



# Os novos anticoagulantes no tratamento do tromboembolismo venoso

Caio Julio Cesar dos Santos Fernandes<sup>1</sup>, José Leonidas Alves Júnior<sup>1</sup>,  
Francisca Gavilanes<sup>1</sup>, Luis Felipe Prada<sup>1</sup>, Luciana Kato Morinaga<sup>1</sup>,  
Rogério Souza<sup>1</sup>

1. Unidade de Circulação Pulmonar, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 2 março 2016.

Aprovado: 22 março 2016.

Trabalho realizado na Unidade de Circulação Pulmonar, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

## RESUMO

O tromboembolismo venoso (TEV) está entre as principais causas de morte por doenças cardiovasculares no mundo, atrás apenas do infarto agudo do miocárdio e do acidente vascular cerebral. O TEV possui espectro de apresentação que vai desde a trombose venosa profunda até o tromboembolismo pulmonar agudo, de acordo com gravidade crescente de acometimento, sendo seu tratamento baseado na anticoagulação plena dos pacientes. Há muitas décadas, sabe-se que a anticoagulação interfere diretamente na mortalidade associada ao TEV. Até o início deste século a terapia anticoagulante se baseava no uso de heparina, em suas formas não fracionada ou de baixo peso molecular, e de antagonistas da vitamina K, principalmente a varfarina. Ao longo das últimas décadas, foram desenvolvidos novas classes de medicamentos anticoagulantes, inibidores do fator Xa e inibidores diretos da trombina, que mudaram significativamente o arsenal terapêutico do TEV, em função de suas características de eficácia e segurança em relação ao tratamento convencional, sendo o foco principal de esta revisão avaliar seu papel neste contexto clínico.

**Descritores:** Coagulação sanguínea; Tromboembolia venosa\terapia; Tromboembolia venosa\prevenção & controle.

## INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso (TEV) é a terceira causa de mortalidade cardiovascular no mundo, atrás apenas do infarto do miocárdio e do acidente vascular cerebral,<sup>(1,2)</sup> afetando pacientes de diversas populações, inclusive a pediátrica.<sup>(3,4)</sup> A trombose venosa profunda (TVP) é a manifestação mais prevalente de TEV, e a sua forma mais grave é o tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo.<sup>(5)</sup> Em ambas as situações, o tratamento principal consiste em anticoagulação plena e visa, basicamente, a redução de recorrência de TEV. Estudos da década de 60 já demonstraram, de forma sistemática, que os anticoagulantes diminuem a mortalidade quando instituídos em pacientes com TEV,<sup>(6)</sup> em geral, e particularmente naqueles com TEP.<sup>(7)</sup>

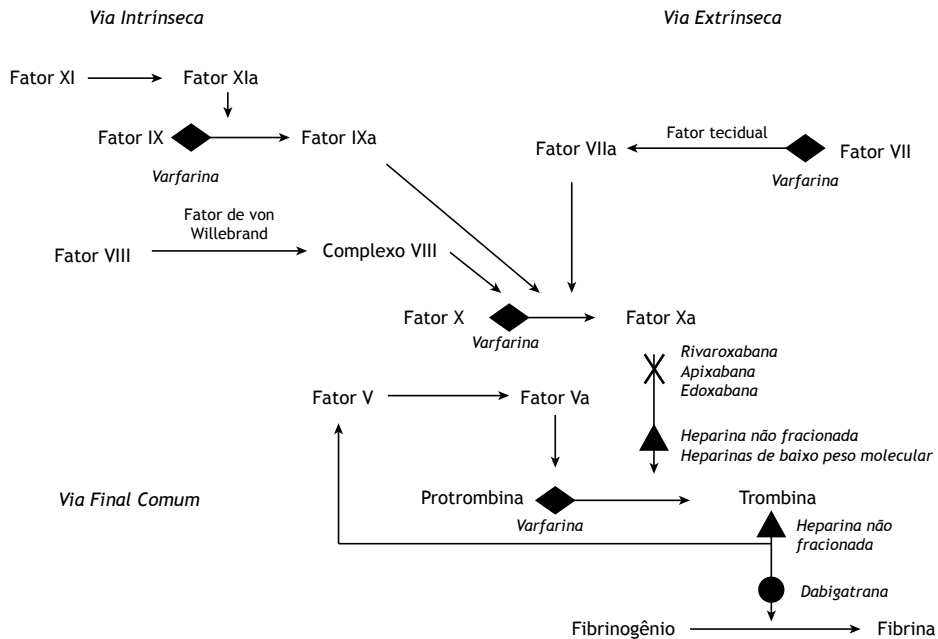
Mesmo se conhecendo há muito a cascata de anticoagulação (Figura 1), eram escassas as opções de medicamentos que pudessem interferir efetivamente na mesma. Embora esses anticoagulantes tradicionais fossem eficientes no tratamento de TEV,<sup>(8)</sup> dificuldades práticas do seu manejo levaram ao surgimento de novos fármacos para esse fim. Dois grupos de anticoagulantes orais, inibidores do fator Xa (rivaroxabana, apixabana e edoxabana) e inibidores diretos da trombina (dabigatran), recentemente tornaram-se disponíveis, e a evidência que avalia e justifica o seu uso em TEV será discutida a seguir.

## A anticoagulação clássica e a varfarina

O *American College of Chest Physicians* (ACCP) recomenda, para fins didáticos, a divisão dos períodos de tratamento de TEV em três: um período inicial, a partir do diagnóstico até o sétimo dia, no qual é classicamente empregado um anticoagulante endovenoso (heparina não fracionada) ou subcutâneo (enoxaparina, nadroparina, dalteparina, tinzaparina ou fondaparinux). Subsequentemente, há um período chamado de longa duração, no qual ocorre a transição da terapia i.v./s.c. para a terapia oral, devendo essa ser mantida por pelo menos 3 meses. As drogas mais estudadas nessa condição são os antagonistas da vitamina K, sendo a varfarina a principal representante dessa categoria de medicamentos. A varfarina produz o seu efeito ao interferir na conversão cíclica da vitamina K e do seu 2,3-epóxido, bloqueando a síntese de fatores de coagulação dela dependentes (fatores II, VII, IX e X). Assim, o seu efeito anticoagulante não acontece até que os fatores já presentes na circulação sejam metabolizados, processo que leva tipicamente de 36-72 h. Durante os primeiros dias do tratamento com varfarina, o alargamento do tempo de protrombina reflete apenas a perda do fator VII (cuja meia-vida é de 5-7 h), e não representa anticoagulação adequada, já que a via intrínseca da coagulação permanece funcional. Essa, para ser adequadamente bloqueada, requer cerca de 5 dias (daí a recomendação da ACCP da manutenção de

## Endereço para correspondência:

Caio Julio Cesar dos Santos Fernandes. Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 5º andar, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.  
Tel.: 55 11 2661-5695. E-mail: cjcfernandes@gmail.com  
Apoio financeiro: Nenhum.



**Figura 1.** Cascata de anticoagulação com os locais de ação dos medicamentos anticoagulantes.

terapia anticoagulante i.v./s.c. durante esse período). Após 3 meses, ao final do período de longa duração, haveria a reavaliação da necessidade da manutenção da terapia anticoagulante, por um período chamado agora de prolongado, a ser mantido enquanto o benefício da anticoagulação (prevenção de recorrência de TEV) superar o potencial prejuízo (risco de sangramento).<sup>(9)</sup>

O tratamento dos períodos de longa duração e prolongado com varfarina já demonstrou ser eficaz para prevenir a recorrência de TEV.<sup>(10,11)</sup> Uma meta-análise com 8 estudos aleatorizados envolvendo 2.994 pacientes com TEP demonstrou que, quando tratados com varfarina por um período prolongado, os pacientes apresentavam menor probabilidade de recorrência (OR = 0,18; IC95%: 0,13-0,26) quando comparados àqueles que suspenderam o uso de varfarina após 1-4 meses de tratamento.<sup>(12)</sup>

No entanto, apesar de eficiente, o uso de varfarina apresenta uma série de inconvenientes.<sup>(13)</sup> Dada a sua faixa terapêutica estreita, há a necessidade de monitorização constante da sua ação, algo que nem sempre é factível. Dados recentes da primeira coorte do estudo *Global Anticoagulant Registry in the Field* (GARFIELD) demonstram que, de 6.047 pacientes recebendo antagonistas da vitamina K, havia registros de monitorização de sua ação via *international normalized ratio* (INR, taxa normatizada internacional) para apenas 3.952 pacientes, e somente 1.660 apresentavam nível terapêutico de acordo com a recomendação vigente, com o *time in therapeutic range* (TTR, tempo na faixa terapêutica) superior à 60%.<sup>(14)</sup> Isso é particularmente verdadeiro no nosso meio: em um estudo denominado *Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy* (RE-LY), enquanto a média de TTR mundial dos 6.000 pacientes recebendo varfarina foi de 64%, essa foi de apenas 54% no Brasil,<sup>(15)</sup> ou seja, mesmo em uma

situação mais próxima à ideal do que a prática clínica, dentro de um protocolo de pesquisa internacional, a realidade é que a manutenção do paciente em uso de varfarina em uma faixa terapêutica adequada é algo custoso e complexo.

Outra dificuldade com o uso de varfarina é a questão da segurança. Como com qualquer anticoagulante, há o temor quanto à ocorrência de sangramentos como um efeito colateral relacionado a sua utilização.<sup>(16)</sup> Um argumento a favor do uso de varfarina é a possibilidade teórica de acompanhar a intensidade de anticoagulação, via INR (resultado advindo do teste de protrombina). Assim, se o paciente estivesse com o INR na faixa terapêutica (entre 2 e 3) o risco de sangramento seria minimizado ou inexistente. No entanto, as evidências dos estudos mais recentes demonstram que, enquanto pacientes com TTR superior a 60% apresentam menor taxa de recorrência de TEV, o mesmo não é verdade para as taxas de sangramento.<sup>(17)</sup> Em outras palavras, a manutenção do paciente com uma taxa de INR adequada e estável não reduz o risco de sangramento; interfere apenas no risco de recorrência.

Outros inconvenientes do uso de varfarina são as múltiplas interações dietéticas e medicamentosas associadas a seu uso, assim como sua interferência na qualidade de vida do paciente e o manejo trabalhoso para o médico, o que acaba implicando um uso subótimo da medicação, dado o temor de eventos adversos.<sup>(13)</sup>

Tendo como base os problemas com o uso dos antagonistas de vitamina K, pode-se imaginar algumas características teóricas de um anticoagulante ideal: administração via oral, rápido início de ação, curta meia-vida, larga margem terapêutica, efeito terapêutico previsto com dose fixa ou baseado no peso corpóreo, baixa interação medicamentosa ou

dietética, monitorização não exigida (mas possível, caso desejada), farmacocinética bem estabelecida na presença de insuficiência renal ou hepática, efeito facilmente reversível na presença de sangramento e custo-efetividade. A partir desses princípios, na última década, surgiram novos fármacos anticoagulantes (Tabela 1) com propriedades que visam suprir tais lacunas, aprimorando a terapêutica ambulatorial de anticoagulação dos pacientes com TEV, a qual, nos últimos 50 anos, tem permanecido no mesmo patamar e baseia-se no uso dos antagonistas da vitamina K.

## DABIGATRANA

A dabigatrana é um inibidor direto da trombina (ou fator II). É uma medicação v.o., ingerida na forma de pró-droga, sem interação com a alimentação. Seu início de ação ocorre 2 h após a administração, e sua meia-vida é de 12-17 h. Como 80% da sua excreção é por via renal, seu uso é contraindicado em pacientes com *clearance* de creatinina < 30 ml/min. Sua biodisponibilidade é de 3-7% da dose ingerida. A dabigatrana causa dispepsia clinicamente relevante em 5-10% dos casos, e o uso concomitante de inibidor de bomba de próton reduz a absorção do fármaco em 20-30%.<sup>(18)</sup>

A dabigatrana foi o primeiro novo anticoagulante a ser avaliado de forma sistemática para o tratamento de TEV. Em um estudo,<sup>(19)</sup> 2.539 pacientes com TEV agudo (70% com TVP, 20% com TEP e 10% com ambos) foram aleatorizados, após o uso de enoxaparina plena por 5 dias, a receber dabigatrana 150 mg a cada 12 h ou

varfarina. Após 6 meses de tratamento, a dabigatrana demonstrou ser tão eficaz quanto a varfarina para a prevenção de recorrência de TEV (2,4% vs. 2,1%;  $p < 0,001$  para não inferioridade). A droga demonstrou superioridade ao tratamento convencional no quesito "qualquer sangramento" (16,1% vs. 21,9%; IC95%: 0,59-0,85) e equivalência no quesito "sangramentos graves" (1,6% vs. 1,9%; IC95%: 0,45-1,48). Dos pacientes usando dabigatrana, 9% precisaram descontinuar a droga por eventos adversos contra 6,8% dos pacientes que receberam varfarina ( $p = 0,05$ ).<sup>(19)</sup>

Os dados iniciais da dabigatrana foram muito encorajadores. O fármaco demonstrou ser tão eficaz e potencialmente mais seguro quando comparado ao tratamento convencional de TEV, se não no período inicial, pelo menos no período de longa duração. O período prolongado do tratamento de TEV com dabigatrana foi avaliado em dois ensaios randomizados e duplo-cegos.<sup>(20)</sup> Naqueles ensaios, pacientes que haviam recebido pelo menos 3 meses de anticoagulação plena foram aleatorizados para receber dabigatrana, varfarina ou placebo por 18 meses, em média. No braço dabigatrana vs. varfarina, 26 pacientes de um total de 1.430 do grupo dabigatrana (1,8%) apresentaram recorrência de TEV contra 18 de 1.426 pacientes do grupo varfarina (1,3%;  $p = 0,01$  para não inferioridade). Sangramentos graves ocorreram em taxas semelhantes (0,9% no grupo dabigatrana vs. 1,8% no grupo varfarina; IC95%: 0,27-1,02). No quesito "todos os sangramentos", a dabigatrana demonstrou superioridade à varfarina (risco relativo [RR] = 0,54; IC95%: 0,41-0,71). Chamou a atenção

**Tabela 1.** Estudos com novos anticoagulantes orais para o tratamento do tromboembolismo venoso.

Medicamento	Mecanismo	Estudo	Doses	Tempo de tratamento, meses	Eficácia (Recorrência TEV fatal; não inferioridade)	Segurança (SM ou SMR)
Dabigatrana	Inibidor da trombina	Schulman et al. <sup>(19)</sup>	enoxaparina/dabigatrana 150 mg a cada 12 h	6	dabigatrana (2,4%) vs. varfarina (2,1%)	SM: dabigatrana (1,6%) vs. varfarina (1,9%)
Dabigatrana		Schulman et al. <sup>(47)</sup>	enoxaparina/dabigatrana 150 mg a cada 12 h	6	dabigatrana (2,3%) vs. varfarina (2,2%)	SM: dabigatrana (0,3%) vs. varfarina (0,0%)
Rivaroxabana	Inibidor do fator Xa	EINSTEIN Investigators et al. <sup>(21)</sup>	rivaroxabana 15 mg a cada 12 h por 3 semanas; 20 mg/dia	3, 6 ou 12	rivaroxabana (2,1%) vs. varfarina (3,0%)	SMR: rivaroxabana (8,1%) vs. varfarina (8,1%)
Rivaroxabana		EINSTEIN Investigators et al. <sup>(22)</sup>	rivaroxabana 15 mg a cada 12 h por 3 semanas; 20 mg/dia	3, 6 ou 12	rivaroxabana (2,1%) vs. varfarina (1,8%)	SMR: rivaroxabana (10,3%) vs. varfarina (11,4%)
Apixabana	Inibidor do fator Xa	Agnelli et al. <sup>(23,24)</sup>	apixabana 10 mg a cada 12 h por 7 dias; 5 mg a cada 12 h	6	apixabana (2,3%) vs. varfarina (2,7%)	SM: apixabana (0,6%) vs. varfarina (1,8%)
Edoxabana	Inibidor do fator Xa	Hokusai-VTE Investigators et al. <sup>(25)</sup>	heparina baixo peso molecular por 5 dias; edoxabana 60 mg/dia	3-12	edoxabana (3,2%) vs. varfarina (3,5%)	SMR: edoxabana (8,5%) vs. varfarina (10,3%)

TEV: tromboembolismo venoso; SM: sangramento maior; e SMR: sangramento maior/relevante.

nesse braço do estudo um aumento na taxa de síndrome coronariana aguda no grupo dabigatrana em comparação ao grupo varfarina (0,9% vs. 0,2%;  $p = 0,02$ ). No braço dabigatrana vs. placebo, a recorrência de TEV ocorreu em 3 de 681 pacientes (0,4%) no grupo dabigatrana contra 37 de 681 (5,6%) no grupo placebo ( $p < 0,001$ ). Sangramentos graves ocorreram em 0,3% dos pacientes do grupo dabigatrana e em nenhum do grupo placebo. O quesito “qualquer sangramento” ocorreu em 5,3% no grupo dabigatrana contra 1,8% no grupo placebo (RR = 2,92; IC95%: 1,52-5,60). Não houve diferenças na taxa de eventos de síndrome coronariana aguda.<sup>(20)</sup>

Apesar de o dado de eventos coronarianos ter chamado a atenção nos estudos de longo prazo, assim como alguma dificuldade no perfil de eventos adversos, principalmente gastrointestinais, a dabigatrana provou ser uma alternativa viável, eficaz e potencialmente mais segura que a varfarina para o tratamento de TEV, tanto no período estendido quanto no período prolongado. Sugere-se cautela se a droga for utilizada em pacientes com história de insuficiência coronariana, dispepsia ou insuficiência renal. A dose recomendada para o tratamento de TEV com dabigatrana, após 5 dias de uso de anticoagulação parenteral ou s.c., é 150 mg a cada 12 h. Se o *clearance* de creatinina estimado for  $< 30$  ml/min, a dabigatrana está contraindicada. Pacientes com *clearance* de 30-50 ml/min e idade maior que 80 anos ou ainda aqueles que apresentem alto risco hemorrágico devem utilizar a dose de 110 mg a cada 12 h. Pode-se considerar também a dose de 110 mg a cada 12 h para pacientes acima de 80 anos, mesmo naqueles com *clearance* de creatinina  $> 50$  ml/min.

## RIVAROXABANA

A rivaroxabana é um antagonista do fator Xa. É uma medicação v.o., ingerida na forma da droga propriamente dita. O início de sua ação ocorre 2-3 h após a administração. A biodisponibilidade da droga é maior quando a mesma é ingerida com alimentos (66% sem comida e 100% com alimentação); recomenda-se, portanto, sua ingestão junto com a alimentação. Não há efeito dispéptico significativo nem redução de sua absorção com o uso concomitante de inibidores de bomba de prótons. A excreção renal é de aproximadamente 35% da droga, e a sua meia-vida é de 5-9 h nos jovens e de 11-13 h em idosos. Há interação medicamentosa com drogas metabolizadas via citocromo CYP3A4 (hepático), tais como cetoconazol, ritonavir, claritromicina e eritromicina.<sup>(18)</sup>

Em 2010, foi publicado o primeiro estudo aleatorizado avaliando a rivaroxabana em pacientes com TEV. O programa denominado EINSTEIN trouxe avanços significativos para este campo em dois aspectos: avaliaram-se de forma distinta pacientes com TVP<sup>(21)</sup> e pacientes com TEP.<sup>(22)</sup> Esses últimos sabidamente pacientes com gravidade e prognósticos distintos; e o protocolo dos ensaios randomizados foi o primeiro

a propor a substituição da anticoagulação i.v. ou s.c da fase inicial após o diagnóstico de TEV diretamente por uma medicação v.o., inaugurando a abordagem de tratamento com medicamento único. Dessa forma, a proposta era tratar o episódio de TEV (tanto TVP quanto TEP) com uma única droga v.o. desde o diagnóstico, passando pelo período de longa duração (até 3 meses) e continuando no período prolongado.

No estudo de 2010, denominado EINSTEIN-DVT (*Deep Vein Thrombosis*),<sup>(21)</sup> 3.449 pacientes com TVP foram aleatorizados para receber rivaroxabana (15 mg a cada 12 h por 3 semanas, seguido por 20 mg a cada 24 h por 3, 6 ou 12 meses após o diagnóstico de TEV agudo) ou enoxaparina (1 mg/kg a cada 12 h por pelo menos 5 dias, seguido por varfarina durante o mesmo período). A rivaroxabana demonstrou ser tão eficaz quanto o tratamento convencional em relação à taxa de recorrência de TEV (2,1% vs. 3,0%;  $p < 0,001$  para não inferioridade). A taxa de sangramento foi idêntica nos dois grupos (8,1%). Além disso, o mesmo estudo incluiu o grupo denominado EINSTEIN-Extension, no qual, após o tratamento de TEV por pelo menos 3 meses, 1.196 pacientes foram aleatorizados para receber rivaroxabana ou placebo por 12 meses. Houve recorrência de TEV em 1,3% dos pacientes que receberam rivaroxabana contra 7,1% dos pacientes do grupo placebo ( $p < 0,001$ ), sendo que 0,7% dos pacientes do grupo rivaroxabana apresentaram sangramento grave não fatal contra nenhum do grupo placebo ( $p = 0,11$ ).<sup>(21)</sup>

Em 2012, foi publicado o estudo EINSTEIN-PE (*Pulmonary Embolism*).<sup>(22)</sup> Naquele estudo, 4.832 pacientes com TEP agudo foram aleatorizados para receber rivaroxabana (15 mg a cada 12 h por 3 semanas, seguido por 20 mg/dia por 3, 6 ou 12 meses após o diagnóstico de TEP agudo) ou enoxaparina (1 mg/kg a cada 12 h por pelo menos 5 dias, seguido por varfarina durante o mesmo período). A rivaroxabana demonstrou ser tão eficaz quanto o tratamento convencional com varfarina em relação à taxa de recorrência de TEV (2,1% vs. 1,8%;  $p = 0,003$  para não inferioridade). A taxa de sangramento nos grupos rivaroxabana e terapia convencional foi de, respectivamente, 10,3% e 11,4% ( $p = 0,23$ ). No entanto, a rivaroxabana apresentou um resultado bastante favorável no quesito “sangramento grave” em relação à varfarina: 1,1% vs. 2,2% (RR = 0,49; IC95%: 0,31-0,79;  $p = 0,003$ ). Esse benefício, em termos de sangramento grave, já ocorreu no início da terapia e, portanto, não se deve apenas à presença de varfarina no tratamento convencional. Mesmo no período inicial do uso de enoxaparina, a rivaroxabana demonstrou um perfil de segurança melhor do que o do tratamento convencional. Vale a pena ressaltar que não foram incluídos naquele estudo pacientes com instabilidade hemodinâmica ou que necessitaram de uso de trombolíticos.<sup>(22)</sup>

Os estudos do programa EINSTEIN demonstraram uma eficácia semelhante da rivaroxabana em relação ao tratamento convencional (enoxaparina na fase aguda e varfarina nos períodos de longa duração e

prolongado) no tratamento de TEV agudo, com benefício significativo no índice de sangramento grave. Dessa forma, tornou-se possível a administração de uma única droga, desde o diagnóstico, para o tratamento tanto de TVP quanto de TEP, com eficácia semelhante ao tratamento convencional e potencialmente com maior segurança.

Para o tratamento de TEV, a rivaroxabana deve ser utilizada na dose de 15 mg a cada 12 h por 3 semanas. A partir daí, recomenda-se para o período de tratamento estendido e prolongado a dose de 20 mg/dia. Durante essas fases, se o paciente apresentar *clearance* de creatinina de 15-50 ml/min ou tiver idade superior a 75 anos, a dose recomendada é de 15 mg/dia. Para pacientes com *clearance* de creatinina < 15 ml/min, seu uso não é recomendado. A comodidade posológica (dose única diária) é um fator a ser considerado, pois pode influir na aderência do paciente ao tratamento, melhorando o seu resultado. No entanto, é importante ressaltar para o paciente a necessidade de adesão rigorosa ao uso dessa medicação, já que a perda de uma única dose já é suficiente para deixar o paciente desprotegido de seu efeito anticoagulante e, portanto, sujeito a um novo evento de TEV.

## APIXABANA

A apixabana é um antagonista do fator Xa. É uma medicação v.o., ingerida na forma da droga propriamente dita. O início de sua ação ocorre 3 h após a administração. A biodisponibilidade da droga não se correlaciona com a alimentação e é de 50%. Não há efeito dispéptico significativo, nem redução de sua absorção com o uso concomitante de inibidores de bomba de prótons. A excreção renal é de aproximadamente 27% da droga, e a sua meia-vida é de 12 h. Há uma pequena interação medicamentosa com drogas metabolizadas via citocromo CYP3A4 (hepático).<sup>(18)</sup>

Em 2013, foi publicado um estudo sobre o ensaio denominado AMPLIFY (*Apixaban for the initial Management of Pulmonary embolism and deep-vein thrombosis as first-line therapy*).<sup>(23)</sup> Nele, 5.395 pacientes com TEV agudo (65% com TVP, 25% com TEP e 10% com ambos) foram aleatorizados para receber apixabana (10 mg a cada 12 h por 7 dias, seguido por 5 mg a cada 12 h por mais 6 meses); ou terapia anticoagulante convencional — enoxaparina s.c. sucedida por varfarina. Novamente houve a opção por uma única medicação, desde o diagnóstico de TEV. A apixabana teve a mesma eficácia que o tratamento convencional em relação à recorrência de TEV (2,3% vs. 2,7%;  $p < 0,001$  para não inferioridade). A apixabana também demonstrou um perfil de segurança superior ao do tratamento convencional, com taxa de sangramento grave de 0,6% contra 1,8% (RR = 0,31; IC95%: 0,17-0,55;  $p < 0,001$ ).

No mesmo ano, foi publicado o ensaio AMPLIFY-Extension.<sup>(24)</sup> Naquele estudo, 2.486 pacientes com TEV que já haviam completado um tratamento de 6 a 12 meses com anticoagulantes foram aleatorizados

para receber apixabana 2,5 mg a cada 12 h, apixabana 5 mg a cada 12 h ou placebo (por 12 meses para todos). A recorrência de TEV foi de 8,8% no grupo placebo, 1,7% no grupo apixabana 2,5 mg e 1,7% no grupo apixabana 5 mg ( $p < 0,001$  para ambas as comparações com o grupo placebo). Os resultados de segurança demonstrados naquele estudo também foram bastante contundentes: as taxas de sangramento grave foram de 0,5%, 0,2% e 0,1%, respectivamente, nos grupos placebo, apixabana 2,5 mg e apixabana 5 mg, enquanto as taxas de sangramento não graves foram de 2,3%, 3,0% e 4,2%.

Os estudos baseados nos ensaios AMPLIFY demonstraram o bom perfil de eficácia e superior segurança da apixabana em relação ao tratamento convencional, sendo essa outra medicação que pode ser utilizada como anticoagulante já na fase inicial do tratamento de TEV. Além disso, demonstrou-se um excelente perfil de segurança na fase prolongada do tratamento, prevenindo a recorrência de TEV tardiamente, mas sem elevar as taxas de sangramento, tanto na dose plena como na profilática.

A posologia da apixabana para o tratamento de TEV é 10 mg a cada 12 h por 7 dias. A partir daí, utiliza-se a dose de 5 mg a cada 12 h por 6 meses (considerando-se o algoritmo do AMPLIFY). Se o paciente apresentar duas destas três características (idade > 80 anos, peso < 60 kg e creatinina sérica < 1,5 mg/dl), a dose deve ser reduzida para 2,5 mg a cada 12 h após a primeira semana de tratamento com a dose plena. Após os 6 meses de tratamento, durante o período prolongado, a dose utilizada como profilática de recorrência de TEV é de 2,5 mg a cada 12 h.

## EDOXABANA

A edoxabana é um antagonista do fator Xa. É uma medicação v.o., ingerida na forma da droga propriamente dita. A biodisponibilidade da droga é de 62%, e sua absorção é aumentada em 6-22% quando ingerida com alimentos. No entanto, não há recomendação de uso da medicação concomitante à alimentação. Não há efeito dispéptico significativo, nem redução de sua absorção com o uso concomitante de inibidores de bomba de prótons. A excreção renal é de cerca de 50% da droga, e a sua meia-vida é de 9-11 h. Há uma mínima interação medicamentosa com drogas metabolizadas via citocromo CYP3A4 (hepático), sendo que menos de 4% da sua eliminação se dá por essa via.<sup>(18)</sup>

Em 2013, foi publicado um estudo sobre o ensaio denominado Hokusai-VTE (*venous thromboembolism*).<sup>(25)</sup> Ao contrário da tendência da literatura com os antagonistas do fator Xa, a opção dos autores foi a de testar a medicação apenas no período estendido do tratamento da TEV e não na fase inicial. Assim, 4.921 pacientes com TVP e 3.319 com TEP foram aleatorizados para receber, após pelo menos 5 dias de uso de heparina não fracionada ou enoxaparina, edoxabana (60 mg/dia ou 30 mg/dia caso o peso < 60 kg ou *clearance*

de creatinina de 30-50 ml/min) ou varfarina, por um período variável entre 3 e 12 meses. A edoxabana foi tão eficiente quanto a varfarina para a prevenção de recorrência de TEV (índice de recorrência de 3,2% no grupo edoxabana vs. 3,5% no grupo varfarina;  $p < 0,001$  para não inferioridade). A edoxabana foi superior à varfarina para sangramentos clinicamente relevantes (8,5% vs. 10,3%;  $p = 0,004$ ) e similar no que tange a sangramentos graves (1,4% vs. 1,6%; IC95%: 0,59-1,21). Uma particularidade do ensaio Hokusai-VTE foi a inclusão de um número maior de pacientes com TEP e algum sinal de disfunção ventricular direita (avaliada pela medida do *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* e pela medida do ventrículo direito na TC); portanto, esses pacientes eram potencialmente mais graves. Desses 938 pacientes, o uso de edoxabana apresentou uma taxa de recorrência de TEV menor do que a da varfarina (3,3% vs. 6,2%; RR = 0,52; IC95%: 0,28-0,98).<sup>(25)</sup>

O estudo Hokusai-VTE<sup>(25)</sup> provou ser bastante robusto em TEV agudo, demonstrando a não inferioridade da edoxabana quando comparada à varfarina, com sua possível superioridade para pacientes com TEP e disfunção ventricular direita e benefício potencial em termos de sangramento. No entanto, apesar da comodidade posológica (uma vez ao dia), o desenho do estudo não permite a sua utilização como medicamento único, e a sua administração deve ser precedida por algum tipo de anticoagulação i.v. ou s.c. por pelo menos 5 dias.

A dose recomendada de edoxabana é a mesma utilizada naquele estudo<sup>(25)</sup>: 60 mg/dia. Se o paciente apresentar peso < 60 kg ou clearance de creatinina de 15-50 ml/min, recomenda-se a dose de 30 mg/dia. A comodidade posológica nesse caso também existe, e isso pode ter influência na aderência do paciente ao tratamento, melhorando o seu resultado, ressaltando-se a limitação de não poder ser utilizada já no início do tratamento de TEV.

## SITUAÇÕES ESPECIAIS PARA O USO DOS NOVOS ANTICOAGULANTES

### *Insuficiência renal e idade avançada*

A insuficiência renal crônica é um fator de risco bem conhecido tanto para surgimento de TEV quanto de sangramento, com ou sem o uso de anticoagulantes.<sup>(26)</sup> Da mesma forma, a idade também é um fator de risco conhecido para o desenvolvimento de TEV. Sabe-se que o risco de TEV é entre quatro a seis vezes maior em pacientes maiores de 70 anos e que esse risco dobra a cada década de vida.<sup>(27,28)</sup> Além disso, a idade por si só é um determinante de desfecho na embolia pulmonar, sendo que, em pacientes acima de 75 anos, o risco de morte por fenômeno tromboembólico é 2,3 vezes maior que na população mais jovem.<sup>(29)</sup> Por outro lado, tanto o paciente idoso quanto aquele com insuficiência renal têm um maior risco de sangramento quando em uso de anticoagulantes.<sup>(30,31)</sup> O pacientes idosos e/ou com insuficiência renal também tendem a apresentar

um número maior de comorbidades, dificultando o manejo de terapia anticoagulante.

Ambas as populações foram analisadas nos grandes estudos com os novos anticoagulantes, citados anteriormente.<sup>(19-25)</sup> Uma meta-análise recente<sup>(32)</sup> avaliou esses subgrupos de pacientes e demonstrou que os novos anticoagulantes oferecem um melhor perfil de segurança e eficácia nos pacientes idosos, e um perfil de segurança e eficácia comparáveis ao tratamento convencional nos pacientes com insuficiência renal. Na verdade, essa população dita frágil (idosos e/ou com insuficiência renal e/ou extremos de peso) é a população que mais se beneficia do uso das novas drogas, seja no quesito eficácia, seja, principalmente, no quesito segurança.

### **Câncer**

Pacientes oncológicos possuem um risco aumentado tanto para fenômenos tromboembólicos em geral quanto para quadros mais graves.<sup>(33)</sup> Aproximadamente 10-20% dos casos de TEV têm história ou presença de câncer ativo.<sup>(34)</sup> Por outro lado, pacientes oncológicos têm um risco de quatro a sete vezes maior de desenvolver TEV.<sup>(35)</sup> A probabilidade de fenômenos tromboembólicos mais graves também está associada com a presença de câncer.

Pacientes oncológicos foram incluídos em todos os estudos aleatorizados sobre o uso de novos anticoagulantes e TEV, e os resultados favoráveis aos novos fármacos se mantiveram nas análises de subgrupos. No entanto, a comparação da terapêutica não foi com o padrão-ouro hoje recomendado, mas sim com varfarina. Segundo o ACCP, a terapêutica atual de primeira escolha para pacientes portadores de TEV relacionada a câncer é baseado no uso de heparinas de baixo peso molecular.<sup>(9)</sup> Tal recomendação se deve a estudos que demonstraram a eficácia desse tipo de tratamento na fase de manutenção do tratamento de TEV na população oncológica, quando comparada à da varfarina.<sup>(36)</sup> Não houve comparação direta dos novos anticoagulantes com heparinas de baixo peso molecular, a médio prazo, para o tratamento de TEV em pacientes oncológicos. Tais estudos estão em andamento e até que os resultados estejam disponíveis, os novos anticoagulantes ainda devem ser usados com cautela nessa população, sendo preferível o uso de heparinas de baixo peso molecular.

## MANEJO DE COMPLICAÇÕES DO TRATAMENTO DE TEV COM OS NOVOS ANTICOAGULANTES

### *Sangramento*

A principal preocupação do médico inexperiente com os novos anticoagulantes é o manejo de sangramento, principalmente de sangramentos graves. O temor dessa complicação com a prescrição de varfarina foi amenizado por 50 anos de experiência e prática clínica. De fato, a complicação hemorrágica deve estar na mente de qualquer um que for prescrever uma

medicação anticoagulante. Nesse caso, é fundamental a prevenção; algumas atitudes simples podem reduzir o risco de sangramento individual do paciente seja qual for o anticoagulante escolhido. Evitar o uso concomitante de anti-inflamatórios não hormonais ou de antiagregantes plaquetários, controlar a pressão arterial sistêmica, avaliar a necessidade de profilaxia de hemorragia digestiva alta com o uso de um inibidor de bomba de prótons, avaliar periodicamente a função renal e hepática e educar o paciente são medidas que contribuem para a prevenção de tais complicações.

A monitorização da atividade sérica dos novos anticoagulantes não pode ser feita com precisão com os testes de coagulação atualmente disponíveis. Mesmo para os antagonistas do fator Xa, os testes de monitorização desse fator não apresentam uma correlação linear com a sua atividade anticoagulante, pois são calibrados para a mensuração da atividade das heparinas de baixo peso molecular.

Além da prevenção, dados de registros recentes são bastante tranquilizadores no que tange às taxas de hemorragia dos novos anticoagulantes<sup>(37)</sup>: taxas de sangramento grave atingindo 3-4/100 pacientes/ano, com uma taxa de mortalidade de 6% nesses casos. O mesmo registro evidencia uma taxa de sangramento grave de 6-8/100 pacientes/ano, com taxa de mortalidade de 15% com o uso de varfarina.<sup>(38)</sup> Outra particularidade do uso dos novos anticoagulantes é que o padrão de complicações hemorrágicas parece distinto daquele habitualmente encontrado com o da varfarina. Com os novos anticoagulantes, as hemorragias tendem a acontecer mais frequentemente no trato digestivo, de abordagem menos complexa do que aquelas necessárias quando a hemorragia acomete o sistema nervoso central (mais frequente com a utilização da varfarina).<sup>(39)</sup>

O manejo do sangramento com o uso dos novos anticoagulantes assemelha-se ao manejo de hemorragias relacionadas à varfarina<sup>(40)</sup>: se o sangramento for local e de menor magnitude, sugere-se descontinuar a próxima dose e realizar compressão mecânica ou medidas locais, como tamponamento de epístaxe nasal, por exemplo. Se a hemorragia for grave, além de medidas locais e de suporte clínico (como reposição de fluidos, transfusão de glóbulos vermelhos e transfusão de plaquetas se a sua contagem for inferior a 60.000), pode-se considerar a administração de complexo protrombínico (25-50 U/kg) ou de complexo protrombínico ativado (50-200 U/kg). O complexo protrombínico possui grandes concentrações de fatores de coagulação dependentes de vitamina K. Dessa forma, como antagoniza a ação da varfarina, também pode antagonizar os novos anticoagulantes, pois possui em sua formulação grande quantidade de fator II (para a dabigatrana) ou de fator X (para a rivaroxabana, apixabana e edoxabana). Dessa forma, em teoria, para os novos anticoagulantes, no caso de necessidade por conta de hemorragia potencialmente fatal, o uso de complexo protrombínico é preferido quando comparado com o uso tradicional de plasma fresco congelado. No plasma, os fatores bloqueados

(II ou X) estão diluídos entre todas as outras proteínas séricas, estando presentes, portanto, em menor quantidade e sendo, portanto, menos eficazes. No entanto, a validade dessa estratégia ainda não foi avaliada de forma sistemática, apenas em modelos experimentais.<sup>(41)</sup> Da mesma forma, pode-se considerar a administração de fator VII ativado (na dose 90 µg/kg), que é capaz de induzir, quando em grandes concentrações como a sugerida, a propagação da cascata de coagulação, mesmo estando essa bloqueada em algum ponto abaixo, seja no fator II ou X. Se a droga utilizada em questão for a dabigatrana, outra alternativa pode ser a hemodiálise, já que a mesma pode ser removida dessa forma.

Recentemente tornaram-se disponíveis antídotos para a dabigatrana, o idarucizumabe,<sup>(42)</sup> e, para os antagonistas do fator Xa, o andexanet alfa.<sup>(43)</sup> A experiência com o uso de ambos é relativamente pequena, assim como provavelmente será pequena a sua disponibilidade e real necessidade de uso. No entanto, a existência desses antídotos deve encorajar o uso dos novos anticoagulantes e reduzir o receio no manejo do sangramento pela comunidade médica.

Outra situação que pode suscitar dúvidas é o manejo perioperatório, quando o paciente está em uso dessa nova classe de medicações. Se a cirurgia for eletiva, basta considerar a meia-vida das medicações e suspendê-las por um período não inferior a 24 h. Caso a cirurgia seja de urgência e o paciente tenha utilizado o novo anticoagulante em um período inferior à sua meia-vida, pode-se considerar o uso dos antídotos supracitados (idarucizumabe para dabigatrana ou andexanet alfa para os antagonistas do fator Xa) para a reversão aguda da anticoagulação e realizar a intervenção cirúrgica com maior segurança. O momento da reintrodução da terapia anticoagulante deve ser individualizado, avaliando-se o risco potencial hemorrágico do status pós-operatório e o risco de novo fenômeno tromboembólico, aumentado na condição pós-operatória. Sugere-se o retorno dos novos anticoagulantes o mais precocemente possível. Se, por motivos cirúrgicos, o paciente necessitar de jejum, pode-se considerar o uso de heparinas de baixo peso molecular por um período transitório até a reestabilização do trânsito gastrointestinal adequado e reinício dos novos anticoagulantes.<sup>(18)</sup>

### Recorrência

Como citado anteriormente, mesmo com o uso adequado dos novos anticoagulantes, é possível que haja a recorrência de TEV, principalmente na fase aguda, mas também nos períodos de longa duração e prolongado. Nesses casos, a recomendação do ACCP é de que, além da confirmação de que esse seja realmente um episódio novo de TEV e da checagem da aderência do paciente (lembrar que, dada a meia-vida mais curta dos fármacos, a perda de uma única dose já pode deixar o paciente susceptível a um novo evento), haja a substituição temporária da droga em uso por uma heparina de baixo peso molecular por pelo menos 30 dias.<sup>(9)</sup>

## RECOMENDAÇÃO ATUAL PARA O TRATAMENTO DE TEV

Baseados nos estudos anteriormente citados, estudos de fase IV e grandes registros epidemiológicos que comprovaram os dados de estudos de fase III na vida real,<sup>(44,45)</sup> o consenso mais recente das sociedades europeias de cardiologia e de doenças respiratórias coloca os novos anticoagulantes com a mesma recomendação e nível de evidência do tratamento convencional, inicialmente com as heparinas e seguidas do uso de varfarina, sem hierarquização.<sup>(46)</sup> No entanto,

no último consenso da ACCP, recentemente publicado, principalmente por seu perfil de segurança favorável, os novos anticoagulantes são colocados como primeira escolha para o tratamento de TEV não relacionada a câncer.<sup>(9)</sup> Tal fato ressalta a relevância dessa classe de medicações e a necessidade do conhecimento de suas propriedades farmacológicas e do perfil de seus efeitos colaterais. A segurança com a prescrição das novas drogas, bem como confiança no manejo das suas complicações, principalmente as hemorrágicas, virá com o seu uso e com a prática clínica.

## REFERÊNCIAS

- Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(3):370-2. <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.162545>
- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007;98(4):756-64. <http://dx.doi.org/10.1160/th07-03-0212>
- Andrade Ede O, Bindá FA, Silva AM, Costa TD, Fernandes MC, Fernandes MC. Risk factors and prophylaxis for venous thromboembolism in hospitals in the city of Manaus, Brazil. *J Bras Pneumol.* 2009;35(2):114-21.
- Biss TT, Brandão LR, Kahr WH, Chan AK, Williams S. Clinical features and outcome of pulmonary embolism in children. *Br J Haematol.* 2008;142(5):808-18. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07243.x>
- Konstantinides S, Torbicki A. Management of venous thromboembolism: an update. *Eur Heart J.* 2014;35(41):2855-63. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu243>
- Kernohan RJ, Todd C. Heparin therapy in thromboembolic disease. *Lancet.* 1966;1(7438):621-3. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(66\)90822-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(66)90822-1)
- BARRITT DW, JORDAN SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet.* 1960;1(7138):1309-12.
- Hull R, Delmore T, Genton E, Hirsh J, Gent M, Sackett D, et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med.* 1979;301(16):855-8. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197910183011602>
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149(2):315-52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>
- Hull R, Delmore T, Carter C, Hirsh J, Genton E, Gent M, et al. Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med.* 1982;306(4):189-94. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198201283060401>
- Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003;348(15):1425-34. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa035029>
- Hutten BA, Prins MH. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD001367. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd001367.pub2>
- Phillips KW, Ansell J. The clinical implications of new oral anticoagulants: will the potential advantages be achieved? *Thromb Haemost.* 2010;103(1):34-9. <http://dx.doi.org/10.1160/TH09-06-0361>
- Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, et al. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. *PLoS One.* 2013;8(5):e63479. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0063479>
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>
- Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med.* 2005;165(10):1095-106. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.10.1095>
- Amin A, Deitelzweig S, Jing Y, Makenbaeva D, Wiederkehr D, Lin J, et al. Estimation of the impact of warfarin's time-in-therapeutic range on stroke and major bleeding rates and its influence on the medical cost avoidance associated with novel oral anticoagulant use: learnings from ARISTOTLE, ROCKET-AF, and RE-LY trials. *J Thromb Thrombolysis.* 2014;38(2):150-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-013-1048-z>
- 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. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eh134>
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361(24):2342-52. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0906598>
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368(8):709-18. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1113697>
- EINSTEIN Investigators E, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2499-510. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1007903>
- EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366(14):1287-97. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1113572>
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(9):799-808. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1302507>
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368(8):699-708. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1207541>
- Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(15):1406-15. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1306638>
- Ocak G, Lijfering WM, Verduijn M, Dekker FW, Rosendaal FR, Cannegieter SC, et al. Risk of venous thrombosis in patients with chronic kidney disease: identification of high-risk groups. *J Thromb Haemost.* 2013;11(4):627-33. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.12141>
- Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med.* 1991;151(5):933-8. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1991.00400050081016>
- Stein PD, Hull RD, Kayali F, Ghali WA, Alshab AK, Olson RE. Venous thromboembolism according to age: the impact of an aging population. *Arch Intern Med.* 2004;164(20):2260-5. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.164.20.2260>



29. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation*. 2008;117(13):1711-6. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726232>
30. Nieto JA, Solano R, Ruiz-Ribó MD, Ruiz-Gimenez N, Prandoni P, Kearon C, et al. Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost*. 2010;8(6):1216-22. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03852.x>
31. Prandoni P, Trujillo-Santos J, Sanchez-Cantalejo E, Dalla Valle F, Piovella C, Pesavento R, et al. Major bleeding as a predictor of mortality in patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost*. 2010;8(11):2575-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04039.x>
32. Geldhof V, Vandenbrielle C, Verhamme P, Vanassche T. Venous thromboembolism in the elderly: efficacy and safety of non-VKA oral anticoagulants. *Thromb J*. 2014;12:21. <http://dx.doi.org/10.1186/1477-9560-12-21>
33. Marinho FC, Takagaki TY. Hypercoagulability and lung cancer. *J Bras Pneumol*. 2008;34(5):312-22. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008000500011>
34. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2004;140(11):867-73. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-140-11-200406010-00007>
35. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715-22. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.293.6.715>
36. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(2):146-53. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa025313>
37. Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Wallentin L, et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation*. 2013;128(21):2325-32. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002332>
38. Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*. 2014;124(6):955-62. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-03-563577>
39. Chan NC, Paikin JS, Hirsh J, Lauw MN, Eikelboom JW, Ginsberg JS. New oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: impact of study design, double counting and unexpected findings on interpretation of study results and conclusions. *Thromb Haemost*. 2014;111(5):798-807. <http://dx.doi.org/10.1160/TH13-11-0918>
40. Siegal DM, Crowther MA. Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. *Eur Heart J*. 2013;34(7):489-498b. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs408>
41. Lazo-Langner A, Lang ES, Douketis J. Clinical review: Clinical management of new oral anticoagulants: a structured review with emphasis on the reversal of bleeding complications. *Crit Care*. 2013;17(3):230. <http://dx.doi.org/10.1186/cc12592>
42. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015;373(6):511-20. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1502000>
43. 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. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1510991>
44. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014;129(7):764-72. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450>
45. Agno W, Mantovani LG, Haas S, Kreutz R, Monje D, Schneider J, et al. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study. *Lancet Haematol*. 2016;3(1):e12-21. [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(15\)00257-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00257-4)
46. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033-69, 3069a-3069k.
47. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014;129(7):764-72. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450>