



INIBIÇÃO DO FACTOR Xa

Prevenção e tratamento do tromboembolismo venoso: o lugar dos novos anticoagulantes orais

Abílio Reis

Chefe de Serviço de Medicina Interna, Consulta de Doença Vascular Pulmonar, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, EPE, Porto, Portugal

PALAVRAS-CHAVE

Tromboembolismo venoso (TEV);
Trombose venosa profunda (TVP);
Embolia pulmonar (EP);
Novos anticoagulantes orais;
Prevenção Primária do TEV;
Tratamento do TEV agudo;
Prevenção secundária do TEV;
Apixabano;
Rivaroxabano;
Edoxabano;
Dabigatran

KEYWORDS

Venous thromboembolism (VTE);
Deep venous thrombosis (DVT);
Pulmonary embolism (PE);

Resumo O tromboembolismo venoso (TEV) constitui ainda um importante problema de saúde pública, pelo seu impacto em termos de morbilidade, mortalidade, consumo de recursos e custos associados. A intervenção farmacológica na prevenção e tratamento da doença está bem definida e é eficaz, mas apresenta alguns inconvenientes, sendo passível de ser melhorada.

Vários novos anticoagulantes orais (ACO) têm vindo a ser desenvolvidos e testados na prevenção e tratamento do tromboembolismo venoso. Os mais estudados são o apixabano, rivaroxabano e edoxabano, inibidores seletivos do fator Xa e o dabigatran, antagonista da trombina. Todos são administrado por via oral, não têm grande interação com os alimentos ou outras drogas, têm posologia cómoda e em doses fixas, bem como ação previsível, não obrigando, por isso, a monitorização do seu efeito anticoagulante. A maioria deles têm estudos de fase III concluídos e publicados. Alguns estão já aprovados pelas agências europeia e norte-americana do medicamento e recomendados nas *guidelines* internacionais. O rivaroxabano está já aprovado pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) para o tratamento da TVP e a prevenção da recorrência da TVP e EP. Neste artigo, faz-se a revisão da evidência existente, discute-se o lugar dos novos ACO e apontam-se as perspetivas futuras quanto à prevenção e tratamento do TEV.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Prevention and treatment of venous thromboembolism: the place of new oral anticoagulants

Abstract Venous thromboembolism (VTE) is still an important problem of Public Health, due to its impact in terms of morbidity, mortality, resource allocation and associated costs. In the prevention and treatment of VTE, pharmacological therapy is well defined and efficacious but has some inconveniences that leave space for improvement. Several new oral anticoagulants are being developed and tested for the prevention and treatment of VTE. The better studied

New oral anticoagulants;
Primary prevention of VTE;
Treatment of acute VTE;
Secondary prevention of VTE;
Apixaban;
Rivaroxaban;
Edoxaban;
Dabigatran

are the selective Factor Xa inhibitors apixaban, rivaroxaban and edoxaban, and the thrombin antagonist dabigatran. They all are orally administered, don't have important interactions with food or other drugs, have a convenient fixed-dose regimen and a predictable action, and dispense routine monitoring of their anticoagulant effect. The major part of them has phase III studies concluded and published. Some of them are already approved by the European Medicines Agency (EMA) and the Food and Drug Administration (FDA) and recommended by the international guidelines. Rivaroxaban is approved by the EMA for the treatment of deep venous thrombosis (DVT) and for the prevention of recurrences of DVT and pulmonary embolism. In this article the available evidences are reviewed, the place of the new oral anticoagulants is discussed and future perspectives regarding the prevention and treatment of VTE are outlined.
© 2012 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

O TEV, nas suas apresentações mais frequentes, trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP), é a 3.^a causa de morte por doença cardiovascular e a primeira causa de morte intra-hospitalar prevenível¹. A incidência do TEV ronda os 1-2 casos/ 1.000 indivíduos/ ano; a mortalidade precoce, em estudos com autópsia, é de cerca de 12,6% e a tardia, aos 5 anos, é de cerca de 50% 60% para a EP e 25% para a TVP^{2,3}. A recorrência do TEV aos 5 anos é de cerca de 25%. Estes números estão, contudo, subestimados já que boa parte dos casos ocorrem fora dos hospitais, não sendo, por isso, registados; por outro lado a população atingida é cada vez mais jovem. As consequências da TVP não tratada—síndrome pós-flebitico (20-50%), e hipertensão pulmonar (4-5% aos 5 anos)—não raramente desvalorizadas, contribuem para a grande morbidade da doença^{3,4}.

A gestão clínica do doente com TEV passa pela sua prevenção primária, tratamento da fase aguda e prevenção da recorrência ou tratamento prolongado. As manifestações clínicas do evento agudo são bem conhecidas e permitem, na maioria das situações, a sua fácil identificação. Menos valorizados, reconhecidos e ponderados são os fatores de risco para a sua ocorrência e recorrência e os preditores da gravidade do evento agudo. As medidas de prevenção, nomeadamente de intervenção farmacológica estão bem estabelecidas e são eficazes, mas apresentam alguns inconvenientes. O tratamento do TEV agudo não complicado faz-se com heparinas, habitualmente heparinas de baixo peso molecular (HBPM), ou fondaparinux, em sobreposição com um anti-vitamina K (AVK), mantendo este último durante pelo menos 3 meses, no TEV provocado, isto é, com um fator de risco identificado e removível. As HBPM são, ainda, o comparador estabelecido para a prevenção primária do TEV e os AVK para a prevenção secundária.

Prevenção primária

É um dado adquirido que a prevenção do TEV é uma das medidas com maior custo/ eficácia da prática médica, pelo que a sua utilização e elaboração de programas que a implementem é uma recomendação comum a todos os

organismos internacionais responsáveis pela avaliação da qualidade das instituições de saúde^{5,6,8}. Contudo, esta não é a realidade, como o demonstram os estudos de avaliação do risco e qualidade da profilaxia, no doente internado, dos quais o ENDORSE é o mais representativo, já que englobou 68.183 doentes internados em 358 hospitais de 32 países, incluindo Portugal⁷. Neste estudo, 52% dos doentes estavam em risco de desenvolver TEV e somente 50% deles fazia profilaxia, conforme as recomendações do ACCP. Em Portugal, dos 1632 doentes avaliados, distribuídos por 9 hospitais, 53% deles estavam em risco e só 59% faziam a prevenção recomendada. Há, por isso, ainda, uma grande margem de atuação para melhorar a prática médica na prevenção do TEV. Esta melhoria passa pela identificação dos doentes em risco, pesquisando sistematicamente os fatores de risco, ligados ao indivíduo e à situação clínica em que este se encontra (Tabela 1) e ponderando para cada um o risco/ benefício da trombopprofilaxia. A procura de novos fármacos que simplifiquem a prevenção tem sido uma preocupação contínua ao longo dos anos. Quanto à primeira estratégia, são inúmeros os documentos de consenso orientadores para esta área^{1,6,8,9} e alguns deles incluem já alguns dos novos anticoagulantes orais (ACO)^{6,8}, que vieram responder à segunda, tornando-a de mais fácil execução.

O apixabano, edoxano e rivaroxabano, inibidores seletivos do Factor Xa e o dabigatran, inibidor da trombina são os novos ACO em estudo na prevenção primária do TEV. O programa RECORD¹⁰⁻¹³, envolvendo mais de 12.000 doentes submetidos a cirurgia ortopédica eletiva (prótese total da anca e joelho) demonstrou igual eficácia e segurança do rivaroxabano em relação ao comparador, enoxaparina, nas doses de 40 mg/ dia e 30 mg/ bid. Os estudos com apixabano (ADVANCE I e II^{14,15}) e dabigatran (RE-MODEL¹⁶, RE-NOVATE¹⁷ e RE-MOBILIZE¹⁸), mostraram idênticos resultados quando comparados com a dose de 40 mg/ dia de enoxaparina, falhando, contudo, aqueles objectivos quando comparados com a dose de 30 mg/ bid de enoxaparina (resumo destes estudos na Tabela 2).

Os resultados desses estudos levaram à aprovação do rivaroxabano para a prevenção do TEV em cirurgia ortopédica eletiva, de prótese total da anca (PTA) e prótese total do joelho (PTJ), pela FDA e EMA, e do dabigatran e apixabano pela EMA, para a mesma indicação. O dabigatran

e rivaroxabano estão já incorporados, para esta indicação, nas últimas *guidelines* do NICE³.

Os estudos MAGELLAN¹⁹ e ADOPT²⁰ comparando o rivaroxabano e o apixabano, respetivamente, com a enoxaparina, na dose de 40 mg/ qd, na prevenção do TEV no doente médico agudo demonstraram igual eficácia dos dois fármacos em relação ao comparador, mas motivaram um número significativamente superior de hemorragias. Aguardam-se os resultados das sub-análises destes estudos, já que a taxa de hemorragias do braço tratado com o comparador, enoxaparina, foi inesperadamente mais baixa do que em estudos semelhantes com este fármaco.

Tratamento do TEV agudo

O tratamento do TEV agudo não complicado faz-se com heparinas, habitualmente HBPM, ou fondaparinux, em sobreposição com um anti-vitamina K (AVK), durante pelo menos 5 dias e até à obtenção de uma Razão Normalizada Internacional (RNI) entre 2 e 3, e manutenção deste último durante pelo menos 3 meses, no TEV provocado, isto é, com um fator de risco identificado e removível.

A utilização dos fibrinolíticos na embolia pulmonar (EP) com alto risco de mortalidade parece ser consensual²¹. O risco/ benefício da sua utilização no doente estável, com fatores de mau prognóstico, é controverso e está em avaliação no estudo PHEITO²², cujos resultados se esperam para o próximo ano.

O tratamento clássico da fase aguda do TEV sem alto risco de mortalidade é eficaz e seguro, mas apresenta alguns inconvenientes: administração concomitante de 2 fármacos, um deles por via parentérica, imprevisibilidade do efeito dos AVK, por interação com os alimentos e grande número de drogas, o que obriga a uma monitorização apertada do seu efeito anticoagulante. Vários estudos de fase III com os novos ACO no tratamento do TEV agudo foram já completados e publicados. Na generalidade, apresentam

Tabela 1 Factores de risco para tromboembolismo venoso.

Factor de risco	Intrínseco Extrínseco	
<i>Major (odds ratio > 10)</i>		
Traumatismo <i>major</i>		X
Cirurgia da anca e joelho		X
Fractura da bacia ou dos membros inferiores		X
Cirurgia pélvica e abdominal <i>major</i>		X
Traumatismo vertebro-medular		X
<i>Moderado (odds ratio 2-9)</i>		
Artroscopia do joelho		X
Cateter venoso central		X
Quimioterapia		X
Insuficiência cardíaca ou respiratória crónicas	X	
Tratamiento hormonal de substituição	X	
Neoplasia	X	
Anticonceção oral	X	
AVC com paralisia	X	
Gravidez (puerpério)		X
TEV prévio	X	
Trombofilias	X	
<i>Minor (odds ratio < 2)</i>		
Idade	X	
Obesidade	X	
Alecutamento > 3 dias		X
Imobilidade (viagens longas)		X
Gravidez (pré-parto)	X	
Cirurgia laparoscópica		X
Veias varicosas	X	

Adaptado de *ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism 2008*²¹.

Tabela 2 Estudos com os novos ACO na prevenção primária do TEV em cirurgia ortopédica.

Fármaco	Estudo	n	Indicação	Comparador	Resultados	
					Eficácia ¹	Segurança ²
Apixabano 2,5 mg bid	ADVANCE I*	3.195	PTJ	Enox 30 bid	-	+
	ADVANCE II*	3.057	PTJ	Enox 40 qd	+	+
Dabigatran 150/ 220 qd	RE-MODEL*	2.076	PTJ	Enox 40 qd	+	+
	RE-NOVATE*	3.494	PTA	Enox 40 qd	+	+
	RE-MOBILIZE*	2.615	PTJ	Enox 30 bid	-	+
Rivaroxabano 10 mg qd	RECORD 1*	4.541	PTA	Enox 40 qd	+	+
	RECORD 2**	2.509	PTA	Enox 40 qd	+	+
	RECORD 3*	2.531	PTJ	Enox 40 qd	+	+
	RECORD 4*	3.148	PTJ	Enox 30 qd	+	+
	CONJUNTA	9.581	PTA/ PTJ	Enox 30/ 40	+	+

*Estudo de não inferioridade.

**Estudo de superioridade.

¹Objectivo composto para TEV (TVP sintomática ou comprovada por venografia e/ ou EP sintomática e morte por qq causa).

²Hemorragia *major* (hemorragia fatal; hemorragia evidente com queda de Hgb > 2 g/ dl ou transfusão de ≥ 2 unidades de GR ou hemorragia intracraniana, intraocular ou intramedular).

PTA: prótese total da anca; PTJ: prótese total do joelho.

resultados não inferiores aos dos comparadores, em termos de eficácia e segurança, contudo, o desenho, o comparador e as características das populações estudadas, variam de estudo para estudo (Tabela 3).

O RE-COVER I (*Efficacy and Safety of Dabigatran Compared to Warfarin for 6 months Treatment of Acute Symptomatic VTE*)²³ foi o primeiro estudo realizado com um dos novos anticoagulantes orais para esta indicação. Em dupla ocultação, os doentes dos dois braços, foram tratados durante pelo menos 5 dias com heparinas ou fondaparinux e posteriormente randomizados para tratamento com AVK e placebo semelhante a dabigatrano (1.273) ou dabigatrano, na dose de 150 mg/ bid, e placebo semelhante a AVK (1.266). A duração do tratamento foi de 6 meses. Os objetivos de eficácia, TEV sintomático e/ou morte associada a TEV no período do estudo e após aleatorização, e de segurança, hemorragia *major* ou não *major*, clinicamente relevante, foram atingidos demonstrando que o dabigatrano, administrado após um curso curto de anticoagulante parentérico, tem eficácia e segurança não inferiores à da varfarina, no tratamento do TEV agudo. A população estudada tinha características semelhantes às dos estudos nesta área, sendo contudo mais jovem e com uma proporção menor de doentes com cancro. A pequena dimensão do estudo, mereceu uma recomendação da FDA para o seu alargamento e motivou a realização do RE-COVER II²⁴, com desenho semelhante. Os resultados quanto à eficácia e segurança, apresentados recentemente, mas ainda não publicados, parecem ser semelhantes. As debilidades maiores dos dois estudos são a necessidade de anticoagulante parentérico inicialmente e a heterogeneidade da população estudada que englobou doentes com TVP e/ou EP e portanto com gravidades diversas.

O programa EINSTEIN (*Evaluating Oral, Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients with Acute Symptomatic DVT or PE*), destinado a estudar o rivaroxabano no tratamento e prevenção secundária do TEV, compreende 3 estudos: EINSTEIN-DVT²⁵, EINSTEIN-PE²⁶ e EINSTEIN-EXT²⁵, envolvendo cerca de 10.000 doentes. Todos estão finalizados; o primeiro e último já foram publicados, aguardando-se para breve a comunicação dos resultados do EINSTEIN-PE.

O EINSTEIN-DVT, tal como o EINSTEIN-PE, é um estudo aberto, embora com adjudicação cega, aleatorização por sistema telefónico e com um *board* independente

para análise de dados e segurança. Comparou a eficácia e segurança do rivaroxabano, nas doses de 15 mg/ bid durante 21 dias, seguida de 20 mg/ qd, com o tratamento clássico da TVP aguda (heparina e AVK pelo menos 5 dias, seguido de AVK), durante 3, 6 ou 12 meses, conforme a indicação médica. Os critérios de inclusão e exclusão foram semelhantes aos dos outros estudos para esta indicação. Os objetivos primários de eficácia, TVP sintomática e/ou recorrência, e de segurança, hemorragia *major* ou não *major*, clinicamente relevante, foram atingidos. Os pontos fortes do estudo são a homogeneidade da população estudada, doentes com TVP isolada, e a comparação do fármaco em estudo, sem droga parentérica, com a associação clássica, droga parentérica inicial e AVK, demonstrando assim, a não inferioridade, em termos de eficácia e segurança, de um só fármaco, administrado por via oral, no tratamento da TVP aguda. O EINSTEIN-PE tem um desenho e objetivos semelhantes, mas estudando doentes com EP sem indicadores de mau prognóstico.

Os estudos com apixabano (AMPLIFY)²⁷ e edoxabano (HOKUSAY)²⁸, para esta indicação, estão ainda em curso.

O Rivaroxabano é o único, destes fármacos, aprovado pela EMA, para o tratamento da TVP e prevenção da recorrência da TVP e EP.

Prevenção secundária

A duração da prevenção secundária ou extensão do tratamento, segundo alguns, após o tratamento de um episódio agudo de TVP e/ou EP é ainda alvo de controvérsia. Parece consensual que um episódio agudo de TEV num doente com um fator de risco identificado e removível, TEV provocado, deve ser tratado durante 3 a 6 meses. O prolongamento da anticoagulação para além deste período é aconselhado nos doentes com TEV agudo sem um fator de risco identificado, TEV não provocado, ou persistência de fatores de risco não removíveis. A forma de a fazer, com que drogas, com que intensidade de anticoagulação e durante quanto tempo, é ainda fonte de discussão.

Os resultados dos estudos AMPLIFY-EXT (apixabano)²⁹, EINSTEIN-EXT (rivaroxabano)²⁵, RE-MEDY e RE-SONATE (dabigatrano)^{30,31} vieram comprovar, por um lado, a eficácia semelhante destes fármacos quando comparados com os AVK

Tabela 3 Estudos com os novos ACO no tratamento do TEV agudo.

Estudo	Desenho	Dts n	HBPM inicial	Comparador	Resultados	
					Eficácia	Segurança
Apixabano (10 mg/ bid-5 mg/ qd) AMPLIFY	DC NI	4.816*	Não	HBPM V	ND	ND
Dabigatrano (150 mg/ bid) RE-COVER	DC NI	2.539	Sm	Varfarina	+	+
RE-COVER II	DC NI	2.568	Sm	Varfarina	+	+
Rivaroxabano (15 mg/ bid-20 mg/ qd) EINSTEIN-DVT	A NI	3.449	Não	HBPM V	+	+
EINSTEIN-PE	A NI	4.500*	Não	HBPM V	ND	ND

*Estimado.

A: aberto; DC: duplamente cego; ND: não disponível; NI: não-inferioridade.

Tabela 4 Estudos com os novos ACO na prevenção secundária do TEV.

Estudo	Desenho		Dts n	HBPM inicial	Comparador	Resultados	
						Eficácia	Segurança
Apixabano (5 mg/ od) AMPLIFY-EXT	DC	S	2.430*	Não	Placebo	ND	ND
Dabigatrano (150 mg/ bid) RE-MEDY	DC	NI	2.867	Não	Varfarina	ND	ND
RE-SONATE	DC	S	1.343	Não	Placebo	+	+
Rivaroxabano (20 mg/ od) EINSTEIN-EXT	DC	S	1.197	Não	Placebo	+	+

*Estimado.
DC: duplamente cego; ND: não disponível; NI: não-inferioridade; S: superioridade.

na prevenção secundária do TEV e por outro o benefício da extensão da prevenção nas situações de TEV não provocado ou com persistência de fatores de risco.

Todos eles, excepto o RE-MEDY, são estudos duplamente cegos, aleatorizados, controlados, multicêntricos, comparando o fármaco em estudo com o placebo em doentes com TEV agudo confirmado (TVP e/ ou EP) e tratados durante 6 a 12 meses com anticoagulante oral (AVK, no AMPLIFY-EXT e RE-SONATE e AVK ou rivaroxabano no EINSTEIN-EXT). Os objetivos primários de eficácia, recorrência de TEV, e de segurança, hemorragia *major* ou clinicamente relevante, foram atingidos em todos eles (Tabela 4). Os seus resultados vieram comprovar a alta taxa de recorrência do TEV após a suspensão da anticoagulação e assim o benefício da prevenção secundária prolongada. De facto, cada vez mais se comprova que o doente que sofra um evento agudo de TEV deve ser considerado em alto risco para a sua recorrência e por isso incluído em programas de seguimento específicos para esta patologia.

Embora não haja ainda recomendações específicas para estes fármacos na prevenção secundária do TEV, a aprovação pela EMA do rivaroxabano para o tratamento da TVP e prevenção da recorrência da TVP e EP, sugere que este possa ser utilizado nesta indicação como alternativa aos AVK.

Perspetivas futuras

A prevenção primária do TEV continua a necessitar de investimentos na divulgação e esforços na melhoria da organização de cuidados de saúde, criando programas para a sua implementação de uma forma generalizada. As novas tecnologias de informação disponibilizam meios que devem ser aproveitados para este efeito. Os resultados dos estudos com os novos ACO abrem perspectivas interessantes para a prevenção e tratamento do TEV. A via de administração oral, a comodidade posológica, a escassa interação com os alimentos e outras drogas e a dispensa de controlo dos seus efeitos vêm facilitar a decisão, aceitação e monitorização da terapêutica anticoagulante. A comprovação da igual eficácia e segurança de alguns dos novos ACO, no tratamento desde o início do evento agudo de TEV, dispensando assim drogas parentéricas, vem facilitar a gestão clínica destes doentes e permitir reduzir os custos associados ao seu tratamento já

que boa parte deles podem passar a ser tratados em regime ambulatorio. A comprovar-se a eficácia destes fármacos no tratamento *ab initio* da EP, e sem necessidade de drogas parentéricas, abre-se o caminho para o tratamento e prevenção secundária do TEV com uma só droga, por via oral e sem necessidade de monitorização dos seus efeitos.

A confirmação da elevada taxa de recorrência do TEV, demonstrada nos vários estudos de prevenção secundária, vem, por outro lado, alertar a comunidade médica para a necessidade de uma boa avaliação clínica destes doentes e ponderação da duração da prevenção secundária do TEV com vista à redução não só da recorrência, mas também das suas complicações (síndrome pós-flebitico e hipertensão pulmonar tromboembólica crónica).

Estamos, porém, ainda, numa fase de extrapolação de resultados dos ensaios clínicos para a população em geral, pelo que devemos ser cautelosos na utilização destes novos fármacos. Alguns grupos de doentes, nomeadamente os com comorbilidades, cancro e insuficiência renal moderada a grave, ou polimedicados, ou medicados com antifúngicos e antirretrovirais, não devem, para já, ser tratados com estes novos fármacos. A dispensa de monitorização do efeito anticoagulante dos novos ACO, contrariamente aos AVK, se por um lado trás vantagens em termos de comodidade e consumo de recursos, por outro obriga a um esforço acrescido na sensibilização e conquista da adesão do doente à terapêutica. A não disponibilidade, ainda, de testes específicos para avaliação do efeito anticoagulante destes novos fármacos e a inexistência de antídotos para o tratamento das possíveis complicações hemorrágicas são questões a ponderar na decisão da sua utilização.

Conclusões

A prevenção e tratamento clássicos do TEV são eficazes e seguros mas têm ainda alguns inconvenientes, como sejam a necessidade de tratamento inicial com fármacos de administração parentérica. A absorção errática dos AVK e a interação com inúmeras outras drogas são uma limitação à eficácia e segurança destes. Acrescente-se a incomodidade e custos da monitorização obrigatória; torna-se, por isso, evidente a necessidade de encontrar alternativas com a mesma eficácia e segurança, mais cómodas e menos custosas. Os novos anticoagulantes orais

pela sua comodidade de administração, previsibilidade de efeito, escassa interação com alimentos e outras drogas e dispensa de monitorização do seu efeito, representam uma alternativa, cada vez melhor demonstrada, para a prevenção e tratamento do TEV. A aprovação, de alguns deles, pelas agências internacionais do medicamento, para essas indicações, vem confirmar a sua mais valia e a revolução a que vamos assistir nos próximos anos.

Conflito de interesses

Abílio Reis tem exercido atividade continuada na divulgação, investigação, organização e consultadoria em doença vascular pulmonar e para essa atividade tem recebido apoios da indústria farmacêutica.

Bibliografia

- Geerts WH, Bergqvist D, Pinedo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133 Suppl 6: S381-453.
- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007; 98: 756-64.
- Kakkar N, Vasishta RK. Pulmonary embolism in medical patients: an autopsy-based study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2008; 14: 159-67.
- Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2257-64.
- The Joint Commission. Specifications Manual for National Hospital Quality Measures. Available at: <http://www.jointcommission.org>
- National Health and Medical Research Council. Clinical practice Guideline for the prevention of thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to Australian hospitals. Melbourne: National Health and Medical Research Council. 2009. Available at: www.nhmrc.gov.au
- Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, 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.
- The National Institute for Clinical Excellence NICE - National Clinical Guideline, 27 January 2010. Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG92FullGuideline.pdf>
- Reis A, Rocha N (coordenadores). Recomendações para a prevenção, diagnóstico e tratamento do Tromboembolismo Venoso (TEV) no Doente Médico. *Medicina Interna*. 2010; 17 Suppl 1: 37-58. Available at: <http://www.spmi.pt/nedvp.asp>
- Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2765-75.
- Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled study. *Lancet*. 2008; DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60880-6. Available at: <http://www.thelancet.com>
- Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2776-86.
- Turpie AG, Lassen MR, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet*. 2008. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60880-6.
- Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med*. 2009; 361: 594-604.
- Lassen MR, Gallus AS, Pinedo GF, Raskob GE. Late Breaking Clinical Trial: The ADVANCE-2 Study: A randomized double-blind trial comparing apixaban with enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee replacement. *J Thromb Haemost* 2009; 7 (suppl2): Abstract LB-MO-005. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/>
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2007; 5: 2178-85.
- Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty*. 2009; 24: 1-9. Epub 2008 Apr 14.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2007; 370: 949-56.
- Cohen AT. Rivaroxaban compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. ACC 2011. Available at: http://my.americanheart.org/professional/Sessions/AdditionalMeetings/AdditionalMeetingsResources/ACC-2011-MAGELLAN_UCM_425291_Article.jsp
- Goldhaber SZ, Leizorovicz, Kakkar AK, et al. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Medically ill Patients. *N Engl J Med*. 2011; 365: 2167.
- The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. *Eur Heart J*. 2008; 29: 2276-315.
- PEITHO - Pulmonary Embolism Thrombolysis study. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00639743>
- Schullman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009; 361: 2342-52.
- RECOVER II. Available at: http://trialsresultscenter.org/TRC_87.htm
- Bauersachs R, Berkowitz S, Brenner, et al. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010; 363: 2499-510.
- Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in patients with acute symptomatic embolism with or without symptomatic deep-vein thrombosis: EINSTEIN-PE evaluation. NCT00439777. Available at: www.clinicaltrials.gov
- Efficacy and safety study of apixaban for the treatment of deep vein thrombosis or pulmonary embolism (The AMPLIFY Study). NCT00643201. Available at: www.clinicaltrials.gov
- Comparative investigation of low molecular weight (LMW) heparin/edoxaban tosylate (DU176b) versus (LMW) heparin/warfarin in the treatment of symptomatic deep-vein blood clots and/or lung blood clots. (The Edoxaban Hokusai-VTE Study). Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00986154>
- Efficacy and safety study of apixaban for extended treatment of deep vein thrombosis or pulmonary embolism. (The AMPLIFY-EXT Study). NCT00633893. Available at: www.clinicaltrials.gov
- Secondary prevention of venous thromboembolism (VTE). (The RE-MEDY study). NCT00329238. Available at: www.clinicaltrials.org
- Secondary prevention of venous thromboembolism. (The RE-SONATE Study). Available at: www.trialsresultscenter.org