do problema, aumentando o grau de conformidade e entendimento por meio de uma análise abrangente, com avaliação de múltiplas dimensões, permitindo que sejam compartilhadas experiências, conhecimentos e *insights* criativos. A sinergia alcançada entre os indivíduos através das discussões abertas possibilita maior compreensão sobre o problema e melhora a qualidade do julgamento (51,57).

Uma conferência de decisão é uma sessão intensiva interativa e iterativa de resolução de problemas complexos, usualmente formada por pequenos grupos cuidadosamente compostos por pessoas que tem influência e informações importantes, que podem ser utilizadas no processo de tomada de decisão. As decisões são tomadas por consenso entre as partes interessadas, num processo interativo e de aprendizagem, de modo a contemplar as diferentes perspectivas e visões de todos os participantes. O grupo pode reunir-se apenas uma vez, por um período intensivo ou em 2 ou 3 sessões. A duração de uma conferência de decisão dependerá da natureza do problema e dos papéis dos participantes (51,58,68).

## 2.10. Elementos do processo de tomada de decisão

- a) Atores (Stakeholders)** – Indivíduo (s) que tem interesse na decisão a ser tomada, por estar envolvido de forma direta ou indireta pelas suas consequências (51).
- b) Decisor ou Agente de decisão** – Indivíduo (habitualmente gestores) que irá avaliar as alternativas do problema de decisão de acordo com sua preferência. Tem o papel mais importante no processo.
- c) Analista ou consultor multicritérios** – Representado por um especialista em tomada de decisão, auxilia o processo decisório, com base no conhecimento da metodologia. Sistematiza o processo fazendo a modelagem (58).
- d) Alternativas** – Conjunto de opções (tecnologias em saúde) conflitantes e concorrentes possíveis em que os participantes farão a escolha (58).
- e) Atributos** – Parâmetros relacionados a um critério expressam a forma como são mensurados, por meio dos quais as alternativas têm seus desempenhos avaliados.
- f) Critérios** – Fatores relevantes para a tomada de decisão são eixos independentes de avaliação. As alternativas podem ter seus desempenhos mensurados por meio de critérios ou atributos.
- g) Escalas** – A cada critério é associada uma escala de valores (58).
- h) Matriz de avaliação** – A matriz de avaliação consiste no resultado final da estruturação do problema multicritério, onde será possível identificar de maneira simplificada os desempenhos das alternativas para cada critério (58).

Quanto aos elementos apresentados acima, a quantidade de alternativas do problema merece atenção, haja vista que um grande número de alternativas resulta no aumento da complexidade da decisão, portanto, com maiores compensações que o decisor precisa fazer (58).

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. Geral

Desenvolver uma estrutura conceitual (*Framework*) de MCDA com o método MACBETH para avaliar dois anticoagulantes (Rivaroxabana e Enoxaparina) e testar em contexto hospitalar no cenário de prevenção de TVP no pós-operatório de cirurgias ortopédicas de grande porte.

#### 3.2. Específicos

- Identificar os critérios mais importantes no suporte à decisão no cenário proposto;
- Descrever a construção de estrutura para julgamento do MCDA com o software M-MACBETH;
- Avaliar a preferência dos decisores em relação à escolha dos anticoagulantes através da análise da pontuação global.

## 4. MÉTODO

Essa seção apresenta e descreve os métodos que foram utilizados para a construção do modelo, incluindo o levantamento das evidências por meio da estratégia de busca, a seleção dos estudos, extração e análise dos dados, seleção dos participantes, uso do programa M-MACBETH® e a realização da conferência de decisão.

### 4.1. Fontes de Informação e Estratégia de Busca

Com o objetivo de fundamentar o trabalho em evidências científicas e definir os desempenhos das opções, foi realizada uma revisão rápida da literatura por meio de busca estruturada na base de dados *Medline* (via *Pubmed*) em março de 2017. Foi utilizado filtro de revisão sistemática e identificados 50 artigos. Após seleção de títulos e resumos e exclusão dos estudos conforme critérios de elegibilidade, 10 artigos foram selecionados para triagem de texto completo.

Tabela 4. Estratégia de busca utilizada para identificação dos estudos

Bases	Estratégia de busca
<b>Medline</b> (via Pubmed)	("Arthroplasty"[mh] OR arthroplast*[tw] OR replacement*[tw]) AND (knee[tw] OR hip[tw]) AND ("rivaroxaban"[mh] OR rivaroxaban[tw] OR Xarelto[tw])

Fonte: Elaboração Própria

### Critérios de elegibilidade dos estudos

Critérios de inclusão:

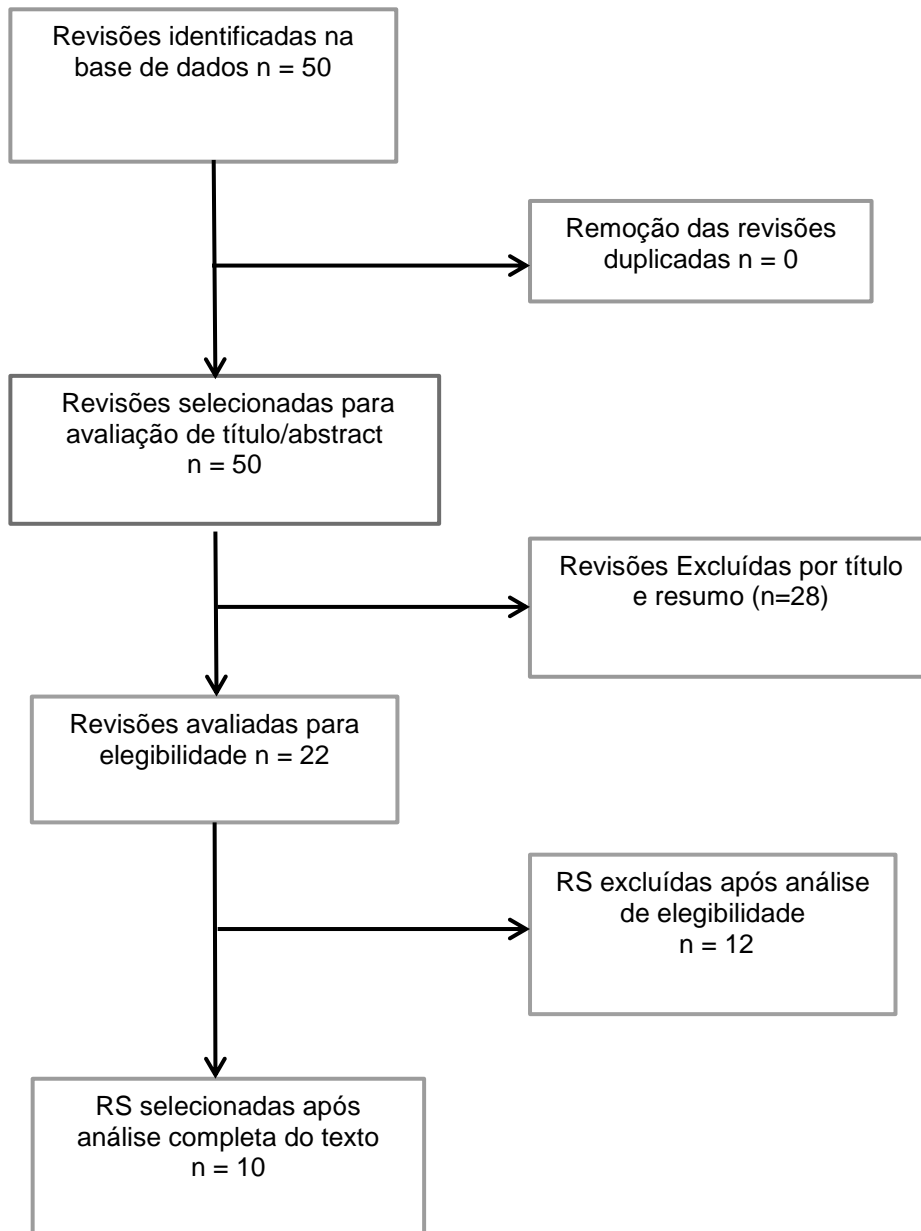
- Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados duplo-cegos que avaliaram a profilaxia de TVP (Rivaroxabana e Enoxaparina) no pós-operatório de ATJ e ATQ;
- Estudos de comparação indireta.
- Estudos que incluíram somente profilaxia medicamentosa
- Estudos com AMSTAR  $\geq 5$

Critérios de exclusão:

- Estudos farmacológicos;

- Estudos de avaliação econômica

Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos



#### 4.2. Seleção dos estudos e extração dos dados

Após a leitura na íntegra dos estudos selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade, os dados de cada publicação foram extraídos e organizados em uma tabela com as seguintes informações: autor e ano do estudo; tipo de estudo; intervenção e número de pacientes analisados; número de estudos; desfechos primários avaliados; droga do grupo de intervenção e controle e resultados (APÊNDICE A). Para avaliação da qualidade das revisões sistemáticas, foi utilizada a ferramenta AMSTAR (69), onde foi estabelecido um ponto de corte (AMSTAR  $\geq 5$ ) a fim de selecionar as revisões de melhor qualidade metodológica.

#### 4.3. Análise dos dados

Após análise e extração dos dados das revisões sistemáticas, os estudos primários foram identificados e selecionados para análise dos dados. Os estudos trabalharam com desfecho composto por TVP distal ou proximal, embolia pulmonar não fatal e morte por qualquer causa. Desse modo, foram realizadas metanálises, a partir dos ensaios clínicos primários, para cada um dos desfechos selecionados. Para construí-las foi utilizado o programa estatístico *Review Manager (RevMan)* versão 5.3. Os riscos relativos (RR) e respectivos intervalos de confiança de 95% foram calculados para cada um dos estudos e para os estudos agrupados para cada um dos anticoagulantes. Foi utilizado o modelo de efeito randômico que incorpora o parâmetro de variabilidade entre os estudos. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, multicêntricos, fases II e III comparando a Rivaroxabana na dose única diária de 10 mg e Enoxaparina subcutânea nas doses de 30 e 40 mg, como estratégias de profilaxia medicamentosa da TVP (40,41,42,43,71,72). Posteriormente os dados foram exportados para o *software GRADE PRO GDT* que permitiu classificar e avaliar a qualidade das evidências de acordo com os critérios de avaliação da qualidade global das evidências trazidos pela metodologia GRADE (70) (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). O GRADE classifica a qualidade da evidência como: alta, moderada, baixa ou de muito baixa (APÊNDICE C).

#### 4.4. Seleção dos participantes:

A seleção dos participantes ocorreu a partir de uma amostra de conveniência de profissionais com influência no processo de decisão no INTO, de modo a envolver as partes interessadas e garantir que todas as perspectivas estivessem representadas, para que o mesmo seja conduzido de forma transparente e independente, reduzindo o risco de viés e atendendo aos critérios abaixo:

- ✓ Critérios de inclusão: Profissionais de saúde de nível superior que trabalhem no INTO e tenham interesse ou influência no processo de escolha do medicamento de melhor desempenho na profilaxia de TVP no pós-operatório das cirurgias ortopédicas de grande porte; que apresentem experiência e notório conhecimento em sua área de atuação e estejam envolvidos em pelo menos um dos seguintes processos: gestão, assistência clínica ou cirúrgica do paciente ortopédico ou no processo de aquisição dos medicamentos.
- ✓ Critérios de exclusão: Profissionais indisponíveis para uma reunião presencial.

#### 4.5. Custos

De modo geral, a escolha de um tratamento, pode parecer uma questão essencialmente médica, todavia é fundamental que as opções de tratamento sejam avaliadas e comparadas quanto às preferências dos decisores e dos pacientes e também em termos de custos, ou seja, explorar as razões econômicas por trás das escolhas das tecnologias em saúde. Sendo assim, para examinar os custos das tecnologias avaliadas, foi realizada, uma pesquisa no site compras governamentais a fim de levantar os valores de compra da Rivaroxabana e da Enoxaparina pelo INTO. Importante lembrar que esses custos não refletem o cenário SUS, onde a Rivaroxabana ainda não foi incorporada. Durante a pesquisa observou-se também que algumas instituições compraram esses medicamentos por menor preço que o INTO.

QUADRO 1 - Estimativa dos custos

Medicamento	Formas de apresentação	Preço Unitário <sup>(1)</sup>	Dose Recomendada	Duração do tratamento (em dias)		Valor médio do tratamento (R\$)	
				ATJ	ATQ	ATJ	ATQ
Rivaroxabana (Xarelto <sup>®</sup> )	Comprimidos de 10mg	R\$ 5,73	10 mg	14	28	80,22	160,44
Enoxaparina (Cutenox <sup>®</sup> ) (Clexane <sup>®</sup> )	Seringas de: 20 mg	R\$ 8,75	20 mg 12/12 h	14	28	245,00	490,00
	40 mg	R\$11,00	40 mg (1x/dia)			154,00	308,00

(1) Obtido em: [www.comprasgovernamentais.gov.br](http://www.comprasgovernamentais.gov.br) modalidade de licitação: pregão eletrônico. Período Maio2016 à Maio2017. Compra única do INTO no período.

#### 4.6. M-MACBETH

Foi utilizado o programa de computador M-MACBETH<sup>®</sup> (66) para construção do modelo e realização dos julgamentos pelos decisores. O método MACBETH foi escolhido pela disponibilidade do *software* para treinamento, aplicabilidade exitosa na área de ATS e pela possibilidade da realização de julgamentos qualitativos. As funções do programa atendem aos princípios do método MACBETH, e foram exploradas gerando matrizes de julgamentos e funções de valor por meio de modelos de programação linear, além de escalas de pontuações e pesos para os critérios e análise de sensibilidade e robustez dos resultados do modelo, onde foram obtidas as atratividades globais de cada opção. A pontuação e a técnica de ponderação dos critérios foram realizadas com MACBETH (57,58) e foram descritas de forma pormenorizada mais adiante na etapa de avaliação do modelo MACBETH.

#### 4.7. Conferência de Decisão

Para atingir os objetivos propostos pelo trabalho, foi realizada uma conferência de decisão no dia 12 de setembro de 2017, no INTO onde 16 pessoas estiveram presentes

dentre os quais metade foi de observadores e não puderam intervir no processo e a outra parte, oito, foram os decisores, que participaram efetivamente com os julgamentos e discussão consensual, na qualidade de especialistas e responsáveis pela decisão, sobre a escolha do melhor anticoagulante para prevenção de TVP na referida instituição. O tamanho do grupo mostrou-se suficiente, conforme diz a literatura, sendo viável para preservar a individualidade dos participantes, representando as principais perspectivas do contexto (58, 68).

A reunião aconteceu numa sala ampla, adequadamente equipada, com as cadeiras dispostas em U a fim de assegurar completa visualização das informações projetadas pelo computador, na tela, e criar um ambiente efetivo para o grupo trabalhar, promovendo maior interação entre os participantes, aprendizado mútuo e comunicação. (58, 68, 73).

Figura 3: Conferência de Decisão



Figura 4: Conferência de Decisão



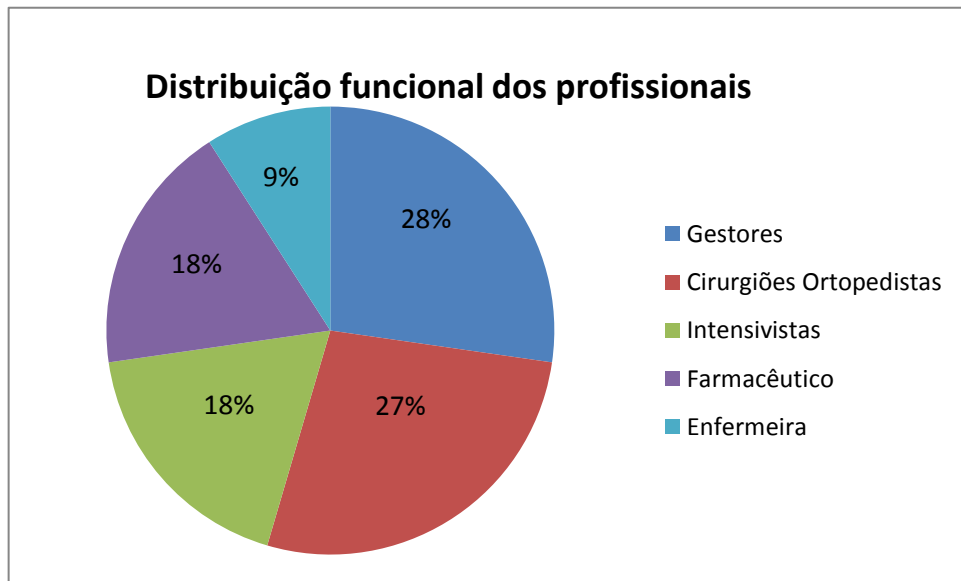
Participaram também um facilitador qualificado, cuja função foi conduzir o grupo nos diferentes estágios da discussão, assegurando que todos os membros do grupo tivessem a mesma oportunidade de contribuir, mantendo absoluta imparcialidade e neutralidade na informação; e um analista que introduziu os julgamentos no programa com exibição contínua do modelo, de modo que todas as entradas de palavras e números fossem visualizadas pelos participantes que tiveram total liberdade para discutir ou modificar (58, 68,73). Além da orientadora, houve também a colaboração da professora Teresa Rodrigues e do Prof. Carlos Bana, co-orientador, da Universidade de Lisboa que acompanharam a reunião por videoconferência.

Antes de começar a reunião os participantes receberam um resumo executivo (APÊNDICE B), discorrendo sobre o problema, com apresentação da tabela de desempenho das tecnologias, e de uma tabela resumida da avaliação global das evidências, além disso, foi realizada uma breve apresentação oral com explanação sobre problema, o cenário do estudo e o método.

Participaram da conferência profissionais diretamente envolvidos na gestão da instituição (gráfico 1), na assistência clínica, suporte intensivo em saúde, intervencionistas (cirurgiões do joelho, quadril e trauma), e profissionais envolvidos nos processos de gestão, compra e dispensação dos medicamentos, contemplando diversas perspectivas do problema analisado. Todos os profissionais apresentavam vasta experiência profissional com tempo de formação maior que 15 anos.

Ao final, foi elaborado um relatório sobre a conferência e enviado a todos os participantes.

Gráfico1: Distribuição funcional dos participantes



Fonte: Elaboração Própria (2017)

## 5. RESULTADOS

Essa seção atendendo aos objetivos dessa dissertação descreveu todas as etapas da construção da estrutura de decisão com o programa M-MACBETH, explorando os resultados do modelo por meio de análise de sensibilidade e verificando a sua consistência com a verificação das incertezas, na análise de robustez.

### 5.1. Construção da Estrutura de Decisão

#### a) Análise do Contexto de Decisão e Estruturação do Modelo MACBETH

A fase inicial da construção do modelo consistiu na análise do contexto e na estruturação do problema, fundamentais por proporcionar melhor entendimento do cenário, capturando sua essência, a partir do levantamento de informações, evidências e inclusão dos critérios utilizados para avaliar o valor das tecnologias. Para tanto, foi definido o seguinte **problema de decisão**:

***Qual é o melhor anticoagulante para prevenção de TVP no pós-operatório das cirurgias ortopédicas de grande porte (ATJ e ATQ) no INTO?***

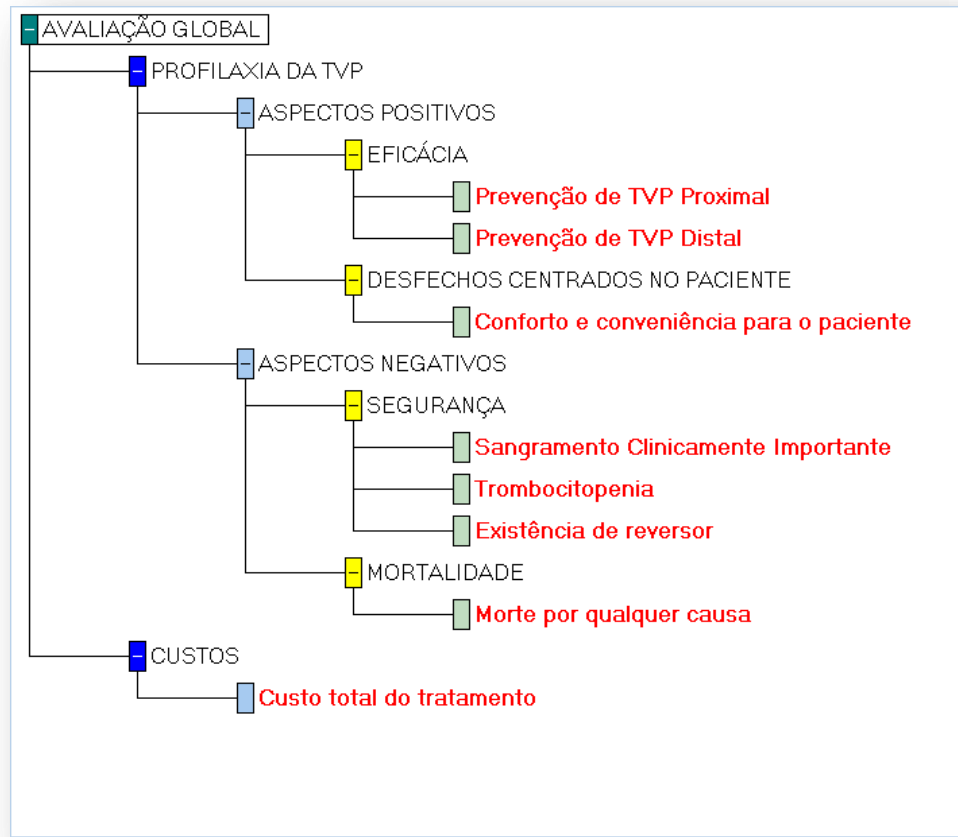
O INTO é referência no atendimento dos casos de média e alta complexidade em Traumatologia-ortopedia, e os serviços são organizados por meio dos Centros de Atenção Especializada (CAE), que são compostos por equipes multidisciplinares para acompanhamento ambulatorial, tratamento cirúrgico e intervenções de reabilitação. O CAE do joelho realizou no ano de 2016, 1511 cirurgias das quais 867 foram ATJ, representando 53,82% do total de cirurgias nesse grupo. O CAE do quadril, nesse mesmo ano, realizou 1145 cirurgias, das quais 935 foram ATQ, representando 81,66% do total de cirurgias nesse grupo. As ATJ e ATQ como já apresentadas nessa dissertação são consideradas procedimentos de alta complexidade e com elevado risco para TVP. Diante do expressivo volume desses procedimentos na instituição, observou-se a necessidade de escolha do melhor anticoagulante para profilaxia, nesse cenário, devido ao risco para

TVP, e suas complicações, reforçando a necessidade de alcançar a solução que melhor se enquadre com os decisores que participaram do processo.

Nesse cenário, foram identificadas as **tecnologias a serem avaliadas**, sendo selecionada a rivaroxabana, apontada pelos estudos e profissionais como o anticoagulante oral de maior uso no cenário ortopédico e a enoxaparina, uma heparina de baixo peso molecular (HBPM), amplamente utilizada e recomendada como primeira opção terapêutica em diretrizes nacionais e internacionais, e também por ser o anticoagulante mais prescrito na prática clínica do INTO, para prevenção e tratamento de TVP. Nesse cenário nenhuma das opções é dominante, e cabe aos decisores a opção de trocar a eficácia e o conforto de um medicamento administrado por via oral, por um medicamento injetável que apresenta menor risco de sangramento clinicamente importante.

Em seguida foi selecionado um **conjunto de critérios**, a partir de entrevistas informais prévias realizadas individualmente com os *stakeholders*, e do levantamento das evidências, com base na observação dos seguintes princípios: relevância para a tomada de decisão, fácil compreensão e mensuração, exaustividade, coerência, não redundância, operacionalidade, balanço entre conciso/simple e completo/complexo e independência preferencial (58,74). A lista de critérios foi submetida à validação pelos *stakeholders* selecionados, ocorrendo durante a Conferência de Decisão, e os critérios estão apresentados na figura 5 – árvore MACBETH.

Figura 5: Árvore MACBETH para avaliação da profilaxia de trombose venosa profunda no pós-operatório das cirurgias ortopédicas de grande porte.



Fonte: Elaboração própria (2017)

O programa M- MACBETH também permite a inclusão do custo do tratamento, conforme figura 6.

Figura 6: Tecnologias avaliadas no modelo

Opções				
-	+	Nome	Nome abreviado	Custo
1		RIVAROXABANA	RIVA	166.04
2		ENOXAPARINA	ENOXA	308

Inserir Remover Propriedades Performances

A árvore M-MACBETH foi organizada de acordo com duas grandes categorias, a saber: profilaxia e custos e em dois tipos diferentes de nós: os “nós não critérios” e os “nós critérios” ou atributos; a principal diferença entre eles é que os “nós critérios” ou atributos foram utilizados para avaliar a atratividade das opções.

Conforme observado na figura 5, foram cinco “nós não critérios”, estruturados hierarquicamente de acordo com a **profilaxia da TVP** em aspectos positivos e negativos, de acordo com as seguintes dimensões: eficácia, desfechos centrados no paciente, segurança, mortalidade e os **custos**. Juntos eles resultaram em oito nós critérios, a saber: “Prevenção de TVP Proximal”, “Prevenção de TVP Distal”, “Conforto e conveniência para o paciente”, “Sangramento clinicamente importante”, “Trombocitopenia”, “Existência de reversor”, “Morte por qualquer causa” e “Custo total do tratamento”. A tabela 4 apresenta a lista de critérios e definição dos critérios e atributos.

Tabela 5: Critérios e descrição dos atributos da árvore

Dimensões	Critérios	Descrição dos Critérios	Descrição dos Atributos
Eficácia	Prevenção de TVP Proximal	TVP Sintomática	Número de ocorrências para cada 1000 pacientes durante o período pós-operatório
	Prevenção de TVP Distal	TVP Assintomática detectada por venografia	Número de ocorrências para cada 1000 pacientes durante o período pós-operatório
Desfechos centrados no paciente	Conforto e conveniência para o paciente	Via de administração	Via oral e subcutânea
	Sangramento clinicamente importante	Sangramento fatal e/ou sangramento em áreas críticas ou órgãos tais como intracraniano, intra-espinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular, pericárdico ou intramuscular com síndrome compartimental e/ou sangramento que provoque queda do nível de hemoglobina de $\geq 2\text{g/dL}$ ou com necessidade de transfusão.	Número de ocorrências para cada 1000 pacientes durante o período pós-operatório
Segurança	Trombocitopenia	Redução em pelo menos 50% da contagem de plaquetas.	Número de ocorrências para cada 1000 pacientes durante o período pós-operatório
	Existência de reversor	Presença de antídoto para bloqueio da ação dos anticoagulante medicamentos.	Não apresenta reversor específico. Apresenta reversor parcial
Mortalidade	Morte por qualquer causa	Mortes que ocorreram durante o período de tratamento.	Número de ocorrências para cada 1000 pacientes durante o período pós-operatório
Custo	Custo total do tratamento	Custo do medicamento considerando o período de 28 dias, referente à profilaxia da ATQ.	Custo total da profilaxia pós artroplastia de quadril

Fonte: Elaboração Própria

Cada um destes critérios foi associado à uma base de comparação e suas propriedades foram definidas. O M-MACBETH oferece bases de comparação **direta e indireta**. Na base de comparação direta, o objetivo é comparar as opções diretamente entre si ou compará-las com duas referências previamente definidas para avaliar a atratividade intrínseca de cada opção com base nessas referências. De outro modo, o objetivo da base de comparação indireta é avaliar a atratividade das opções, por meio de uma função de valor que permite converter os desempenhos das opções em pontuações; essas comparações podem ser com base em “níveis qualitativos ou quantitativos de desempenho” (57).

Nesse modelo foi utilizada a base de comparação indireta, escolhida por proporcionar a construção de um modelo mais genérico, na medida em que os níveis de desempenho são independentes das opções, favorecendo sua aplicabilidade em outros cenários, configurando uma vantagem adicional do modelo.

A figura 7 mostra como exemplo as propriedades do critério “Sangramento clinicamente importante”, onde foram definidos cinco níveis de desempenho quantitativos de acordo com o atributo “Número de ocorrências para cada 1000 pacientes durante o período pós operatório”. Convencionou-se para essa análise, definir o período pós operatório como 60 dias após a cirurgia, com base nos estudos que seguiram os pacientes até 35 dias após o término do tratamento. Na figura 7 é apresentada a interface de inclusão dos níveis de desempenho do critério e sua definição detalhada, conforme destaque na seção comentários.

Figura 7- Interface de inclusão dos níveis de desempenho do critério “Sangramento clinicamente importante”

Propriedades de Sangramento Clinicamente Importante

Nome: Sangramento Clinicamente Importante

Nome abreviado: Sangramento

Comentários: Sangramento fatal e/ou; Sangramento em áreas críticas ou órgãos tais como intracraniano, intra-espinhal, intra-ocular, retroperitoneal, intra-articular, pericárdico, ou intramuscular com síndrome compartimental e/ou Sangramento que provoque queda do nível de hemoglobina de = 2g/dL ou com necessidade de transfusão de 2

Base de comparação:

as opções

as opções + 2 referências

níveis qualitativos de performance:

níveis quantitativos de performance:

critério

incerto

Níveis de performance:

-	+	Nível quantitativo
1		0
2		1.5
3		3
4		4.5
5		6

Indicador: Número de ocorrências para cada 1

Abreviado: Sangramento Unidade:

Foram selecionadas as referências superior e inferior para cada critério, sendo a referência superior considerada como o melhor nível plausível de desempenho de um anticoagulante, na opinião dos decisores, destacada na cor verde (conforme figura 7), que seria nesse caso, a ausência de “Sangramento clinicamente importante”. Já a referência inferior, destacada na cor azul, foi considerada pelos decisores como o pior nível de desempenho admissível, que seria a ocorrência de seis casos de “Sangramento clinicamente importante” para cada 1000 pacientes durante o período pós operatório. Por definição, as referências superior e inferior devem ser 100 e 0 respectivamente. Além das referências extremas, 0 e 6, foram definidos mais três níveis de desempenho, equidistantes, (51, 58), totalizando cinco níveis para cada critério, conforme figura 7, com exceção dos critérios “Conforto e conveniência para o paciente” e “Existência de reversor” que foram avaliados por apenas dois níveis de desempenho qualitativos.

Sucessivamente foram selecionadas, de forma similar, para cada critério no modelo, as bases de comparação indireta e inseridos os níveis de desempenho.

## **b) Definição do Desempenho das Opções**

Depois de identificados e estabelecidos os critérios do cenário em estudo, os desempenhos das opções foram definidos segundo cada critério, fundamentados nas evidências científicas conforme preconizado pelo modelo (58, 59).

Os desempenhos das Rivaroxabana e da Enoxaparina em cada um dos critérios, foram obtidos por meio da construção de metanálises dos ensaios clínicos randomizados selecionados na busca, a partir da extração do risco absoluto (RA) de cada alternativa para cada critério e os resultados foram multiplicados para cada 1000 pacientes durante o período pós-operatório. Para o critério “Trombocitopenia” o desempenho foi mensurado a partir do resultado de revisão sistemática selecionada na literatura. O impacto da incerteza desse dado foi explorado e será visto mais adiante na análise de robustez.

## **c) Análise Crítica das Evidências**

Foram selecionados seis ECR (40,41,42,43,71,72) para os desfechos de TVP Proximal, TVP Distal, embolia pulmonar não fatal, sangramento clinicamente importante e morte por qualquer causa. Os pacientes foram recrutados para os grupos de Rivaroxabana ou Enoxaparina de forma similar. Rivaroxabana foi administrada no período de 6 a 8 horas após o término da cirurgia; a primeira dose de Enoxaparina 40 mg foi iniciada 12 horas antes da cirurgia e administrada de 6 a 8 horas após o fechamento da ferida cirúrgica e, nos dias subsequentes, os pacientes receberam os medicamentos a cada 24 horas. Além disso, todos os pacientes receberam injeções ou comprimidos de placebo, os estudos foram de dupla simulação (*double dummy*). Apenas em dois estudos, com pacientes submetidos à ATJ (43,72), a Enoxaparina foi administrada na dose de 30 mg (esquema norte-americano), no período de 12-24h após o término da cirurgia e, nos dias subsequentes, duas vezes ao dia.

Os estudos apresentaram períodos diferentes de duração de tratamento, conforme observado na prática clínica, sendo a profilaxia pós ATQ em torno de 28 a 35 dias e pós ATJ 14 a 17 dias. O desfecho primário de segurança foi avaliado como sangramento clinicamente importante definido pelos estudos como: sangramento fatal, sangramento em órgãos críticos (retroperitoneal, intracraniano, intraocular, intra-espinhal), sangramento que conduz

a reintervenção cirúrgica ou sangramento clinicamente evidente fora do local da cirurgia e associado com queda do nível de hemoglobina de pelo menos 2g/dL, ou que requeira transfusão de duas ou mais unidades de sangue total ou concentrado de hemácias. Essas medidas foram sumarizadas separadamente, incluindo morte por qualquer causa e morte durante o seguimento.

Os estudos trabalharam na perspectiva de análise por protocolo e por intenção de tratar modificada. Na análise por protocolo foram incluídos todos os pacientes que fizeram ao menos uma dose da droga do estudo, com o objetivo de comprovar a não inferioridade da Rivaroxabana em relação à Enoxaparina. A análise por intenção de tratar modificada, cujo objetivo foi testar a superioridade da Rivaroxabana, contemplou além dos pacientes da população por protocolo, aqueles submetidos à cirurgia e que apresentavam avaliação adequada para tromboembolismo venoso, isto é, os pacientes cujos resultados da venografia permitiram avaliação das veias proximais, independente se tinham validade para avaliar as veias distais. De qualquer modo, sumarizado em metanálise este desenho perde sua importância relativa.

O uso da análise por intenção de tratar modificada foi um importante problema metodológico observado, pois esse tipo de análise pode modificar o resultado final dos estudos, ao excluir os pacientes que foram randomizados e não receberam o medicamento do estudo, retirando os benefícios da randomização, isto é, comprometendo seu objetivo de tornar os grupos comparáveis ao equilibrar fatores prognósticos conhecidos e desconhecidos, já que podem ter sido excluídos da análise pacientes com maior risco de TVP ou os mais aderentes, por exemplo. Além disso, a quebra da randomização também pode acarretar viés de confusão (75).

Os resultados foram avaliados por comitês de adjudicação independentes e cegos quanto à alocação do tratamento, entretanto, a presença de comitês não assegura ausência de viés. Além disso, os dados dos ECR foram coletados e analisados pelos patrocinadores do estudo (*Bayer HealthCare e Johnson & Johnson*); os autores contribuíram para a redação do manuscrito, e também tiveram total acesso a todos os dados e análises, o que pode levantar dúvida quanto a integridade dos dados.

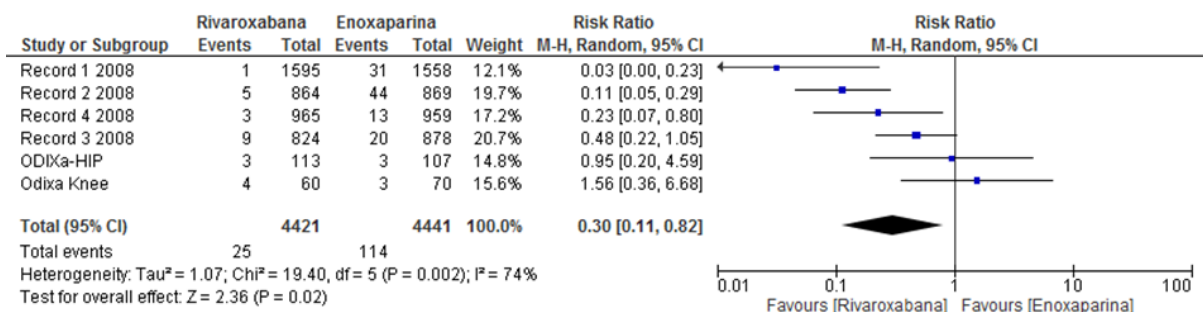
Após o término do período de tratamento planejado, a tromboprolifaxia foi continuada em alguns pacientes a critério do investigador podendo caracterizar viés de

cuidado, embora tenha sido relatado que nenhum medicamento do estudo foi administrado após a venografia; sendo assim, subentende-se que foi iniciada tromboprolifaxia mecânica ou com outros anticoagulantes. Diante disso, o efeito da Rivaroxabana pode ter sido superestimado quanto ao desfecho TVP Proximal. Nessa mesma perspectiva, encontram-se os resultados do estudo RECORD 2 (41), uma vez que fez profilaxia estendida (31-39 dias) com Rivaroxabana 10 mg comparada a profilaxia em curto período (10-14 dias) com Enoxaparina; a metade do tempo recomendado para esse cenário.

Os resultados da eficácia na análise combinada dos estudos, conforme figuras 8 e 9, apontam eficácia superior da Rivaroxabana em relação à Enoxaparina na incidência de TVP Proximal e TVP Distal com RR de 0.30 e 0.52, respectivamente. Os dados sumarizados dos estudos demonstram que os pacientes em uso de Rivaroxabana apresentam menor risco de ocorrência de trombose proximal e distal comparados aos pacientes que usaram Enoxaparina.

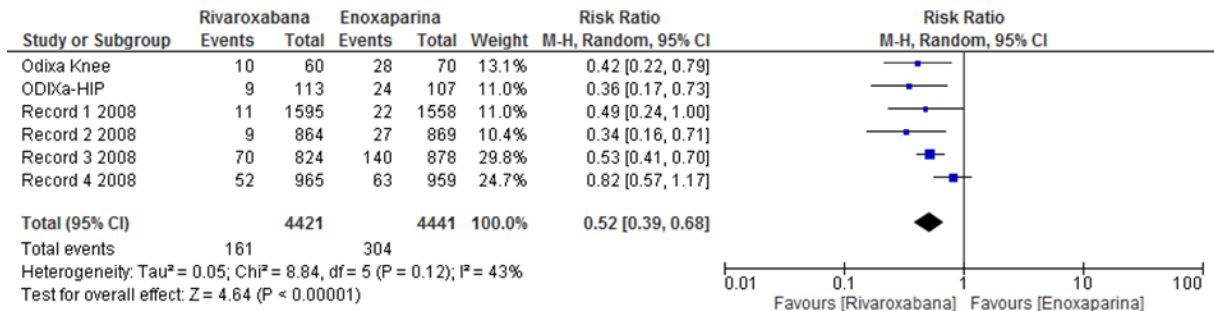
Os resultados referentes ao desfecho TVP Proximal exibidos no gráfico de floresta, mostram presença de heterogeneidade por meio de diferenças nas estimativas do risco relativo dos estudos individuais, também observado por pequena sobreposição dos intervalos de confiança e valor elevado do teste i-quadrado ( $I^2$ ), um dos mais utilizados para avaliar a significância da heterogeneidade. Sendo assim, a qualidade da evidência para esse desfecho foi reduzida, isto é, a confiança sobre esses resultados para cada um dos medicamentos foi menor.

Figura 8: Metanálise do desfecho TVP Proximal



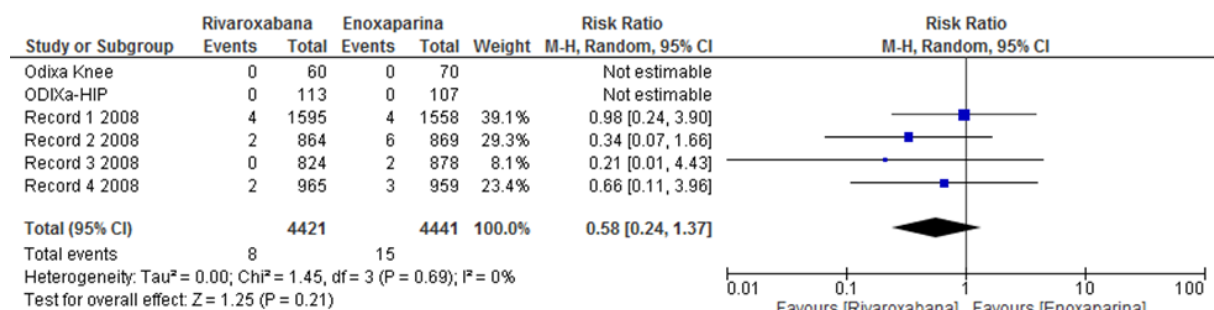
Fonte: Elaboração própria

Figura 9: Metanálise do desfecho TVP Distal



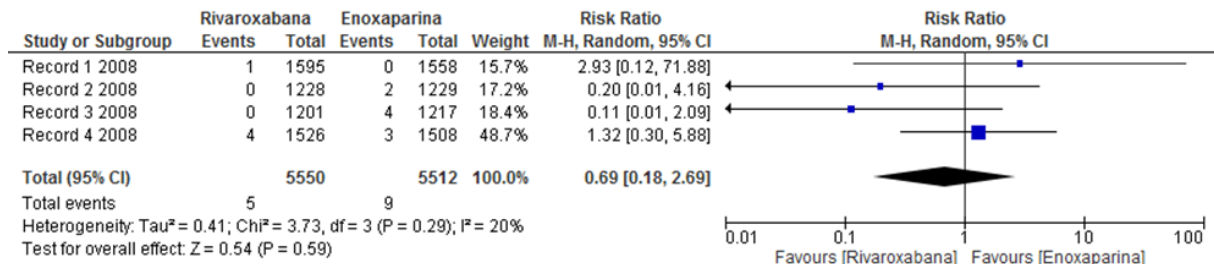
Fonte: Elaboração própria

Figura 10: Metanálise do desfecho Morte por qualquer causa



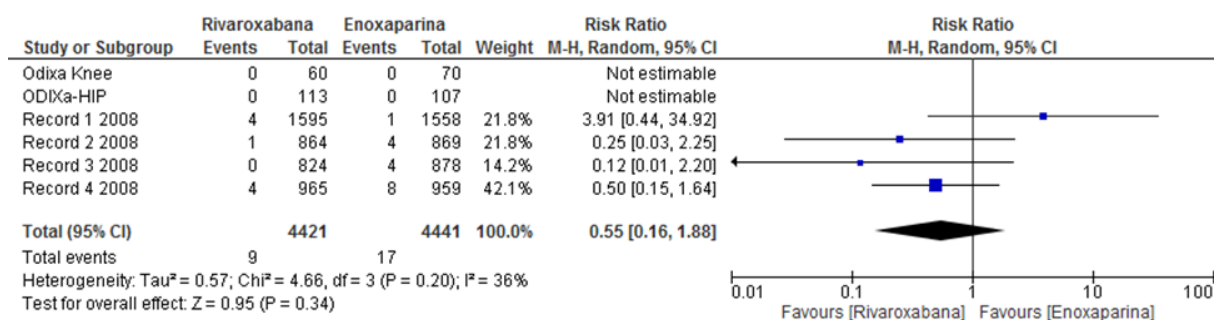
Fonte: Elaboração própria

Figura 11: Metanálise do desfecho Morte durante o seguimento



Fonte: Elaboração própria

Figura 12: Metanálise do desfecho Embolia Pulmonar não fatal

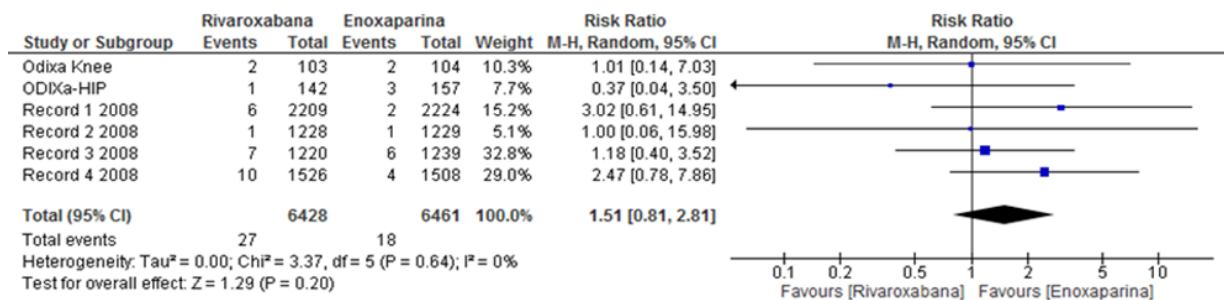


Fonte: Elaboração própria

Os desfechos de morte por qualquer causa, morte durante o seguimento e embolia pulmonar não fatal (figuras 10, 11 e 12) não apresentaram diferenças estatisticamente significativas, possivelmente devido a um pequeno número de participantes para avaliar desfecho raro. Observa-se também maior amplitude dos intervalos de confiança, alcançando a linha do efeito nulo, quando os resultados podem ser devidos ao acaso.

O desfecho morte por qualquer causa (figura 10) foi definido pelas mortes que ocorreram durante o período de tratamento. Esse período foi variável entre os estudos, e como observado no gráfico de floresta 10, apresentou RR: 0,58 (IC95% 0,24 a 1,23). A morte durante o seguimento foi avaliada no período de 30 a 35 dias após a última dose do medicamento.

Figura 13: Metanálise do desfecho Sangramento clinicamente importante



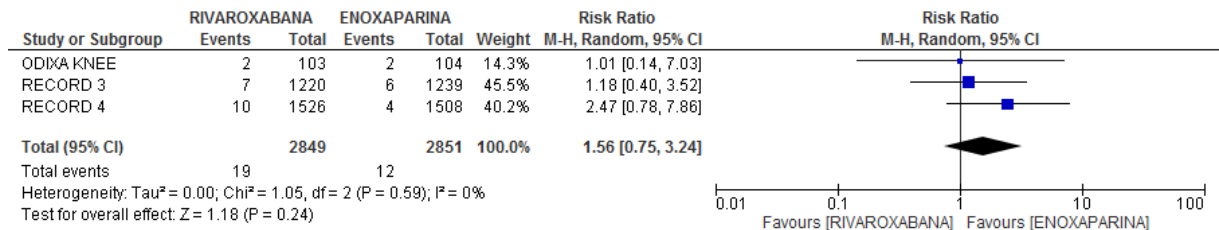
Fonte: Elaboração própria

A tromboprolifaxia com a Rivaroxabana em comparação com a Enoxaparina diminui o risco de trombose, contudo apresentou tendência ao aumento do risco de sangramento clinicamente relevante com RR: 1.51 (95% IC 0.81 a 2.81). Entretanto, esse resultado não é estatisticamente significativo, apresentando amplo intervalo de confiança, observado nos estudos individuais e na medida sumarizada caracterizando imprecisão para esse desfecho, reduzindo seu nível de evidência.

### Avaliação por subgrupos

Para avaliar a incidência de sangramento clinicamente importante entre os grupos do joelho e quadril, foi realizada uma análise de subgrupo.

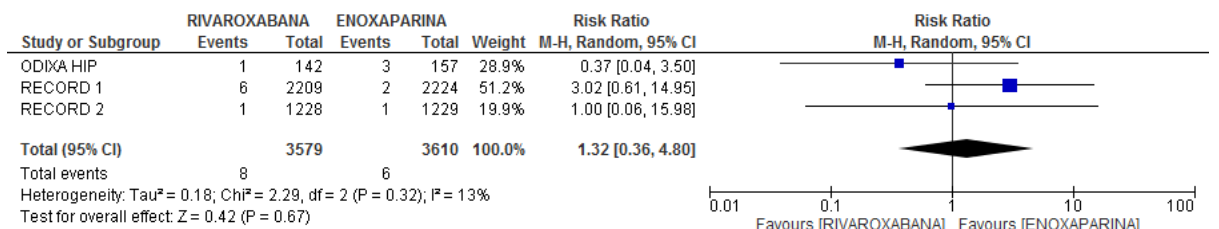
Figura 14: Metanálise do desfecho Sangramento clinicamente importante – ATJ



Fonte: Elaboração própria

Metanálise realizada apenas com os ensaios clínicos que compararam a tromboprolifaxia com Rivaroxabana 10 mg e Enoxaparina 30 e 40 mg pós ATJ demonstram um (RR: 1.56 95% IC 0.75 – 3.24), sem diferenças estatisticamente significativas. Importante lembrar que o estudo *Odixa Knee* (72) se trata de ensaio clínico fase dois, com variação de dose (*dose-ranging*) e nesta avaliação, o desfecho de sangramento foi considerado apenas para a dose de 10 mg de Rivaroxabana.

Figura 15: Metanálise do desfecho Sangramento clinicamente importante – ATQ



Fonte: Elaboração própria

Comparando os dois gráficos (figuras 14 e 15) para o desfecho sangramento clinicamente importante, os pacientes submetidos à ATJ apresentaram risco um pouco maior para este evento em comparação aos pacientes submetidos à ATQ e esses resultados condizem com o que é observado na prática clínica.

Para mensurar o desempenho do critério “Trombocitopenia”, uma metanálise com 15 estudos (ECR e estudos prospectivos), incluindo um total de 7287 pacientes, foi realizada com objetivo de comparar as incidências de trombocitopenia em pacientes clínicos e cirúrgicos que receberam tromboprolifaxia com HNF e HBPM. A análise combinada dos

estudos resultou em um OR: 0,47 (IC 95% 0,22 a 1,02) que determinou o risco absoluto para trombocitopenia com HBPM de 0,2%, e de 2,6% com HNF. A maioria dos estudos contemplou pacientes em pós-operatório de cirurgias ortopédicas (76). Sendo assim, o desempenho da Enoxaparina no critério “Trombocitopenia” foi obtido por meio do risco absoluto da HBPM 0,2%, de acordo com a revisão sistemática e multiplicado por 1000, já o desempenho da Rivaroxabana nesse critério foi 0, haja vista não haver nenhum risco de “Trombocitopenia” com esse medicamento.

Os dados que descreveram o desempenho das opções em cada um dos critérios foram selecionados, tabulados e fundamentados, com base nas evidências clínicas, para os passos de pontuação e ponderação. A tabela de desempenho dos critérios é apresentada conforme tabela 5.

Tabela 6: Desempenho das opções segundo os critérios

Opções	TVPP	TVPD	Conforto	Sangramento	Mcausa	Reversor	Custo*	Trombocitopenia
BANA	5,6	36	VO	4,2	1,8	Sem reversor	160,44	0
PARINA	25	68	SC	2,7	3,3	Reversor parcial	308,00	2

Fonte: Elaboração própria

**LEGENDA:** BANA-rivaroxabana e PARINA-enoxaparina

Indicador: Número de casos para cada 1000 pacientes.

\* Custo total do medicamento para a profilaxia de TVP na ATQ considerando 28 dias de tratamento.

## 5.2. Desenvolvimento do modelo multicritério de avaliação

Na etapa de avaliação foram realizadas a **pontuação**, a **ponderação** dos critérios e a **agregação dos resultados** pelo modelo aditivo com o suporte do programa M-MACBETH.

### 5.2.1. Pontuação

Nessa etapa ocorreu a pontuação das opções em cada critério, por meio da comparação binária dos níveis de desempenho, usando as categorias semânticas de diferenças de atratividade, numa avaliação intra-critério. As pontuações incorporam a força das preferências dos decisores nas mudanças de desempenho dentro de um critério.

Foram construídas funções de valor que permitiram converter os níveis de desempenho em pontuações, ou seja, as funções de valor refletem as preferências dos decisores para diferentes níveis de desempenho numa escala mensurável (58,59).

Foi exposto aos decisores a importância da compreensão dos níveis de desempenho, e dos níveis de referência superior e inferior, devido ao seu impacto na interpretação das pontuações e dos pesos.

Os julgamentos foram realizados pelos decisores, de acordo com seus valores e experiência profissional. A figura 16 apresenta os julgamentos qualitativos de diferença de atratividade relativos aos níveis de desempenho das opções no critério “Prevenção de TVP Proximal” avaliado no modelo. Para todos os julgamentos foram utilizadas as categorias de comparação de diferença de atratividade nula, muito fraca, fraca, moderada, forte, muito forte e extrema.


#### Julgamento do critério “Prevenção de TVP Proximal”

Figura 16 – Interface de julgamentos qualitativos referente ao critério “Prevenção de TVP proximal”

	5	10	15	20	25	
5	I	mt. forte	mfort-extr	extrema	extrema	extrema
10		I	moderada	P	mt. forte	moderada
15			I	moderada	forte	fraca
20				I	moderada	mt. fraca
25					I	nula

**Julgamentos consistentes**



Após a introdução dos julgamentos na matriz, pressionando  localizado na parte inferior da figura 16, foi obtida a escala MACBETH de pontuação, com a representação da função de valor calculada por modelos de programação linear.

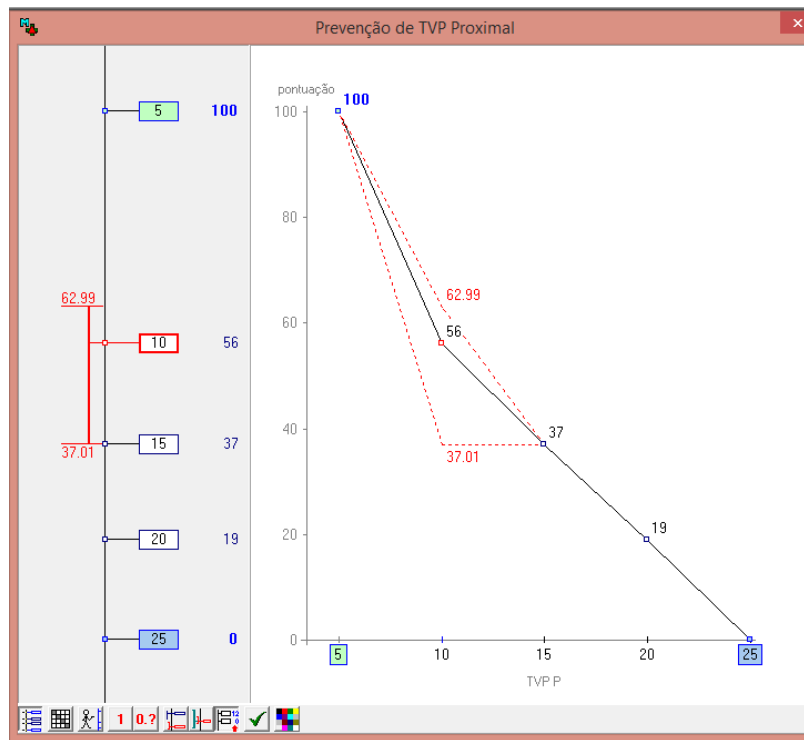
A partir dos julgamentos dos decisores, o programa gerou a escala MACBETH de pontuação, com base nos níveis de referência superior e inferior, definidos previamente nas propriedades de cada critério. Na figura 17 observam-se dois gráficos, um à esquerda representado por um eixo vertical onde as pontuações propostas foram apresentadas junto aos respectivos níveis de desempenho, e à direita um gráfico correspondente com a função de valor linear por partes, com níveis quantitativos de desempenho representados pelo eixo horizontal e as respectivas pontuações no eixo vertical. Os níveis de desempenho foram representados pelo atributo “número de ocorrências de TVP Proximal para cada 1000 pacientes durante o período pós-operatório”, com plausibilidade nas evidências científicas.

Nesse contexto observa-se na figura 17, uma distância maior entre o nível de desempenho relativo a cinco casos de TVP Proximal para cada 1000 pacientes e 10 casos de TVP Proximal para cada 1000 pacientes. Essa distância demonstra que a diferença entre esses níveis, na preferência dos decisores, foi muito forte como observado na matriz de julgamentos qualitativos (figura 16). Os decisores apontaram que cinco casos de TVP Proximal para cada 1000 pacientes ou 0,5% seria um cenário aceitável. A partir disso, o cenário se tornaria muito ruim, isso justifica a grande diferença entre o nível de desempenho cinco e 10 como observados na escala. Essa diferença se eleva nas outras comparações, mas se mantém constante.

Conforme observado, o gráfico permite o ajuste da pontuação pretendida abrindo o intervalo em que ela pode ser alterada, mantendo fixas as pontuações dos níveis de desempenho restantes e respeitando a compatibilidade com os julgamentos. No critério “Prevenção de TVP Proximal” a pontuação sugerida para o nível de desempenho 10 foi de 56, e estabeleceu como limites de variação a pontuação entre 37,01 a 62,99, conforme a preferência dos decisores. Essa escala foi discutida e validada pelos avaliadores.

Analogamente, foram realizados os julgamentos dos demais critérios conduzidos pelo facilitador na conferência de decisão, onde todas as escalas foram validadas pelos decisores.

Figura 17 - Escala MACBETH de pontuação e gráfico de função de valor linear por partes do critério “Prevenção de TVP Proximal”



Vale dizer que não é obrigatória a realização de julgamentos em todos os níveis da matriz (57,58), sendo assim para otimizar o tempo, foram realizados julgamentos na primeira linha, última coluna e na diagonal, sendo o restante completado pelo programa por transitividade, inserindo “P” no julgamento faltante, conforme observado na figura 18.

Diante disso, foi realizada uma simulação de julgamentos na matriz do critério “Prevenção de TVP Proximal” para analisar como o programa lida com esse julgamento faltante. Para essa célula da matriz seriam consistentes os julgamentos moderado, forte ou muito forte, contudo o programa completou com o julgamento forte (figura 19), por ser tecnicamente o que minimiza a diferença entre o melhor e o pior nível de desempenho, fundamentado na formulação matemática MACBETH (61) que

corresponde substancialmente a autorizar a informação que foi dada, haja vista que as soluções oferecidas pelo programa sempre respeitam os julgamentos realizados.

Ao analisar as figuras 20 e 21, verifica-se facilmente que quando o julgamento é moderado e muito forte, ampliam-se as distâncias entre o melhor e o pior nível de desempenho para cada um desses julgamentos, sendo (18 e 0) e (17 e 0) respectivamente, conforme escala MACBETH de base. Importante reforçar que todas as escalas foram validadas pelos decisores.

Figura 18: Julgamentos do critério “Prevenção de TVP proximal”

	5	10	15	20	25	MACBETH de base
5	1 0	mt. forte 7	mfort-extr 10	extrema 14	extrema 16	16
10		1 0	moderada 3	<b>P</b> 6	mt. forte 9	9
15			1 0	moderada 3	forte 6	6
20				1 0	moderada 3	3
25					1 0	0

Diferenças para MACBETH de base

Figura 19: Julgamentos do critério “Prevenção de TVP proximal”

	5	10	15	20	25	MACBETH de base
5	1 0	mt. forte 7	mfort-extr 10	extrema 13	extrema 16	16
10		1 0	moderada 3	<b>forte</b> 6	mt. forte 9	9
15			1 0	moderada 3	forte 6	6
20				1 0	moderada 3	3
25					1 0	0

Diferenças para MACBETH de base

Figura 20: Análise dos Julgamentos no critério

	5	10	15	20	25	MACBETH de base
5	1 0	mt. forte 8	mfort-extr 11	extrema 14	extrema 18	18
10		1 0	moderada 3	<b>moderada</b> 6	mt. forte 10	10
15			1 0	moderada 3	forte 7	7
20				1 0	moderada 4	4
25					1 0	0

Diferenças para MACBETH de base

Figura 21: Análise dos Julgamentos no critério

	5	10	15	20	25	MACBETH de base
5	1 0	mt. forte 7	mfort-extr 11	extrema 11	extrema 17	17
10		1 0	moderada 4	<b>mt. forte</b> 7	mt. forte 10	10
15			1 0	moderada 3	forte 6	6
20				1 0	moderada 3	3
25					1 0	0

Diferenças para MACBETH de base

### 5.2.2. Ponderação dos critérios

Para definir a importância relativa de cada critério, foi realizada a ponderação dos critérios, que segundo MACBETH, ocorreu por meio da comparação binária da intensidade da importância entre os critérios, segundo as categorias semânticas de diferenças de atratividade (extrema, muito forte, forte, moderada, fraca, muito fraca e nula), capturando assim as preferências dos decisores, numa avaliação inter-critérios. Os pesos representam o *trade-off* entre os critérios e, combinados com a pontuação obtida em cada opção compõem o valor global de cada um dos anticoagulantes (53,58,77).

Segundo o manual M-MACBETH, a ponderação dos critérios requer que sejam definidas referências de ponderação (superior e inferior) em cada um dos critérios, esse processo ocorreu na fase de estruturação do modelo, quando as propriedades dos critérios foram definidas.

Figura 22: Referências de ponderação dos critérios

Referências globais	TVPP	TVPD	Conforto	Sangramento	Trombocitopenia	Reversor	Morte q.causa	Custo total
[Morte q.causa]	10	40	SC	1.5	2	Sem reversor	3	200
[Sangramento]	15	50		3	4		5	240
[TVPP]	20	60		4.5	6		7	280
[TVPD]	25	70		6	8		9	320
[Reversor]								
[Trombocitopenia]								
[Custo total]								
[Conforto]								
Anti-ideal	5	30	VO	0	0	Reversor parcial	1	160

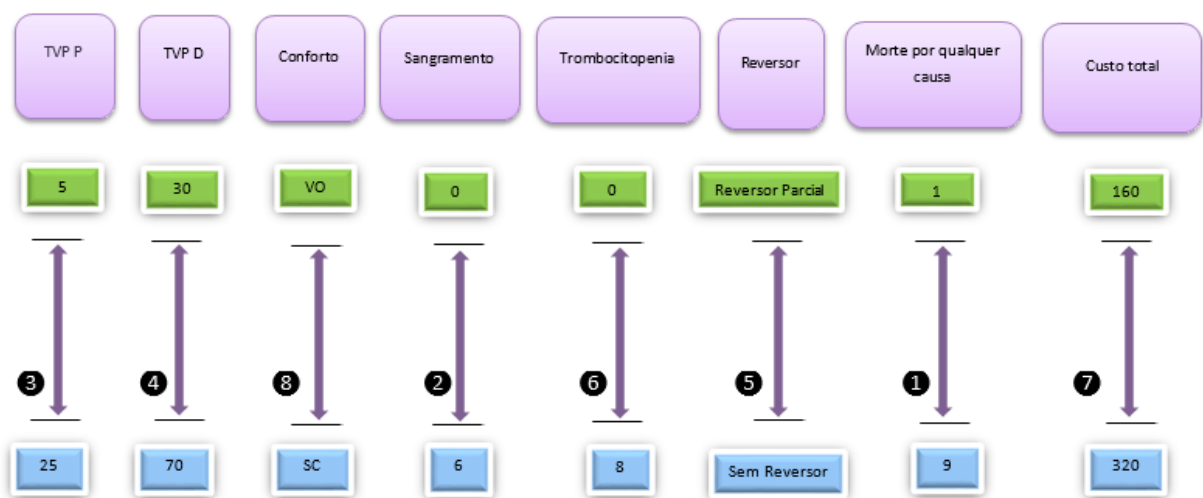
Conforme apresentado na figura 22, na coluna à esquerda as “referências globais”, representam cada critério, e seus respectivos níveis de desempenho são apresentados nas colunas à direita. “Anti-ideal” representa os desempenhos inferiores em todos os critérios (células azuis), ou seja, representa um anticoagulante com o pior nível de desempenho em todos os critérios.

Os critérios foram ordenados e julgados quanto à sua atratividade global, com base na técnica de pesos MACBETH. O objetivo dessa etapa foi demonstrar a relevância de cada critério para o grupo de decisores, comparando-os quanto a importância em elevar um critério do pior para o melhor nível de desempenho (saltos de melhoria ou *swings*), isto é, o quanto os decisores estavam dispostos a abrir mão dos benefícios de um critério, em detrimento da maior relevância de um outro critério.

Seguindo essa técnica (58,61) para a **ordenação dos pesos**, os decisores foram convidados a considerar que todos os critérios estariam no pior nível de desempenho, conforme figura 22– células azuis, sendo assim eles escolheram qual dos critérios poderia ser movido do pior para o melhor nível de desempenho (salto de melhoria) por meio da seguinte pergunta feita pelo facilitador: “Qual dessas melhorias para vocês é mais importante?”, em seguida esses saltos de melhoria ou *swings*, em cada critério foram avaliados pelos decisores quanto a sua relevância, por meio da pergunta: “Quão importante

esse salto de melhoria é?” Nota-se que a primeira questão busca responder em qual critério a melhoria entre o pior e o melhor nível de desempenho foi mais importante, e a segunda pergunta buscou mensurar a importância intrínseca de cada melhoria, de acordo com as categorias semânticas de atratividade. O processo foi repetido sucessivamente para todo o conjunto restante de critérios e a ordem de preferências, identificada por números, como demonstrado na figura 23.

Figura 23: Ordenação dos pesos dos critérios



Adaptado de Bana e Costa (2008)

O resultado em da ordenação dos pesos em ordem decrescente de preferência foi: “Morte por qualquer causa”, “Sangramento clinicamente importante”, “Prevenção de TVP Proximal”, “Prevenção de TVP Distal”, “Existência de reversor”, “Trombocitopenia”, “Custo total do tratamento” e “Conforto e conveniência para o paciente”.

Após estabelecida a ordenação dos pesos, foram atribuídos valores a eles, por meio da comparação da diferença de atratividade (importância) entre os saltos de melhoria ou *swings*, em cada critério com a realização dos **juízos qualitativos** (61).

Os julgamentos aconteceram com a assistência do facilitador por meio da seguinte exposição: “Nessa etapa vamos avaliar a contribuição relativa dos critérios individualmente, na avaliação global de cada um dos anticoagulantes, sendo assim vocês consideram mais importante elevar o nível de desempenho do critério de maior peso, “Morte por qualquer

causa” de 9 casos para 1 caso a cada 1000 pacientes, ou elevar o nível do desempenho do critério ” Sangramento clinicamente importante” de 6 casos para cada 1000 pacientes para nenhum caso (figura 23), e qual a importância dessa diferença”. Os julgamentos consistiram na comparação entre os saltos de melhoria ou *swings*.

Conforme já foi exposto nessa dissertação, não é obrigatória a realização dos julgamentos em todos os níveis da matriz (57), entretanto, considera-se boa prática (58,59) realizar mais do que o mínimo de comparações necessárias para determinar os pesos dos critérios, de forma a verificar a consistência dos julgamentos pelos decisores, sendo assim os julgamentos foram realizados na **primeira linha da matriz**, comparando a melhoria (*swing*) mais importante com todas as outras; na **última coluna** onde foi avaliada a importância intrínseca de cada melhoria, e na **linha diagonal** onde foram comparados todos os *swings* em pares. As referências de ponderação também foram importantes para avaliar a consistência das respostas dos decisores. A figura 24 apresenta a ponderação dos critérios, segundo as referências de ponderação, figura 25.

Figura 24 - Ponderação dos critérios.

	[ Morte q.causa ]	[ Sangramento ]	[ TVP P ]	[ TVP D ]	[ Reversor ]	[ Trombocitopenia ]	[ Custo total ]	[ Conforto ]	Anti-ideal	Escala atual	
[ Morte q.causa ]	I 0.0	forte 9.5	mt. forte 12.5	extrema 16.5	extrema 19.5	extrema 22.0	extrema 23.5	extrema 24.5	extrema 28.5	28.5	extrema
[ Sangramento ]		I 0.0	moderada 3.0	P 7.0	P 10.0	P 12.5	P 14.0	P 15.0	extrema 19.0	19.0	mt. forte
[ TVPP ]			I 0.0	forte 4.0	P 7.0	P 9.5	P 11.0	P 12.0	mt. forte 16.0	16.0	moderada
[ TVPD ]				I 0.0	moderada 3.0	P 5.5	P 7.0	P 8.0	forte 12.0	12.0	fraca
[ Reversor ]					I 0.0	fraca 2.5	forte 4.0	forte 5.0	forte 9.0	9.0	mt. fraca
[ Trombocitopenia ]						I 0.0	fraca 1.5	fraca 2.5	forte 6.5	6.5	nula
[ Custo total ]							I 0.0	fraca 1.0	forte 5.0	5.0	
[ Conforto ]								I 0.0	forte 4.0	4.0	
Anti-ideal									I 0.0	0.0	

Julgamentos consistentes

Figura 25: Referências de Ponderação

TVPP	TVPD	Conforto	Sangramento	Trombocitopenia	Reversor	Morte q.causa	Custo total
5	30	VO	0	0	Reversor parcial	1	160
10	40	SC	1.5	2	Sem reversor	3	200
15	50		3	4		5	240
20	60		4.5	6		7	280
25	70		6	8		9	320

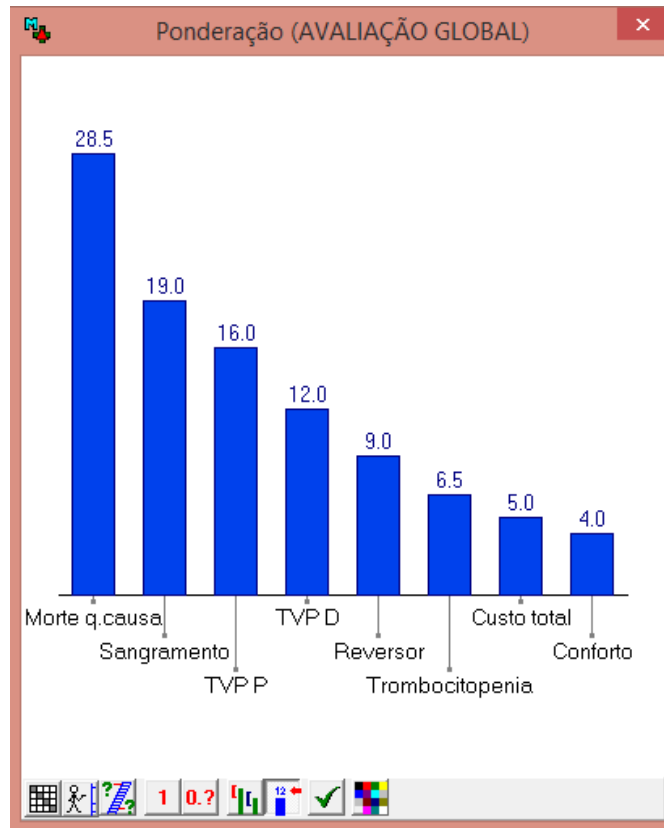
A ordenação dos pesos e os julgamentos dos critérios foram oriundos de decisão consensual fundamentada nos valores, experiência profissional, e nas discussões ocorridas durante a conferência de decisão; sempre auxiliados pelo facilitador que, de forma imparcial, buscou orientar as discussões, com intuito de identificar os pontos relevantes no estabelecimento das ordenações e julgamentos dos critérios, e organização das discussões, buscando alcançar um consenso entre todos os membros.

O histograma (figura 26) representa a escala de ponderação de pesos MACBETH, com a **quantificação dos pesos** ordenados em ordem decrescente de atratividade, construído com base na matriz de julgamentos de ponderação.

Nesse modelo, o critério de maior peso, isto é, aquele que apresentou maior impacto no valor global das opções foi a “Morte por qualquer causa”, seguido de “Sangramento

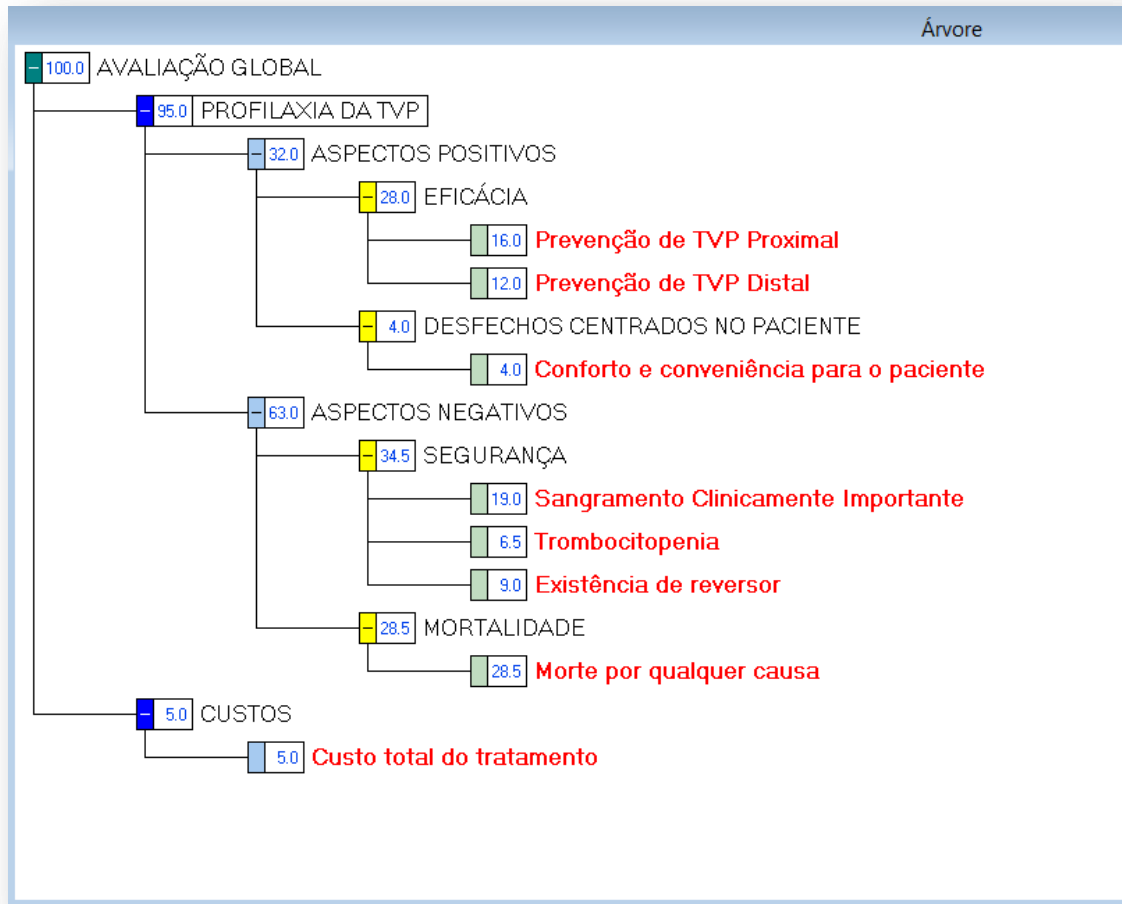
cl clinicamente importante”, “Prevenção de TVP Proximal”, “Prevenção de TVP Distal”, “Existência de reversor”, “Trombocitopenia”, “Custo total” e “Conforto”.

Figura 26: Escala de Ponderação de Pesos MACBETH



A figura 26 mostra que o critério “Morte por qualquer causa” foi o critério de maior peso no modelo, seguido do critério “Sangramento clinicamente importante” e “TVP proximal”. Na preferência dos decisores evitar a “Morte por qualquer causa” é o critério mais importante no modelo, onde todos os esforços devem ser concentrados para alcançar esse objetivo.

Figura 27: Árvore de Valores com os pesos sobre os nós



Ao final da ponderação dos critérios, o programa M-MACBETH (66) possibilitou a visualização dos pesos distribuídos na árvore, como demonstrado na figura 27. Ao analisar essa representação da árvore de valores, observa-se que os custos tiveram apenas 5% de peso na tomada de decisão.

### 5.3. Recomendações do modelo MACBETH

Após a construção do modelo, levantamento das pontuações e ponderação de pesos aos critérios, o programa M-MACBETH fez a agregação dos resultados representada pela combinação da pontuação das alternativas com os pesos alocados aos critérios, resultando

no valor global de cada anticoagulante (vide equação do modelo aditivo-pag.42) e análise de sensibilidade e robustez (61, 67).

É importante reforçar mais uma vez que a condição de independência preferencial dos critérios, é essencial para a realização do modelo aditivo (58,77).

### 5.3.1. Análise dos Resultados

Os resultados foram apresentados por meio da tabela de pontuação global e termômetro global, e foram explorados por meio da análise do perfil de diferenças das pontuações, perfil de diferença de pontuações ponderadas e gráfico XY. Os resultados permitirão o desenvolvimento de um plano de ação futuro, para a implementação do medicamento de maior valor global que atenda as prioridades e expectativas dos decisores da instituição.

1) Pontuação Global e Termômetro Global: O programa gerou a tabela de pontuações (figura 28) e o termômetro global (figura 29), onde são apresentados os resultados dos julgamentos realizados durante a conferência de decisão, levando em conta as pontuações e os pesos de cada critério para a rivaroxabana e para a enoxaparina, gerando um valor global para cada anticoagulante.

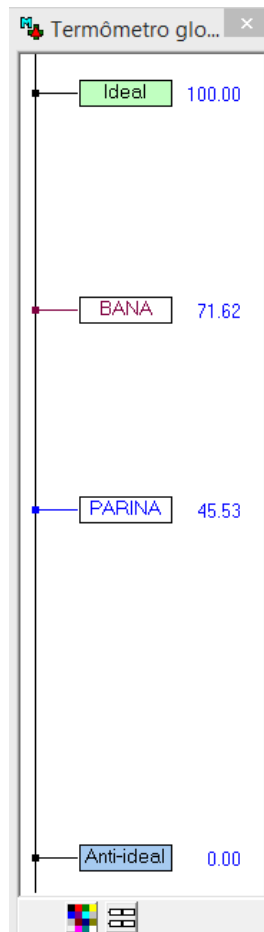
De acordo com a figura 28, a rivaroxabana foi a opção que apresentou a maior pontuação global com 71,62 pontos em comparação a enoxaparina que obteve pontuação de 45,53. Esse resultado demonstra que, segundo os critérios considerados e com base nos julgamentos, a rivaroxabana é o medicamento recomendado pelo modelo no cenário de prevenção da TVP, no pós operatório de cirurgias ortopédicas de grande porte no INTO, por apresentar maior valor global quando comparada à enoxaparina. Ademais, os resultados da tabela de pontuação são importantes para demonstrar que a rivaroxabana obteve pontuação global próxima à referência superior, representada pelo tratamento ideal, o medicamento cujo desempenho é superior em todos os critérios, totalizando 100 pontos.

Figura 28: Tabela de Pontuação Global

Opções	Global	TVPP	TVPD	Conforto	Sangramento	Trombocitopenia	Reversor	Morte q.causa	Custo total
Ideal	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
BANA	71.62	94.72	80.20	100.00	30.00	100.00	0.00	90.00	99.73
PARINA	45.53	0.00	4.40	0.00	55.00	75.00	100.00	71.25	7.50
Anti-ideal	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Pesos :		0.1600	0.1200	0.0400	0.1900	0.0650	0.0900	0.2850	0.0500

LEGENDA: BANA= rivaroxabana e PARINA= enoxaparina.

Figura 29: Termômetro Global

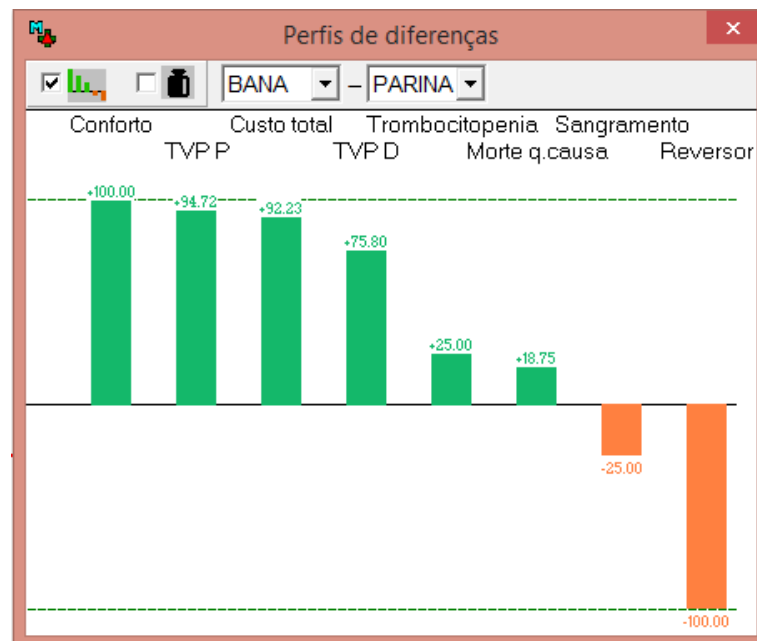


LEGENDA: BANA= rivaroxabana e PARINA= enoxaparina.

As opções apresentadas no termômetro global (figura 29), nas cores azul e verde, representam as opções “Anti-ideal” e “Ideal”, que equivalem às referências globais inferior e superior em todos os critérios, respectivamente.

2) Perfil de Diferenças de Pontuações: Essa análise permitiu estabelecer as diferenças de pontuações entre a rivaroxabana e a enoxaparina. Como observado na figura 30, as diferenças positivas (barras verdes) correspondem aos critérios em que o desempenho da rivaroxabana, foram mais atrativos, e as diferenças negativas (barras laranja) correspondem aos critérios em que o desempenho da enoxaparina, foram mais atrativos. Segundo essa análise, a enoxaparina foi mais atrativa apenas nos critérios “Sangramento clinicamente importante” e “Existência de reversor”, onde obteve desempenhos positivos.

Figura 30: Perfil de diferenças de pontuações

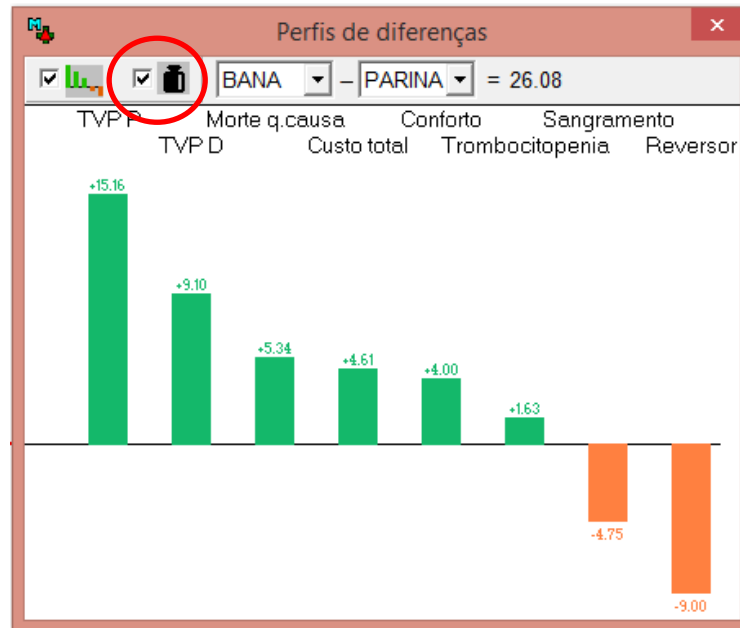


3) Diferenças de Pontuação Ponderadas: Essa análise permitiu avaliar em que medida as diferenças de valor em favor da rivaroxabana compensaram ou não as diferenças a favor da enoxaparina. A diferença de pontuação global observada entre elas, conforme figura 31, foi de 26,08.

Trazendo à luz os critérios “Sangramento clinicamente importante” e “Existência de reversor” onde a Enoxaparina alcançou desempenhos positivos, observou-se que a diferença de valor a favor dessa tecnologia segundo esses critérios foi pequena, com pontuações de 4,75 e 9,00, respectivamente.

Nos critérios restantes a rivaroxabana apresentou desempenhos positivos, e segundo essa análise a “Prevenção de TVP Proximal” e a “Prevenção de TVP Distal” foram os critérios que apresentaram melhor compensação em diferenças de pontuação a favor dela, com pontuações de 15,16 e 9,10, respectivamente.

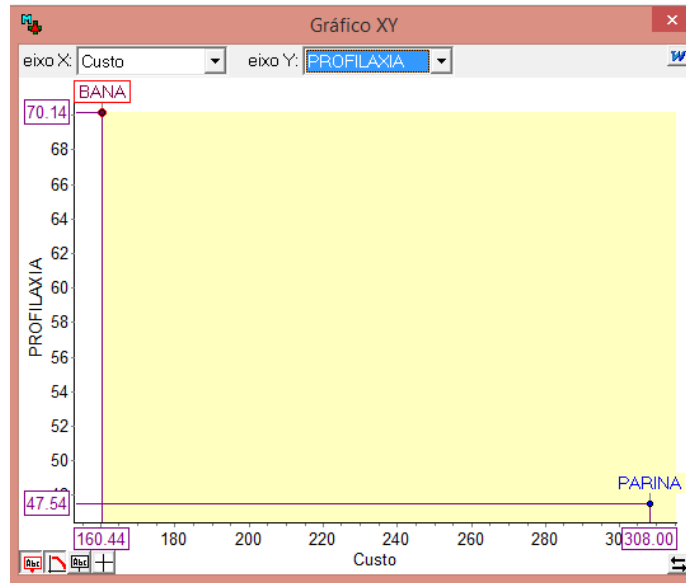
Figura 31: Perfil de diferenças de pontuações ponderadas



4) Gráfico XY – Segundo o manual M-MACBETH (57), o gráfico XY faz a comparação das pontuações das opções em dois critérios ou grupo de critérios.

Conforme apresentado na figura 32, M-MACBETH construiu o gráfico Custo X Profilaxia, onde observa-se que a pontuação global da Rivaroxabana diminuiu se comparada a pontuação exibida no resultado do modelo (figura 28 e 29), isso se deve ao fato de que o critério custo não foi considerado no eixo Y, sendo considerados somente os aspectos positivos e negativos da profilaxia da TVP. Devido ao menor custo da rivaroxabana sua pontuação global sem esse critério diminuiu para 70,14 pontos, entretanto, ela ainda se apresentou como melhor opção, o que significa que o critério “Custo total do tratamento” não interferiu nos resultados do modelo.

Figura 32: Gráfico XY (Custo X Profilaxia)



### 5.3.2. Análise de Sensibilidade

O programa M-MACBETH (66) permite a realização da análise de sensibilidade no peso de cada critério, de modo a verificar o quanto as recomendações do modelo se alteram quando o peso de um critério sofre variações entre 0% a 100% (57). Sendo assim, a análise de sensibilidade busca determinar se algum critério exerce influência crítica na avaliação geral do modelo.

Os critérios “Prevenção de TVP Proximal” e “Prevenção de TVP Distal”, relacionados à eficácia dos anticoagulantes, estão representados na figuras 33 e 34 onde observa-se que diante de qualquer variação de peso nesses critérios, rivaroxabana permanece com maior pontuação global, sendo o anticoagulante de escolha. O critério “Prevenção de TVP Proximal” teve 16% de peso, representando pela linha vertical vermelha, com sua variação o gráfico demonstra que as duas opções “seguiram” em sentidos opostos, sendo o valor global da Rivaroxabana diretamente proporcional ao aumento dos pesos; de outro modo, observa-se queda no valor global da enoxaparina com o aumento do peso. Nesses dois critérios a rivaroxabana foi sempre mais atrativa que a enoxaparina.

Figura 33: Análise de Sensibilidade no critério “Prevenção de TVP Proximal”

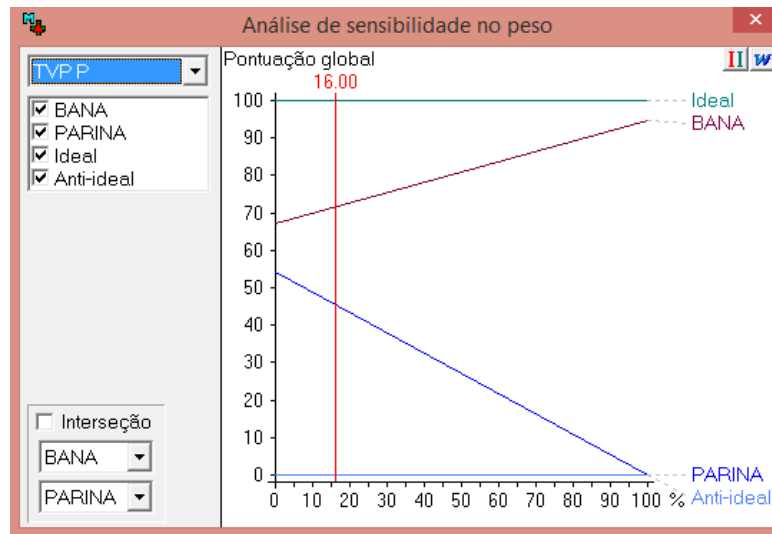
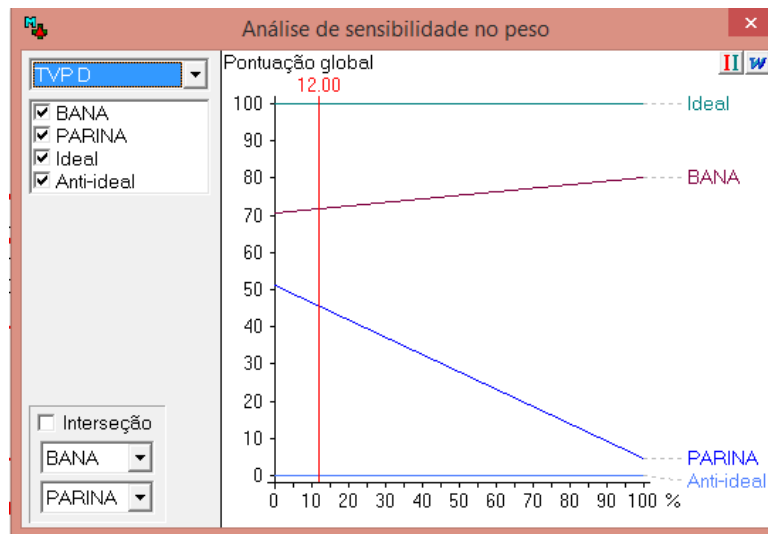


Figura 34: Análise de Sensibilidade no critério “Prevenção de TVP Distal”



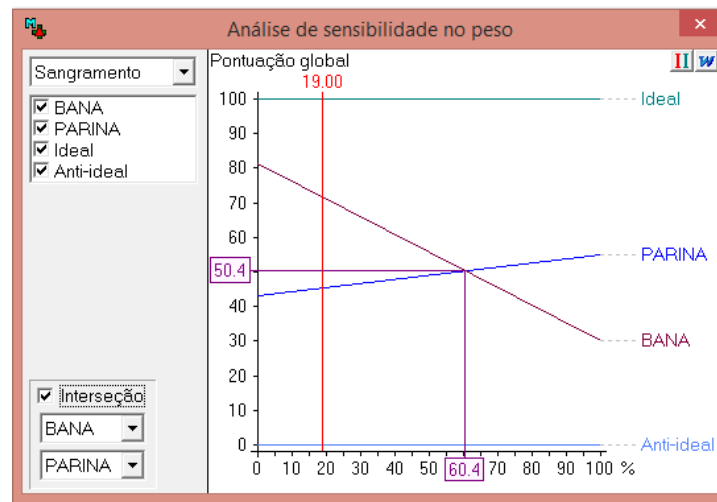
Ao analisar as figuras 35 e 36, os critérios “Sangramento clinicamente importante” e “Existência de reversor”, observa-se que foram os únicos a exibir alterações na recomendação conforme a variação dos pesos, tornando os resultados do modelo favoráveis à Enoxaparina.

De acordo os julgamentos realizados, o critério “Sangramento clinicamente importante” (figura 35) obteve 19% de peso, a análise de sensibilidade revela que 60,4% foi o peso de indiferença global, observado no gráfico pelo ponto de interseção entre as duas

opções, nesse peso rivaroxabana e enoxaparina seriam igualmente atrativas. Ao variar o peso para além deste valor, a Enoxaparina seria o medicamento globalmente mais atrativo.

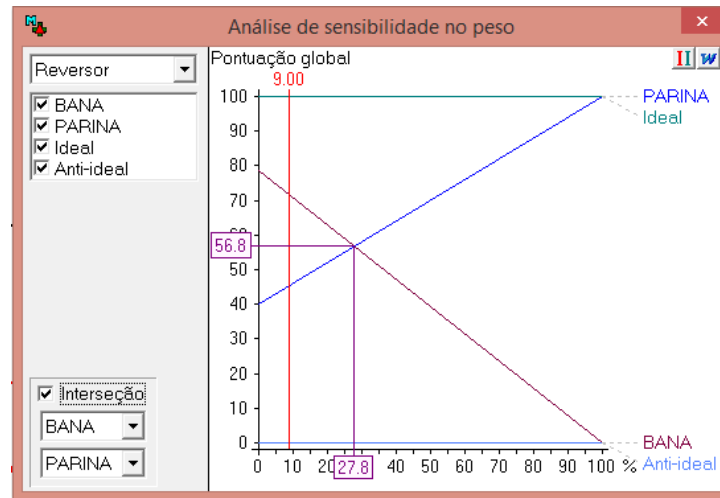
Diante do exposto, vale destacar que para que as recomendações do modelo fossem modificadas segundo o critério “Sangramento clinicamente importante”, o peso deveria aumentar de 19% para além de 60,4%, mudanças grandes e provavelmente pouco factíveis.

Figura 35: Análise de Sensibilidade no critério “Sangramento clinicamente importante”



Como observado na figura 36, no critério “Existência de reversor” o peso de 27,8% representou a indiferença global, onde as duas opções seriam preferidas por apresentar a mesma atratividade. Com a variação do peso para além desse valor, a enoxaparina teria maior pontuação global, modificando as recomendações do modelo. De maneira semelhante ao critério anterior, a variação de peso nesse critério teria de ser muito grande, com pequena probabilidade de ocorrência na prática.

Figura 36: Análise de Sensibilidade no critério “Existência de reversor”



A análise de sensibilidade demonstrou que as recomendações do modelo não se alteraram, com a variação nos pesos segundo os critérios: “Prevenção de TVP Proximal”, “Prevenção de TVP Distal”, “Trombocitopenia”, “Morte por qualquer causa”, “Custo total do tratamento” e “Conforto e conveniência para o paciente”. Nesses critérios, a rivaroxabana foi sempre mais atrativa que a enoxaparina.

### 5.3.3. Análise de Robustez

Diante de níveis variados de incerteza ou imprecisão da informação, M-MACBETH realizou uma análise de robustez com o intuito de verificar que conclusões robustas poderiam ser extraídas do modelo (57).

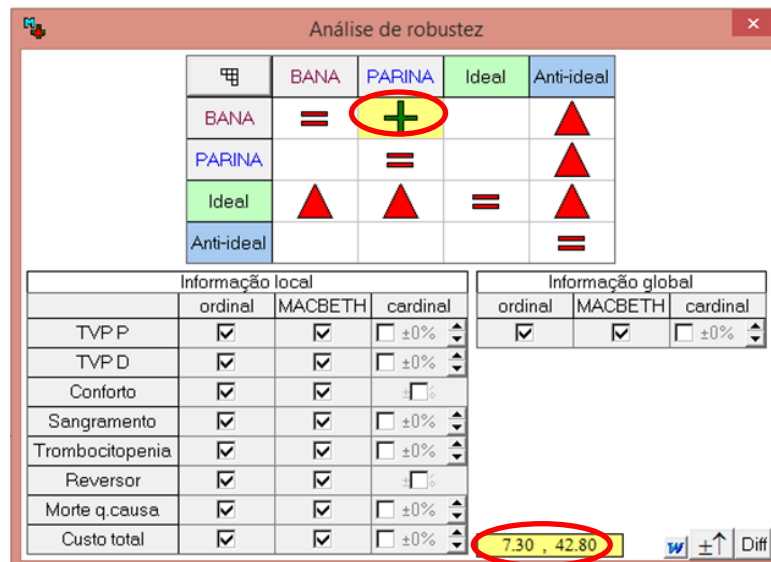
As informações foram organizadas como local, que diz respeito à informação específica em cada critério, e global, que diz respeito à informação de ponderação dos critérios, e como **informação ordinal** referentes à ordenação dos critérios, **informação MACBETH** referentes aos julgamentos qualitativos e **informação cardinal**, referente às escalas específicas validadas pelos avaliadores (57).

Para validar a robustez do modelo foram feitas análises sem a informação cardinal; sem a informação global MACBETH; retirando-se o critério “Custo total do tratamento” e inserindo imprecisão no critério “Trombocitopenia”.

Segundo a primeira análise o sinal (+) apontado na figura 37 indicou que a Rivaroxabana teve dominância aditiva sobre a Enoxaparina mesmo sem considerar a informação cardinal, referente a função de valor e aos pesos. Isso significa que a informação ordinal e a informação MACBETH foram suficientes para demonstrar a dominância da Rivaroxabana sobre a Enoxaparina.

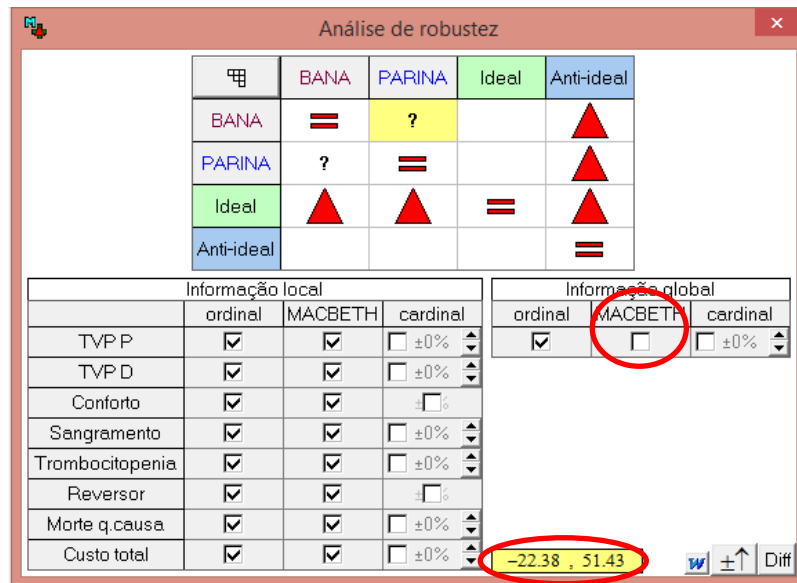
Nessa análise, o modelo apresenta como menor e maior diferença de pontuação entre as opções, os valores de 7,30 e 42,80, respectivamente (figura 37). Isso significa que mesmo alterando os pesos ou a função de valor em função da enoxaparina, respeitando os julgamentos realizados, ainda assim a rivaroxabana teria uma diferença de pontuação a seu favor de 7,30, sendo a opção de escolha.

Figura 37: Análise de Robustez do modelo sem a informação cardinal



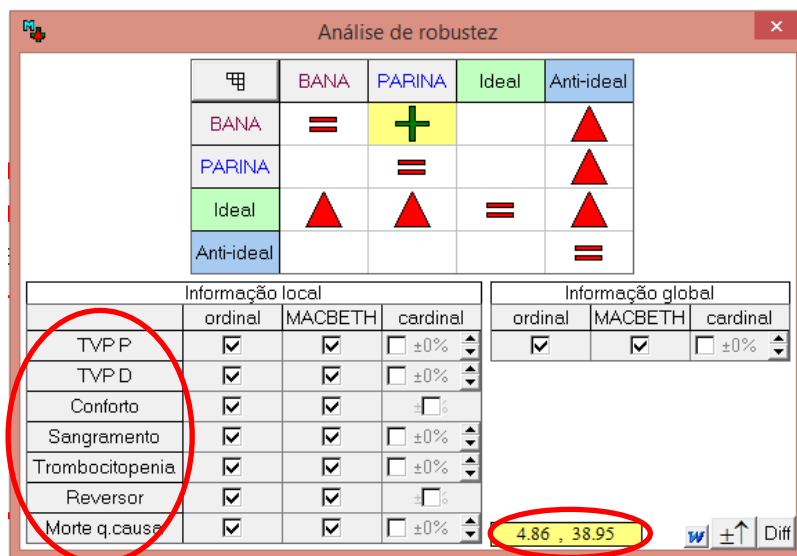
De acordo com a segunda análise, apenas quando não foi considerada a informação global MACBETH (nos pesos), como observado na figura 38, é que não se pôde concluir qual opção foi mais atrativa e as diferenças mínima e máxima entre as opções se ampliaram muito (-22,38 e 51,43).

Figura 38: Análise de Robustez do modelo sem a informação global MACBETH



Seguindo na terceira análise, ao construir o modelo sem considerar o custo como um critério, conforme figura 39, observa-se que este não influencia o resultado do modelo. A Rivaroxabana permanece sendo a opção mais atrativa, apresentando dominância aditiva sobre a Enoxaparina. Entretanto, observa-se que a diferença de pontuação mínima (4,86) e máxima (38,95) em favor da rivaroxabana diminuem comparadas ao modelo onde o custo foi considerado, isso é facilmente explicado devido ao seu menor custo.

Figura 39: Análise de Robustez do modelo sem o critério custo



As figuras 40 e 41, termômetro global e tabela de pontuação global, demonstraram que houve apenas uma pequena alteração da pontuação global das opções – rivaroxabana com 70,14 pontos e enoxaparina com 47,54 pontos, quando o custo não foi considerado como critério.

A robustez do modelo é analisada após verificar que mesmo com as alterações realizadas, retirada da informação cardinal e do critério custo, continua-se a concluir que a Rivaroxabana é o melhor antiacoagulante para esse cenário, segundo os critérios avaliados, apresentando dominância aditiva, tratando-se portanto de uma escolha robusta.

Figura 40 – Termômetro global do modelo sem o critério custo

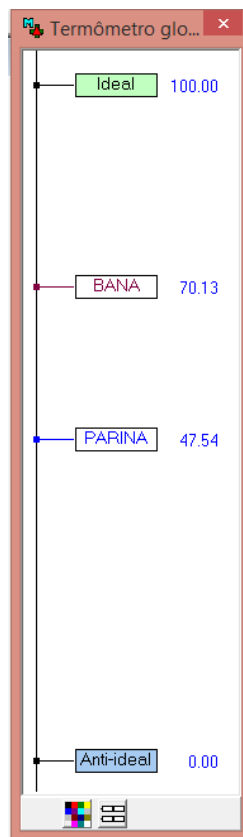
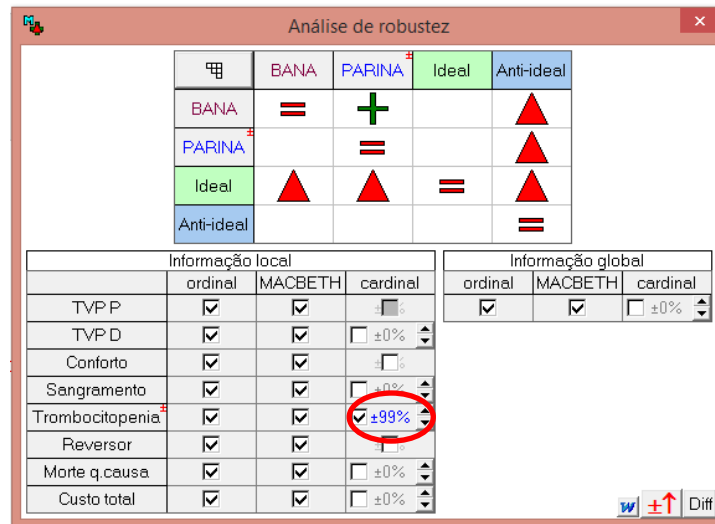


Figura 41 – Tabela de pontuação global do modelo sem o critério custo

Opções	Global	TVP P	TVP D	Conforto	Sangramento	Trombocitopenia	Reversor	Morte q.causa
<b>Ideal</b>	<b>100.00</b>	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
<b>BANA</b>	<b>70.13</b>	94.72	80.20	100.00	30.00	100.00	0.00	90.00
<b>PARINA</b>	<b>47.54</b>	0.00	4.40	0.00	55.00	75.00	100.00	71.25
<b>Anti-ideal</b>	<b>0.00</b>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Pesos :		0.1684	0.1263	0.0421	0.2000	0.0684	0.0948	0.3000

Em última análise foi verificada a robustez considerando a imprecisão no critério “Trombocitopenia”, e observou-se que mesmo ao adotar 99% de imprecisão na informação cardinal, o modelo continua a concluir que a rivaroxabana domina aditivamente a enoxaparina, sendo uma escolha robusta, como observado na figura 42.

Figura 42 – Análise de robustez explorando imprecisão no critério “Trombocitopenia”



Sendo assim, diante das análises realizadas para as duas opções, é possível concluir que o modelo é robusto.

## 6. DISCUSSÃO

A profilaxia de TVP após as cirurgias ortopédicas de grande porte é feita com base no *trade-off* entre a redução do risco de trombose e o aumento do risco do sangramento. Os resultados das metanálises construídas com base nos estudos selecionados demonstraram que a rivaroxabana foi mais efetiva que a enoxaparina na redução de TVP Proximal (RR: 0,30 95% IC 0,11 a 0,82) e TVP Distal (RR: 0,52 95% IC 0,39 a 0,68), ao custo do risco aumentado da ocorrência de eventos hemorrágicos maiores ou clinicamente relevantes (RR: 1,51 95% IC 0,81 a 2,81), sem diferenças estatisticamente significativas para este e outros eventos adversos.

Ao avaliar o desempenho das opções e os resultados do modelo, observou-se que a rivaroxabana foi mais atrativa que a enoxaparina, embora não tenha correspondência com o que é observado na prática clínica do INTO, onde a enoxaparina é amplamente prescrita tanto para prevenção, quanto para o tratamento da TVP. Os resultados do modelo foram claramente de encontro com a intuição de uma parte dos decisores, observada pequena discordância resolvida em grupo de forma consensual. Alguns fatores podem ser analisados para justificar tal predileção no cenário de estudo como: experiência no manejo do tratamento, risco reduzido de Trombocitopenia quando comparada a heparina não fraccionada (HNF), uso consagrado na prática clínica e aversão ao risco de sangramento pelo uso dos anticoagulantes orais.

Os ensaios clínicos que alimentaram o modelo trabalharam com desfechos compostos que se mostram atrativos, do ponto de vista de quem realiza o estudo, por requerer um número menor de participantes, contudo a interpretação dos seus resultados pode ser enganosa, superestimando o efeito das intervenções. O desfecho composto assume que existe homogeneidade do efeito do tratamento para todos os resultados incluídos nele. Por esse motivo, a fim de buscar transparência nos resultados, foram realizadas metanálises para cada desfecho.

Os desempenhos apontados pelas evidências para os critérios de eficácia (TVP Proximal e TVP Distal) foram motivos de dúvida entre os decisores devido ao desempenho superior da Rivaroxabana, quando comparado às suas vivências e expectativas. Uma parte

dos decisores relatou maior experiência com a Enoxaparina. Ao realizar uma análise crítica das evidências foram observadas algumas limitações metodológicas, como o uso da análise por intenção de tratar modificada, estratégia que pode reduzir a confiança nas evidências prejudicando a randomização. Entretanto, a despeito disso o nível de evidência foi aceitável para informar que a rivaroxabana se não for mais eficaz que a enoxaparina, tem eficácia no mínimo semelhante.

Além disso, a metanálise também evidenciou heterogeneidade significativa para o desfecho de TVP Proximal. Sabe-se que essa heterogeneidade poderia ter sido explorada por meio de análises de subgrupos ou meta-regressão (75), a fim de identificar quais foram os fatores responsáveis pelas diferenças apresentadas, todavia não foi possível utilizar tais estratégias em virtude do tempo reduzido para o seu desenvolvimento.

Durante a conferência de decisão foi levantada a discussão quanto à importância de inserir o critério “Prevenção de TVP Distal” no modelo, e os profissionais concluíram que sua avaliação é pertinente sendo um desfecho clinicamente útil, embora com menor peso clínico comparado à “Prevenção de TVP Proximal”, mas considerado importante no sentido de minimizar a ocorrência de complicações tardias como a síndrome pós-trombótica e a insuficiência venosa, além do risco de progressão do trombo com evolução para o quadro de TVP Proximal, que é a forma mais perigosa, pelo risco de embolia pulmonar.

Para fundamentar a confiança no uso do critério “Prevenção de TVP Distal”, buscou-se evidências científicas a fim de avaliar se existe uma relação consistente entre esse desfecho e a ocorrência de eventos tromboembólicos sintomáticos. Nesse contexto, foi selecionada uma revisão sistemática com 26 ECR, nos quais 19 abordaram a prevenção de TVP em pacientes ortopédicos. Os resultados foram apresentados em taxas medianas globais para TVP assintomática e TEV sintomático e foram de 9,11% (0,75 a 54,87%) e 0,49% (0,00 a 3,10%), respectivamente. A variabilidade nas proporções persistiu em análises específicas (78).

Do mesmo modo, outra revisão sistemática de 10 ECR e dois estudos de coorte em pacientes submetidos à ATJ e ATQ realizou profilaxia com enoxaparina para avaliar sua relação com a ocorrência de eventos tromboembólicos sintomáticos e verificou-se que a proporção de TVP Distal pós-cirurgia e de TEV sintomático três meses após a ATQ foi cerca

de 5: 1 e para ATJ foi de 21: 1. A incidência de TVP Distal após a cirurgia foi de 13,2% após ATQ e 38,1% após ATJ, e as taxas de TEV sintomático três meses pós ATQ foram de 2,7% e pós ATJ de 1,8%. Os resultados das duas revisões confirmam o que foi discutido pelos decisores, quanto à importância da avaliação de desfecho assintomático no modelo, especialmente pelo risco de evolução para complicações do quadro (79).

O modelo foi construído com vistas à atenção da profilaxia de TVP no período pós-operatório, que compreende a internação hospitalar e o tratamento domiciliar, já que os pacientes em boas condições clínicas e cirúrgicas recebem alta entre quatro e cinco dias após a cirurgia, sendo imperativa a necessidade de manutenção da profilaxia no período pós-alta.

Da mesma forma, para uso da enoxaparina, torna-se mandatória a necessidade de treinamento dos pacientes, preparando-os para esse período, como fator primordial para adesão ao tratamento e alcance de profilaxia adequada, sabendo que esta reduz consideravelmente a ocorrência de desfechos de grande relevância clínica.

A representação do problema sob a forma de uma árvore de valores organizada por meio dos critérios possibilitou ampliar sua visão geral, evitando que a tomada de decisão ocorra de forma heurística, contemplando assim variadas dimensões. Isso significa incluir também aspectos relacionados à perspectiva do paciente (58).

Seguindo essa perspectiva, uma RS (80) sobre os valores e preferências dos pacientes quanto a terapia antitrombótica apresentou resultados bastante variáveis, a depender das experiências com tratamentos anteriores e dos desfechos considerados. Além disso, outro ponto interessante a considerar diz respeito às diferentes visões que médicos e pacientes apresentam sobre o *trade-off* entre sangramento e trombose, com variabilidade de valores e preferências entre eles, geralmente discordantes, onde os médicos preocupam-se muito mais com o sangramento associando com morte e complicações e os pacientes preocupam-se mais com a TVP. Diante disso o tratamento deve assegurar as preferências dos pacientes de maneira individual.

As diversidades de visões e expectativas são capturadas no modelo, que idealmente deve incluir a participação dos pacientes, embora no caso desse estudo tenha sido inviável, pela necessidade de alguém com treinamento prévio a fim de obter participação mais efetiva. Nesse contexto, a elaboração de um resumo executivo, com

apresentação dos resultados das evidências foi uma estratégia utilizada para proporcionar maior familiaridade com o problema, antes de iniciar a conferência de decisão. Ao longo da reunião, as discussões se ampliaram e o propósito da avaliação pelo método foi melhor compreendido. Trabalhar com uma estrutura de valores organizada em categorias pode trazer maior clareza ao problema, dividindo o problema em partes menores.

Com base nessas informações, vale reforçar a importância da realização de dois ou mais encontros presenciais, favorecendo que os decisores alcancem uma compreensão mais aprofundada do problema e do método, promovendo debates mais consistentes. Por outro lado, destaca-se que nesse trabalho isso não foi possível devido à dificuldade de conciliação das agendas dos participantes. Reunir tais profissionais com o objetivo de aplicar um método novo foi uma tarefa desafiadora.

Sendo assim, com o objetivo de remir o tempo e reter todos os decisores até o final da discussão, não foram introduzidos julgamentos em todos os níveis de desempenho da matriz, sendo o restante completado pelo programa por transitividade, sem acarretar alterações significativas, em vistas disso, realizou-se uma análise para verificar como o programa lida com matrizes incompletas e foi possível concluir que M-MACBETH é flexível permitindo encontrar soluções que respeitam os julgamentos realizados. Esse aspecto é importante no sentido de favorecer o andamento da conferência de decisão quando o tempo disponível para sua realização é curto. Ainda assim, torna-se importante reforçar que todos os julgamentos foram validados pelos decisores.

Como demonstrado na literatura, um dos participantes alcançou maior entendimento do método e se destacou durante a discussão, sua atuação segura com considerações bem fundamentadas em cada julgamento contribuíram no compartilhamento de visão, experiências e perspectivas com o grupo (51). Merece destaque considerar que sempre existirá nesse tipo de reunião, o risco da ocorrência de um “efeito rebanho”, onde um participante ou grupo de participantes polariza a discussão com base em convicções sustentadas por algum tipo de conflito de interesse. Felizmente, não foi observado nesse caso.

O método MACBETH por seguir o paradigma científico construtivista baseado na importância em reconhecer a subjetividade presente no processo de decisão, não busca soluções ideais, pois objetiva geração de conhecimento, sendo assim os resultados do modelo foram apenas recomendações (58,61,74). Logo, o método apresenta também grande potencial de aplicação na área de ATS, como suporte nas decisões de seleção, registro e priorização para investimento ou desinvestimento de tecnologias em saúde.

Os estudos realizados em ATS têm apontado cada vez mais para a necessidade de adaptação das abordagens convencionais para um enfoque com base em uma avaliação multicritérios, por valorizar as características diferenciadas das populações de pacientes e das tecnologias. Em outras áreas do conhecimento, a análise de decisão multicritérios está bem desenvolvida, com maior aceitação e uso.

Um levantamento realizado para investigar o processo de recomendação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (CONITEC) e o perfil das demandas e incorporações de medicamentos, de janeiro/2012 a junho/2016, concluiu que os critérios “benefícios clínicos adicionais” e “baixo impacto orçamentário” foram as principais justificativas de incorporação, sendo também apontadas as “necessidades clínicas não preenchidas” (81). Isso reforça que o sistema tem se movido em direção a privilegiar abordagens voltadas para o valor, não centrando exclusivamente em aspectos relacionados à doença. A introdução dessa nova abordagem é uma tarefa desafiadora.

No Brasil, a CONITEC, cuja função é assessorar o Ministério da Saúde nas decisões relacionadas à incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos no Sistema Único de Saúde (SUS) obteve experiência exitosa com a realização de um painel de especialistas para aplicação de MCDA em decisões de priorização de doenças raras para elaboração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) (82) e recomenda a aplicação do método para decisões de desinvestimento (83).

Quanto às barreiras e desafios, existem várias e são inerentes a todos os processos e métodos usados em ATS, especialmente quando se trata da aplicação prática de um método inovador, nesse sentido pode-se destacar quanto ao M-MACBETH que por ser um processo de pontuação indireta incorpora certo grau de subjetividade, especialmente na etapa de ponderação dos critérios. O processo necessita de maior assistência para sua condução, onde se percebeu, em alguns momentos, maior dificuldade para o facilitador fazer com que

os decisores compreendessem os julgamentos solicitados, sendo importante considerar a capacidade cognitiva dos participantes e o número de julgamentos requeridos na matriz, pois este pode tornar o processo exaustivo e complexo. A necessidade de ao menos duas pessoas, um analista e um facilitador, treinados para aplicar o método, pode ser uma desvantagem. Além disso, o programa não é gratuito e requer renovação anual da licença. A assistência dos pesquisadores da Universidade de Lisboa durante a Conferência de Decisão foi fundamental para a correta aplicação do método.

Por outro lado, podem-se pontuar algumas características do programa que facilitaram a conferência de decisão como a realização de julgamentos qualitativos, que pode simplificar o processo em modelos mais curtos, a interatividade do programa que facilitou a análise dos resultados, as validações das escalas e a possibilidade de verificação da consistência dos julgamentos por meio da exibição e comparação de gráficos e tabelas e as sugestões propostas pelo programa nos julgamentos, quando inconsistências foram evidenciadas. O programa contribuiu na construção do modelo, oferecendo base metodológica consistente. Ademais o modelo estruturado em comparação indireta tem caráter genérico, com possibilidade de aplicação na comparação de medicamentos em outros cenários ortopédicos, permitindo a inclusão ou exclusão de opções, tornando-se, portanto, uma vantagem adicional.

A realização desse estudo foi uma experiência positiva e inovadora. Cada etapa foi conduzida de forma sistemática e reprodutível, proporcionando a possibilidade de estruturar o problema de forma transparente e consistente - pontos fortes dos métodos de MCDA (52).

Por fim, vale lembrar que em qualquer modelo de MCDA, após a deliberação das recomendações, segue-se a etapa de implementação, momento de colocar em prática o que foi recomendado, no entanto essa etapa não foi contemplada como objeto desse estudo, abrindo espaço para avaliações futuras. Além disso, vale reforçar que na prática ainda não existem guias que ofereçam suporte para escolha do método ideal de MCDA a ser aplicado, entretanto, sabe-se que essa decisão depende também do tipo de intervenção e do contexto para implementação, sendo uma área importante a ser explorada em estudos futuros.

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os objetivos desse trabalho foram voltados a desenvolver uma estrutura conceitual (*framework*) de análise multicritério testando a construção de um modelo no contexto hospitalar, com o software M-MACBETH<sup>®</sup>. A construção da estrutura de decisão foi descrita de forma detalhada nessa dissertação, e demonstrou a importância de considerar o valor das tecnologias em saúde a partir da avaliação simultânea de diferentes critérios, fundamentada em base metodológica consistente e transparente, sendo exploradas as incertezas do modelo.

Nesse contexto, o desempenho da rivaroxabana e da enoxaparina foi sustentado por evidências científicas em associação às deliberações consensuais obtidas por meio de julgamentos para obtenção de pontuações e pesos, com suporte de um facilitador, e conduziram a uma escolha defensável do anticoagulante de maior valor para a instituição segundo a preferência dos decisores. É importante lembrar que a tomada de decisão é um processo que se reveste de subjetividade, e teve, nesse trabalho, o enfoque de uma abordagem construtivista, cuja avaliação ocorreu segundo os juízos de valor de cada decisor e das necessidades do contexto.

Os resultados do modelo apontaram para a rivaroxabana como o anticoagulante de maior valor global na profilaxia de TVP no pós-operatório das artroplastias de joelho e quadril, com pontuação global de 71,62. Em ordem decrescente de valor, os três critérios de maior importância de acordo com os decisores do INTO foram: “Morte por qualquer causa”, “Sangramento clinicamente importante” e “Prevenção de TVP Proximal”.

O uso bem-sucedido do método MACBETH, com a realização de uma conferência de decisão estimula a sua introdução gradual na instituição trazendo a possibilidade de que sejam alcançadas decisões transparentes, robustas e defensáveis, com base nas recomendações do modelo, diante dos mais diferentes problemas complexos, especialmente no nível da gestão hospitalar.

Diante do exposto, faz-se ainda imprescindível reforçar que tanto o MACBETH quanto qualquer outro método de MCDA, não substitui o papel do (s) decisor (es) no processo, porém, os auxilia quanto à solução que mais se enquadra aos seus julgamentos, necessidades e preferências. É fundamental que o método MACBETH também seja aplicado

em outros problemas de decisão complexa em saúde, para sua disseminação e aprimoramento prático, além do desenvolvimento futuro de guias consolidando boas práticas com seu uso no contexto hospitalar.

## 8. REFERÊNCIAS

1. Leme LEG, Sguizzatto GT. Profilaxia de tromboembolismo venoso em cirurgia ortopédica. *Rev. Bras. Ortop.* 2012; 47 (6): 685-93.
2. Salerno SM, Carlson DW, Soh EK, Lettieri CJ. Impact of Perioperative Cardiac Assessment Guidelines on Management of Orthopedic Surgery Patients. *Am J Med.* 2007 120, 185.e1-185.e 6
3. 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.
4. Soff GA. A New Generation of Oral Direct Anticoagulants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32:569-574.
5. Falck-Ytter T, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in Orthopedic Surgery Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;133:381S-453S.
6. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition). *Chest* 2008; 133: 381S.
7. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 153: 8–18.
8. Smeltzer SC, Bare BG. Brunner & Suddarth: tratado de enfermagem médico-cirúrgica. 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009. 1v.
9. Sharrock NE, Go G, Harpel PC, Ranawat CS, Sculco TP, Salvati EA. Thrombogenesis during total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1995;(319):1-12.
10. Bastos M, Barreto SM, Caiafa JS, Rezende SM. Tromboprofilaxia: recomendações médicas e programas hospitalares. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2011, 57 (1).
11. Chung I, Lip GYH. Virchow's triad revisited: blood constituents. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2004; 33:449-454.
12. Maffei FHA. Trombose Venosa Profunda dos Membros Inferiores: Incidência, Patologia, Fisiopatologia e Diagnóstico. In: Maffei FHA, Lastoria S, Yoshida WB, Rollo HA. *Doenças Vasculares Periféricas.* 3ª ed. São Paulo: Medsi; 2002.p.1363-86.
13. Lethen H, Flachskampf FA, Schneider R, Sliwka U, Kohn G, Noth J, et al. Frequency of deep vein thrombosis in patients with patent foramen ovale and ischemic stroke or transient ischemic attack. *Am J Cardiol.* 1997 Oct; 80(8): 1066-1069.

14. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting ENDORSE study: a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2008; 371:387-94.
15. Lindblad B, Eriksson A, Bergqvist D. Autopsy-verified pulmonary embolism in a surgical department: analysis of the period from 1951 to 1988. *Br j Surg* 1991; 78:849-52.
16. Anderson FA, Spencer FA. Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation*. 2003; 107: I-9–I-16
17. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Peterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Relative Impacte of Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A population-based study. *Arch Intern Med*. 2002; 162: 1245-48.
18. Kahn SR, Panju A, Geerts W, Pineo GF, Desjardins L, Alexander GG, et al. Multicenter evaluation of the use of venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients in Canada. *Thromb Res* 2007; 119:145.
19. Januel JM, Chen G, Ruffieux C, Quan H, Douketis JD, Crowther MA, et al. Symptomatic in-hospital deep vein thrombosis and pulmonary embolism following hip and knee arthroplasty among patients receiving recommended prophylaxis: a systematic review. *JAMA* 2012; 307:294.
20. Forster R, Stewart M. Anticoagulants (extended duration) for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement or hip fracture repair. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3:CD004179.
21. Caprini JA. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. *The American Journal of Surgery* 2010 199 (Suppl to January 2010), S3–S10.
22. Raskob GE, Hirsh J. Controversies in timing of the first dose of anticoagulant prophylaxis against venous thromboembolism after major orthopedic surgery. *Chest* 2003; 124:379S.
23. White RH, Romano PS, Zhou H, Rodrigo J, Bargar W. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med* 1998; 158:1525.
24. Benmira S, Banda ZK, Bhattacharya V. Old versus new anticoagulants: focus on pharmacology. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*. 2010;5:120-37.
25. Wannmacher, L. Heparinas de Baixo-Peso Molecular: evidências que fundamentam indicações. Organização Pan-Americana da Saúde /Organização Mundial da Saúde. *Uso Racional de Medicamentos. Temas Seleccionados*. vol 4, nº 2, p01-6. Brasília, janeiro de 2007.
26. Watson H, Davidson S, Keeling D. Guidelines on the diagnosis and management of heparin induced thrombocytopenia: second edition. *Br J Haematol* 2012.159:528–540.

27. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e495S-530S.
28. 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 Jun;133(6 Suppl):340S-380S. doi: 10.1378/chest.08-0677.
29. Baroletti S, Piovella C, Fanikos J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): clinical and economic outcomes. *Thromb Haemost*. 2008;100:1130–5.
30. Jenkins I, Helmons PJ, Martin-Armstrong LM, Montazeri ME, Renvall M. High rates of venous thromboembolism prophylaxis did not increase the incidence of heparin-induced thrombocytopenia. *Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety*, 2011. 37, 163–169.
31. Fisher WD. Impact of venous thromboembolism on clinical management and therapy after hip and knee arthroplasty. *J Can Chir*. 2011; 54(5): 344-351.
32. Xing KH, Morrison G, Lim W, et al. Has the incidence of deep vein thrombosis in patients undergoing total hip/knee arthroplasty changed over time? A systematic review of randomized controlled trials. *Thromb Res* 2008;123(1):24.
33. Schiff RL, Kahn SR, Shrier I, Strulovitch C, Hammouda W, Cohen E, et al. Identifying orthopedic patients at high risk for venous thromboembolism despite thromboprophylaxis. *Chest*. 2005; 128(5):3364-71.
34. Botteman MF, Caprini J, Stephens JM, et al. Results of an economic model to assess the cost-effectiveness of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, versus warfarin for the prophylaxis of deep vein thrombosis and associated long-term complications in total hip replacement surgery in the United States. *Clin Ther*. 2002; 24(11):1960-86.
35. Spyropoulos AC, Lin J. Direct medical costs of venous thromboembolism and subsequent hospital readmission rates: an administrative claims analysis from 30 managed care organizations. *J Manag Care Pharm*. 2007;13(6):475-486.
36. BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Ministério da Saúde. DATASUS. Sistema de informações hospitalares do SUS. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2017. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sih/cnv/nipa.def>
37. Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood*, 2010; 115(1) 15-20.
38. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*. 2013; 34(27):2094-106.

39. Fernandes CJCS, Junior JLA, Gavilanes F, Prada LF, Morinaga LK, Souza R. Os novos anticoagulantes no tratamento do tromboembolismo venoso. *J Bras Pneumol.* 2016;42(2):146-154.
40. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008; 358:2765-75.
41. Kakkar AK, Brenner B, Dah OEL, Eriksson BI, Moure P, Muntz J, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 31–39
42. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008; 358:2776-86.
43. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet.* 2009; 373: 1673–80
44. Apostolakis S, Lip GY, Lane DA, Shantsila E. The Quest for New Anticoagulants: From Clinical Development to Clinical Practice. *Cardiovasc Ther.* 2010:1-11.
45. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med.* 2015; 373(25):2413-24.
46. Veen JJ, Maclean RM, Hampton KK, Laidlaw S, Kitchen S, Toth P, et al. Protamine reversal of low molecular weight heparin: clinically effective? *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2011, 22:565–570
47. Sorenson C, Lavezzari G, Daniel G, Burkholder R, Boutin M, Pezalla E, Sanders, G, McClellan M. 281 Advancing Value Assessment in the United States: A Multistakeholder Perspective. *Value Health* 2017 20(2):299-307.
48. Marsh K, Lanitis T, Neasham D, Orfanos P, Caro J. Assessing the Value of Healthcare Interventions Using Multi-Criteria Decision Analysis: A Review of the Literature. *PharmacoEconomics* Feb 2014; 3:345-65.
49. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. *British Medical Bulletin* 2010; 96: 5–21.
50. Angelis A, Kanavos P. Value-Based Assessment of New Medical Technologies: Towards a Robust Methodological Framework for the Application of Multiple Criteria Decision Analysis in the Context of Health Technology Assessment. *PharmacoEconomics* (2016) 34:435–446.
51. Goodwin P, Wright G. Decision analysis for management judgement. 5th ed. Wiley; 2014.

52. Baltussen R, Niessen L. Priority setting of health interventions: the need for multi-criteria decision analysis. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*. 2006;4:14.
53. Thokala P, Duenas A. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Technology Assessment. *Value Health*. 2012; 15 (8):1172-81.
54. Diaby V, Goeree R. How to use multi-criteria decision analysis methods for reimbursement decision-making in healthcare: a step-by-step guide. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014;14(1):81-99.
55. Dodgson J, Spackman M, Pearman A, Phillips L. Multi-criteria analysis: a manual. London: Department for Communities and Local Government; 2009.
56. Keeney RL. Decision Analysis: An Overview. *Operations Research Society of America*. 1982; 30(5):804-36.
57. Costa B, Bana e Costa CA. Manual do usuário M-MACBETH versão 1.1, 2005.
58. Belton V, Stewart T. Multiple criteria decision analysis: an integrated approach. Springer Science & Business Media; 2002.
59. Marsh K, Ijzerman M, Thokala P, Baltussen R, Boysen M, Kalo Z, Lonngren T, Mussen F, Peacock S, Watkins J, Devlin N. Multiple criteria decision analysis for health care decision making – emerging good practices: report 2 of the ISPOR MCDA emerging good practice task force. *Value Health Mar* 2016; 19(2): 125-137.
60. Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EAL, et al. Model parameter estimation and uncertainty: a report of the ISPOR-SMDM Modelling Good Research Practices Task Force Working Group-6. *Med Decis Making* 2012;32:722–32.
61. Bana e Costa CA, De Corte J, Vansnick J. MACBETH. *International Journal of Information Technology & Decision Making* Vol. 11, No. 2 (2012) 359\_387
62. Fasolo B, Bana e Costa CA. Tailoring value elicitation to decision makers' numeracy and fluency: Expressing value judgments in numbers or words. *Omega* 2014; 44: 83-90
63. Bana e Costa CA, Ângulo-Meza L, Oliveira MD. O método MACBETH e aplicação no Brasil. *Engevista*, 2013 15(1):3-27.
64. Bana e Costa C, De Corte J, Vansnick J. On the Mathematical Foundations of MACBETH. In: Greco S, Ehrgott M, Figueira J, eds. *Multiple Criteria Decision Analysis: State of the Art Surveys*. New York: Springer New York; 2016.
65. Angelis A, Montibeller G, Hochhauser D, Kanavos P. Multiple criteria decision analysis in the context of health technology assessment: simulation exercise on metastatic colorectal cancer with multiple stakeholders in the English setting. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2017 Oct 26;17(1):149.

66. Bana e Costa CA, De Corte J, Vansnick J. M - MACBETH (Measuring Attractiveness by a Categorical-Based Evaluation Technique), 2002. (Software). Disponível em: [www.m-MACBETH.com](http://www.m-MACBETH.com)
67. Bana e Costa CA, Lourenço JC, Chagas MP, Bana e Costa JC. Development of Reusable Bid Evaluation Models for the Portuguese Electric Transmission Company. *Decision Analysis*. 2008 Mar;5(1):22-42
68. Phillips L. Decision conferencing. In: Edwards W, Miles R, von Winterfeldt D, editors. *Advances in decision analysis: from foundations to applications*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007, 375-399.
69. AMSTAR (Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews). Checklist Amstar. Disponível em: <https://amstar.ca/> Acesso em: 10/04/2017.
70. Brozek JL, Akl EA, Compalati E, Kreis J, Terracciano L, Fiocchi A, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines part 3 of 3. The GRADE approach to developing recommendations. *Allergy*. 2011 May;66(5):588-95.
71. Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. A once-daily, oral, direct Factor Xa inhibitor, rivaroxaban (BAY 59-7939), for thromboprophylaxis after total hip replacement. *Circulation* 2006;114:2374-81. (Odixa Hip)
72. Turpie AGG, Fisher WD, Bauer KA, Kwong LM, Irwin MW, Kalebo P, et al. (2005) BAY 59-7939: an oral, direct factor Xa inhibitor for the prevention of venous thromboembolism in patients after total knee replacement: a phase II dose-ranging study. *J Thromb Haemost* 3:2479-2486.
73. Bana e Costa CA, Lourenço JC, Oliveira MD, Bana e Costa JC. A Socio-technical Approach for Group Decision Support in Public Strategic Planning: The Pernambuco PPA Case. *Group Decis Negot* 2014 23:5-29.
74. Mühlbacher AC, Kaczynski A. Making Good Decisions in Healthcare with Multi-Criteria Decision Analysis: The Use, Current Research and Future Development of MCDA. *Appl Health Econ Health Policy*. 2015:1-12.
75. Fletcher RH, Fletcher SW, Fletcher G. *Epidemiologia Clínica – Elementos Essenciais - 5ª Ed.* São Paulo: Artmed. 2014
76. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood* 2005 106:2710-2715.
77. Thokala P, Devlin N, Marsh K, Baltussen R, Boysen M, Kalo X, Longrenn T, Mussen F, Peacock S, Watkins J, Ijzerman M. Multiple criteria decision analysis for health care decision making – an introduction: report 1 of the ISPOR MCDA emerging good practices task force. *Value Health* Jan 2016; 19(1):1-13.

78. Chan NC, Stehouwer AC, Hirsh J, Ginsberg JS, Alazzoni A, Coppens, et al. Lack of consistency in the relationship between asymptomatic DVT detected by venography and symptomatic VTE in thromboprophylaxis trials. *Thrombosis and Haemostasis*. 2015; 114/5 (Nov) pp. 869–1091.
79. Quinlan DJ, Eikelboom JW, Dahl OE, Eriksson BI, Sidhu PS, Hirsh J. Association between asymptomatic deep vein thrombosis detected by venography and symptomatic venous thromboembolism in patients undergoing elective hip or knee surgery. *J Thromb Haemost* 2007;5: 1438–43.
80. MacLean S, Mulla S, Akl EA, Jankowski M, Vandvik PO, Ebrahim S, et al. Patient Values and Preferences in Decision Making for a Antithrombotic Therapy: A Systematic Review. *CHEST* 2012; 141 (2) (Suppl): e1S-e23S.
81. Caetano R, Silva RM, Pedro EM, Oliveira IAG, Biz NA, Santana P. Incorporação de novos medicamentos pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS, 2012 a junho de 2016. *Ciência & Saúde Coletiva*, 22(8):2513-2525, 2017.
82. Ministério da Saúde. Priorização de protocolos e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com doenças raras. Brasília: Ministério da Saúde; 2016 [acesso em 11 out 2017]. Disponível em: [http://Conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatrio\\_PCDT\\_DoenasRaras\\_CP\\_FINAL\\_142\\_2015.pdf](http://Conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatrio_PCDT_DoenasRaras_CP_FINAL_142_2015.pdf)
83. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: avaliação de desempenho de tecnologias em saúde – desinvestimento e reinvestimento. Brasília: Ministério da Saúde; 2016 [acesso em 12 out 2017]. Disponível em: [http://Conitec.gov.br/images/Consultas/2016/diretrizf\\_investimento\\_reinvestimento.pdf](http://Conitec.gov.br/images/Consultas/2016/diretrizf_investimento_reinvestimento.pdf)

## APÊNDICE A: Extração dos dados das Revisões Sistemáticas

Parâmetro	Extração dos dados dos estudos				
Autor (ano)	Feng et al (2015)	Gómez-Outes et al (2012)	Alves (2011)	Pathak (2015)	Turun (2011)
Local do estudo	China	Espanha	Portugal	EUA	China
Tipo de estudo	RS com metanálise, Metanálise dose-resposta e network metanálise	Metanálise de ECR e comparação indireta	Metanálise de ECR	Metanálise de ECR	Metanálise de ECR
Intervenção e nº de pacientes analisados	Rivaroxabana (n=7320) Enoxaparina (n=12856)	Rivaroxabana (n=8650) Enoxaparina (n=6936)	Rivaroxabana (n=8650) Enoxaparina (n=6936)	Rivaroxabana (n=6183) Enoxaparina (n=6200)	Rivaroxabana (n=8331) Enoxaparina (n=6930)
Nº de Estudos (Rivaroxabana x Enoxaparina)	7	8	8	4	8
Desfechos avaliados (Primários)	TVP, EP não fatal e Morte por qualquer causa.	TEV sintomático, Sangramento clinicamente importante e óbito.	Incidência de Sangramento clinicamente importante.	Incidência de TEV e de Sangramento clinicamente importante	Incidência de TEV e de Sangramento clinicamente importante
Dose da droga intervenção/controle	Rivaroxabana 2,5, 5, 10, 20, 30mg e Enoxaparina 30 e 40 mg	Rivaroxabana 2,5, 5, 10, 20, 30 mg e Enoxaparina 30 mg e 40 mg	Rivaroxabana 2,5, 5, 10, 20, 30mg Enoxaparina 30 e 40mg	Rivaroxabana 10mg e Enoxaparina 30 e 40mg	Rivaroxabana 2,5, 5, 10, 20, 30mg Enoxaparina 30 e 40mg
Resultados (Rivaroxabana x Enoxaparina)	Risco de TEV (RR: 0,70, 95% IC 0,60 a 0,81) e o risco de sangramento clinicamente relevante RR: 1,52 95% IC 1,14 a 2,02).	Risco de TEV (RR:0,48 95% IC 0,31 a 0,75) Risco de Sangramento (RR: 1,25 95%IC 1,05 a 1,49).	Risco de Sangramento clinicamente relevante (Joelho: RR:1,40 95%IC 0,56-3,52 e Quadril: RR: 1.70 95%IC 0.67-4.32)	Risco de TEV (OR:0,75 95% IC 0,35 a 1,59) e Risco de Sangramento (OR: 0,78 95%IC 0,48 a 1,27).	Risco de TEV (RR:0,38 95% IC 0,25 a 0,59) – Enoxaparina 40 mg e (RR:0,77 95% IC 0,59 a 1,00) – Enoxaparina 30mg. Risco de Sangramento (RR: 1,31 95%IC 0,65 a 2,63).

Parâmetro	Extração dos dados dos estudos				
<b>Autor (ano)</b>	Cao (2010)	Guofeng (2015)	Cohen (2015)	Venker et al (2016)	Ning (2016)
<b>Local do estudo</b>	China	China	Reino Unido	EUA	China
<b>Tipo de estudo</b>	Metanálise de ECR	Metanálise de ECR	RS com metanálise de comparação direta e indireta	Metanálise de ECR	Ensaio Clínicos Randomizados
<b>Intervenção e nº de pacientes analisados</b>	Rivaroxabana (n=4590) Enoxaparina (n=4654)	Rivaroxabana (n=3354) Enoxaparina (n=2946)	Rivaroxabana (n=6356) Enoxaparina (n=6373)	Rivaroxabana (n=5251) Enoxaparina (n=5276)	Rivaroxabana (n=8781) Enoxaparina (n=7048)
<b>Nº de Estudos</b>	8	3	4	4	9
<b>Desfechos avaliados (Primários)</b>	TEV, Morte por qualquer causa e Sangramento clinicamente importante	TVP, Embolia Pulmonar e Sangramento clinicamente importante	TEV (TVP, EP e morte) e Sangramento clinicamente importante	Incidência de TEV, Sangramento clinicamente importante	Sangramento Importante, TEV maior
<b>Dose da droga intervenção/controle</b>	Rivaroxabana 2,5, 5, 10, 20, 30mg e Enoxaparina 30 e 40 mg	Rivaroxabana 2,5, 5, 10, 20, 30 mg e Enoxaparina 30 e 40 mg	Rivaroxabana 10 mg e Enoxaparina 40mg e 30 mg	Rivaroxabana 10 mg Enoxaparina 20, 30, 40 mg	Rivaroxabana 10 mg e Enoxaparina 40mg e 30 mg
<b>Resultados</b>	TEV: (RR: 0,56 95% IC 0,39 a 0,80) Morte por todas as causas: (RR: 0,58 95% IC 0,24 a 1,37) Sangramento clinicamente importante: (RR: 1,65	TVP: (RR:0,59 95% IC 0,48-0,72) EP: (RR:0,36 95% IC 0,12-1,07) Sangramento clinicamente importante: (RR:0,73 95% IC 0,42-1,28)	Comparação Direta: TEV (OR: 0,24 95% IC 0,16 a 0,36 e OR: 0,45 95% IC 0,34-0,60) para ATQ e ATJ. Sangramento clinicamente importante: (ATQ - OR: 2,29 95% IC 0,57 a 9,17 e ATJ -OR: 1,19 95% IC 0,4 a	Risco para TEV (RR:0,55 95%IC 0,46 a 0,66). Risco para maior sangramento (RR: 1,88 95%IC 1,22 a 2,42)	Risco de TEV (RR: 0,44 95% IC 0,29 a 0,67) Risco de Sangramento: (RR: 1,37 95% IC 1,05 a 1,78)

---

95% IC 0,93 a 2,93)

3,55).

Comparação indireta: TEV  
(ATQ - OR:0,68 95% IC 0,37  
a 1,25)

(ATJ- OR: 0.82 95% IC 0.57  
a 1,19).

Sangramento clinicamente  
importante: (ATQ -  
OR:1,87 95% IC 0,40 a  
8,63)

(ATJ- OR: 1,85 95% IC 0,47  
a 7,30).

---

Legenda: TEV – Tromboembolismo venoso; ECR – Ensaio Clínico Randomizado; RR: Risco Relativo

## APÊNDICE B - RESUMO EXECUTIVO

### CENÁRIO

No Brasil, o Sistema Único de Saúde, SUS, é um grande incorporador de tecnologias. Os gestores em saúde são os responsáveis pela decisão sobre a incorporação e sofrem pressões para que novas tecnologias sejam oferecidas à população. Nessas situações é comum que se desenvolva uma estratégia de simplificação mental para tomar uma decisão, denominada **heurística**, que pode levar a distorções e não considerar todos os critérios relevantes para a tomada de decisão (Goodwin, 2014).

Os cenários apresentam múltiplos decisores com diferentes visões e valores para avaliar alternativas cercadas de incertezas e riscos. A discordância entre os decisores contribui para a complexidade da tomada de decisão em saúde. Assim, para atender a uma abordagem diferenciada na resolução de problemas de forma estruturada e sistematizada, surgiu a Análise de Decisão Multicritérios (MCDA), ferramenta de suporte à decisão que consiste em um conjunto de métodos que busca avaliar os critérios relevantes em um cenário, para decisões mais apropriadas.

### PROBLEMA E OBJETIVOS

No cenário ortopédico, a Artroplastia total de joelho (ATJ) e a Artroplastia total de quadril (ATQ) são cirurgias de grande porte que apresentam entre as complicações mais prevalentes a trombose venosa profunda (TVP). Segundo a literatura, sem a realização de profilaxia, a incidência de “TVP Distal” e proximal após a cirurgia pode variar entre 41 - 85% e 5-36% respectivamente (Geerts et al, 2012).

O uso de anticoagulantes é recomendado por diretrizes internacionais para evitar essa complicação. O uso destes medicamentos pode variar entre os protocolos das instituições de acordo com os valores e preferências do seu corpo clínico.

Desse modo, nossos objetivos consistem em:

- ✓ Desenvolver uma estrutura conceitual (*Framework*) de MCDA com o método MACBETH para avaliar dois anticoagulantes (Rivaroxabana e Enoxaparina) e testar em contexto hospitalar no cenário de prevenção de TVP no pós-operatório de cirurgias ortopédicas de grande porte;

- ✓ Descrever a construção de estrutura para julgamento do MCDA com o software M-MACBETH;
- ✓ Identificar os critérios mais importantes nesta decisão avaliando a preferência dos decisores em relação à escolha dos anticoagulantes através da análise da pontuação global;

### **ANTICOAGULANTES AVALIADOS**

**Enoxaparina** (injetável) é o anticoagulante mais prescrito no Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO).

**Rivaroxabana** (oral) é mais eficaz e confortável para o paciente, porém menos segura, configurando uma decisão onde existe a necessidade de se fazer compensações para a melhor escolha.

### **CONSTRUÇÃO DO MODELO**

Com base no levantamento da evidência científica, definimos o conjunto de critérios a serem avaliados e análise do desempenho de cada medicamento com base nesses critérios. Incluir elementos de valor, estimulando o pensamento criativo na busca pela solução ideal ajustada ao contexto. O modelo serve como base para as etapas subsequentes da análise.

**Crítérios sugeridos:** “Prevenção de TVP Proximal”, “Prevenção de TVP Distal”, “Sangramento clinicamente importante”, “Trombocitopenia”, “Morte por qualquer causa”, “Existência de Reversor”, “Custo total do tratamento” e “Conforto e conveniência para o paciente”

### **PONTUAÇÃO E PONDERAÇÃO**

Envolvem julgamentos das opções, com base nos critérios, resultando em **pontuação global**. Essas etapas acontecem na chamada conferência de decisão. Trabalho em conjunto, sob a orientação de um facilitador imparcial, com o suporte de um modelo de MCDA, isto significa que as decisões serão tomadas por consenso entre as partes interessadas de modo a contemplar as perspectivas de todos os participantes.

### TABELA DE DESEMPENHO DOS ANTICOAGULANTES NOS CRITÉRIOS SUGERIDOS

Opções	TVP D	TVP P	Conforto	Sangramento	Trombocitopenia	Mcausa	Prática Clínica	Custo total
BANA	36	5.6	VO	4.2	0	1.8	Sem reversor	160.44
PARINA	68	25	SC	2.7	± 2	3.3	Reversor parcial	308

Obs: nº de casos para cada 1000 pacientes durante o período de internação.

#### DEFINIÇÃO DOS CRITÉRIOS:

- **“Prevenção de TVP Distal”** – assintomática, detectada por exames de imagem;
- **“Prevenção de TVP Proximal”** – sintomática;
- **“Morte por qualquer causa”** – morte durante o período de tratamento;
- **“Sangramento clinicamente importante”**: Classificado nos estudos como: sangramento fatal e/ou; Sangramento em áreas críticas ou órgãos tais como intracraniano, intra-espinhal, intraocular, retro peritoneal, intra-articular, pericárdico, ou intramuscular com síndrome compartimental e/ou Sangramento que provoque queda do nível de hemoglobina de = 2g/dL ou com necessidade de transfusão de 2 ou mais concentrados de hemácias ou ainda sangramento que requeira reintervenção cirúrgica.
- **“Trombocitopenia”**: Definida como redução na contagem de plaquetas maior que 50%.
- **“Conforto e conveniência para o paciente”**: Via de administração
- **“Existência de reversor”**: Presença de antídoto
- **“Custo”**: Custo total do tratamento (10 mg /dia de Rivaroxabana e 40mg/dia de Enoxaparina durante o período de 28 dias).

Os estudos que compararam as duas tecnologias também foram avaliados quanto a qualidade global das evidências através da ferramenta GRADE, conforme tabela resumida a seguir.

TABELA DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA (resumida)

Avaliação da qualidade			Nº de pacientes		Efeito		Qualidade da Evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Rivaroxabana	Enoxaparina	Relativo	Absoluto		
					(95% CI)	(95% CI)		
<b>TVP Proximal</b>								
6	Ensaio clínico randomizado	Grave	25/4421 (0.6%)	114/4441 (2.6%)	<b>RR 0.30</b>	<b>18 menos por 1,000</b>	⊕⊕⊕⊕	CRÍTICO
					(0.11 para 0.82)	(de 5 menos para 23 menos)	ALTA	
<b>TVP Distal</b>								
6	Ensaio clínico randomizado	Grave	161/4421 (3.6%)	304/4441 (6.8%)	<b>RR 0.52</b>	<b>33 menos por 1,000</b>	⊕⊕⊕⊕	IMPORTANTE
					(0.39 para 0.68)	(de 22 menos para 42 menos)	ALTA	
<b>Embolia Pulmonar não fatal</b>								
6	Ensaio clínico randomizado	Grave	9/4421 (0.2%)	17/4441 (0.4%)	<b>RR 0.55</b>	<b>2 menos por 1,000</b>	⊕⊕⊕○	CRÍTICO
					(0.16 para 1.88)	(de 3 menos para 3 mais)	MODERADA	
<b>Morte por qualquer causa</b>								
6	Ensaio clínico randomizado	Grave	8/4421 (0.2%)	15/4441 (0.3%)	<b>RR 0.58</b>	<b>1 menos por 1,000</b>	⊕⊕⊕○	CRÍTICO
					(0.24 para 1.37)	(de 1 mais para 3 menos)	MODERADA	
<b>Sangramento clinicamente importante</b>								
6	Ensaio clínico randomizado	Grave	27/6428 (0.4%)	18/6461 (0.3%)	<b>RR 1.51</b>	<b>1 mais por 1,000</b>	⊕⊕⊕○	CRÍTICO
					(0.81 para 2.81)	(de 1 menos para 5 mais)	MODERADA	

## REFERÊNCIAS:

Goodwin P, Wright G. Decision analysis for management judgement. 5th ed. Wiley; 2014.

Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 381S.

Thokala P, Duenas A. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Technology Assessment. Value Health. 2012; 15 (8):1172-81.

Diaby V, Goeree R. How to use multi-criteria decision analysis methods for reimbursement decision-making in healthcare: a step-by-step guide. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2014;14(1):81-99.

Keeney RL. Decision Analysis: An Overview. Operations Research Society of America. 1982; 30(5):804-36.

APÊNDICE C - TABELA DE EVIDÊNCIAS - GRADE

Confiança na Evidência							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Rivaroxabana	Enoxaparina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
TVP Proximal												
6	Ensaio clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	não grave	não grave	nenhum	25/4421 (0.6%)	114/4441 (2.6%)	RR 0.30 (0.11 para 0.82)	18 menos por 1.000 (de 5 menos para 23 menos)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
TVP Distal												
6	Ensaio clínicos randomizados	grave <sup>c</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	161/4421 (3.6%)	304/4441 (6.8%)	RR 0.52 (0.39 para 0.68)	33 menos por 1.000 (de 22 menos para 42 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
EMBOLIA PULMONAR NÃO FATAL												

Confiança na Evidência							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Rivaroxabana	Enoxaparina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
6	Ensaio clínico randomizado	grave <sup>d</sup>	não grave	não grave	grave <sup>e</sup>	nenhum	9/4421 (0.2%)	17/4441 (0.4%)	<b>RR 0.55</b> (0.16 para 1.88)	<b>2 menos por 1.000</b> (de 3 menos para 3 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Morte por qualquer causa												
6	Ensaio clínico randomizado	grave <sup>f</sup>	não grave	não grave	grave <sup>e</sup>	nenhum	8/4421 (0.2%)	15/4441 (0.3%)	<b>RR 0.58</b> (0.24 para 1.37)	<b>1 menos por 1.000</b> (de 1 mais para 3 menos)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Morte durante o seguimento												

Confiança na Evidência							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Rivaroxabana	Enoxaparina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
4	Ensaio clínico randomizado	grave <sup>g</sup>	não grave	não grave	grave <sup>h</sup>	nenhum	5/5550 (0.1%)	9/5512 (0.2%)	<b>RR 0.69</b> (0.18 para 2.69)	<b>1 menos por 1.000</b> (de 1 menos para 3 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Sangramento Maior												
6	Ensaio clínico randomizado	grave <sup>i</sup>	não grave	não grave	grave <sup>h</sup>	nenhum	27/6428 (0.4%)	18/6461 (0.3%)	<b>RR 1.51</b> (0.81 para 2.81)	<b>1 mais por 1.000</b> (de 1 menos para 5 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

*Explanations*

- a. Para avaliar a superioridade foi realizada uma análise por intenção de tratar modificada, que compromete a randomização.
- b. Apresenta diferenças nas estimativas de efeito (risco relativo) dos estudos individuais. I<sup>2</sup>=74%
- c. Para avaliar a superioridade foi realizada uma análise por intenção de tratar modificada, que compromete a randomização.

- d. Para avaliar a superioridade foi realizada uma análise por intenção de tratar modificada, que compromete a randomização.
- e. O intervalo de confiança passa pelo 1, o que significa que a ocorrência do desfecho pode ter sido devida ao acaso, destacando a imprecisão do resultado.
- f. Para avaliar a superioridade foi realizada uma análise por intenção de tratar modificada, que compromete a randomização.
- g. Para avaliar a superioridade foi realizada uma análise por intenção de tratar modificada, que compromete a randomização.
- h. Intervalo de confiança amplo, passando pelo 1. Desfecho pode ter ocorrido ao acaso, Imprecisão.
- i. Para avaliar a superioridade foi realizada uma análise por intenção de tratar modificada, que compromete a randomização.

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(De acordo com as normas da Resolução do CNS nº 466 de 12/12/2012)

Você está sendo convidado para participar da pesquisa **ANÁLISE DE DECISÃO MULTICRITÉRIOS -MCDA- EM HOSPITAL TERCIÁRIO: PREVENÇÃO DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA EM CIRURGIAS ORTOPÉDICAS DE GRANDE PORTE.**

Você foi selecionado dentre gestores, prescritores, por apresentar influência no cenário de decisão que será analisado nessa pesquisa. A seleção foi por conveniência e sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

Os objetivos deste estudo são:

- Montar uma estrutura de MCDA hospitalar utilizando o contexto dos anticoagulantes orais, Rivaroxabana comparada a Enoxaparina, na prevenção de TVP em cirurgias ortopédicas de grande porte;
- Identificar os critérios mais importantes no suporte à decisão no cenário proposto;
- Testar a construção de estrutura para julgamento do MCDA com o software M-Macbeth;
- Avaliar a preferência dos decisores em relação à escolha dos anticoagulantes através da análise da pontuação global

Para essa pesquisa solicitamos sua participação em uma reunião denominada como "Conferência de Decisão" onde será realizado o julgamento dos critérios para a seleção, entre a Rivaroxabana e a Enoxaparina quanto ao anticoagulante de melhor desempenho na profilaxia da trombose venosa profunda nos pacientes submetidos às cirurgias de Artroplastia total de Joelho (ATJ) e Artroplastia Total de Quadril (ATQ) aqui no Instituto. As informações fornecidas serão inseridas em um software que fará a modelagem de suas preferências, dentro de uma metodologia específica de análise que leva em conta todos os fatores relevantes nesse contexto, com o propósito auxiliar de forma explícita, fundamentada e transparente na escolha da melhor profilaxia dentro do cenário descrito acima.

A sua participação na pesquisa não implicará em nenhum tipo de risco.

Os benefícios relacionados com a sua participação são auxiliar no processo de decisão da escolha do medicamento de melhor desempenho para o paciente e para o sistema (hospital), cooperando na diminuição da incidência de uma condição com potencial impacto em complicações e custo; favorecer de forma pioneira na implantação do método de análise multicritérios como ferramenta de suporte à gestão nos processos do INTO, sendo essa pesquisa um projeto piloto.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados da pesquisa serão divulgados de forma

de impedir a sua identificação.

Este Termo foi redigido em duas vias, sendo uma para o participante, outra para o pesquisador, onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal e do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP. Você poderá esclarecer suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento através dos números dos telefones ou endereço de e-mail disponível neste Termo.

Rio de Janeiro, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

**Pesquisador responsável: QUENIA CRISTINA PERSILIANA DIAS**

**Contato com o pesquisador responsável:**

Endereço: Quenia Cristina Persiliana Dias

Telefone: 2134-5197/ 99753-6879

e-mail: [qdias@into.saude.gov.br](mailto:qdias@into.saude.gov.br)

\_\_\_\_\_  
Responsável pela aplicação do termo  
Assinatura e carimbo

Em caso de dúvida quanto à condução ética do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do INTO/MS.

Endereço: Avenida Brasil nº 500, 9º andar – sala nº 4 – Sao Cristovao – Rio de Janeiro – RJ  
CEP: 20940-070 Tel.: (21) 2134-5000/(21) 2134-5061 e-mail: [cep.into@into.saude.gov.br](mailto:cep.into@into.saude.gov.br)

Declaro que entendi os objetivos e condições de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

**Participante da pesquisa: \_\_\_\_\_**

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante da pesquisa

## ANEXO



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ANÁLISE DE DECISÃO MULTICRITÉRIOS - MCDA- EM HOSPITAL TERCIÁRIO: PREVENÇÃO DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA EM CIRURGIAS ORTOPÉDICAS DE GRANDE PORTE.

**Pesquisador:** QUENIA CRISTINA PERSILIANA DIAS

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 63201416.0.0000.5273

**Instituição Proponente:** Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia / INTO / SAS/ MS - RJ

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.946.018

#### Apresentação do Projeto:

Texto bem escrito. Apresenta todos os itens obrigatórios de um projeto de pesquisa.

#### Objetivo da Pesquisa:

- Identificar os critérios mais importantes no suporte à decisão no cenário proposto;
- Testar a construção de estrutura para julgamento do MCDA com o software M-Macbeth;
- Avaliar a preferência dos decisores em relação à escolha dos anticoagulantes através da análise da pontuação global

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisa apresenta riscos mínimos de estresse e constrangimento.

Os benefícios da pesquisa são: auxiliar no processo de decisão da escolha do medicamento de melhor desempenho para o paciente e para o sistema (hospital), cooperando na diminuição da incidência de uma condição com potencial de impacto em complicações e custo; favorecer de forma pioneira na implantação do método de análise multicritérios como ferramenta de suporte à gestão nos processos do INTO.

**Endereço:** Avenida Brasil, n° 500  
**Bairro:** São Cristóvão **CEP:** 20.940-070  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2134-5000 **Fax:** (21)2134-5228 **E-mail:** cep.into@into.saude.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE  
TRAUMATOLOGIA E  
ORTOPEDIA JAMIL HADDAD -



Continuação do Parecer: 1.946.018

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de projeto de dissertação de mestrado inovador e de grande relevância.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Apresentou todos os termos de apresentação obrigatória.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Consertou, com êxito, a lista de inadequações.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Senhor pesquisador, de acordo com o constante da Resolução CNS nº 466 de 2012, faz-se necessário apresentar ao CEP/INTO, através da Plataforma Brasil, a cada 06 (seis) meses o relatório de acompanhamento de sua pesquisa. Além disso, após a conclusão da pesquisa, deverá ser submetido na Plataforma Brasil, através da Notificação, o Relatório Final e a pesquisa concluída para apreciação do CEP/INTO.

Informamos que qualquer alteração realizada no protocolo de pesquisa aprovado deverá ser submetida à apreciação do CEP/INTO através do envio de uma emenda utilizando a Plataforma Brasil.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_P ROJETO_846569.pdf	13/02/2017 15:25:00		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoINTO.doc	13/02/2017 15:23:45	QUENIA CRISTINA PERSILIANA DIAS	Aceito
Outros	roteiro_entrevista_CEP.docx	13/02/2017 15:23:05	QUENIA CRISTINA PERSILIANA DIAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_REV.doc	13/02/2017 15:22:08	QUENIA CRISTINA PERSILIANA DIAS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termocompromissopesquisador.pdf	20/12/2016 16:53:00	QUENIA CRISTINA PERSILIANA DIAS	Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	20/12/2016 13:09:38	QUENIA CRISTINA PERSILIANA DIAS	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

Endereço: Avenida Brasil, nº 500  
Bairro: São Cristóvão CEP: 20.940-070  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)2134-5000 Fax: (21)2134-5228 E-mail: cep.into@into.saude.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE  
TRAUMATOLOGIA E  
ORTOPEDIA JAMIL HADDAD -



Continuação do Parecer: 1.946.018

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIO DE JANEIRO, 24 de Fevereiro de 2017

  
Assinado por:

Eduardo Branco de Sousa  
(Coordenador)

Endereço: Avenida Brasil, n° 500  
Bairro: São Cristóvão CEP: 20.940-070  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)2134-5000 Fax: (21)2134-5228 E-mail: cep.into@into.saude.gov.br