



---

---

**ARTIGO DE REVISÃO**

---

---

**O USO DA RIVAROXABANA COMO MONOTERAPIA NO TRATAMENTO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO BASEADO EM EVIDÊNCIAS****THE USE OF RIVAROXABAN AS SINGLE DRUG IN THE TREATMENT OF VENOUS THROMBOEMBOLISM BASED ON EVIDENCE**

Gilberto do Nascimento Galego<sup>1</sup>  
Pierre Galvagni Silveira<sup>1</sup>  
Rafael Narciso Franklin<sup>2</sup>  
Cristiano Torres Bortoluzzi<sup>2</sup>  
Eduardo da Silva Eli<sup>3</sup>  
Júlia Jochen Broering<sup>3</sup>

**RESUMO**

O tromboembolismo venoso, que compreende a trombose venosa profunda e a embolia pulmonar, tem início com a formação de trombos no sistema venoso profundo, principalmente dos membros inferiores. Essa doença é uma importante causa de morbimortalidade na população, sendo seu tratamento precoce e adequado fundamental para evitar maiores consequências. Tradicionalmente, utiliza-se na sua terapêutica fármacos anticoagulantes, tais como as heparinas e os antagonistas de vitamina K. Nos últimos anos, novos anticoagulantes vêm sendo estudados com o objetivo de superar algumas limitações dessa terapia convencional. Esses novos anticoagulantes orais, tal como a rivaroxabana, inibem uma única enzima da cascata de coagulação, possuem ação, metabolização e eliminação estáveis, com poucas interações medicamentosas e alimentares e menos variações individuais, com isso podem ser administrados em doses fixas e sem a necessidade de monitorização laboratorial, fornecendo uma opção mais cômoda e com facilidade posológica. Sua eficácia, avaliada através de grandes estudos controlados, é semelhante ao esquema convencional, com a vantagem de possuir menor incidência de sangramento. Contudo, esses medicamentos ainda não possuem antídotos específicos em caso de sangramentos mais graves durante seu uso. Mais estudos a longo prazo são necessários para verificar seus efeitos e sua real aplicabilidade. O objetivo desse artigo foi realizar uma revisão dos novos anticoagulantes orais, com ênfase na rivaroxabana, baseada nos estudos mais recentes sobre o assunto. Algumas bases de dados foram consultadas em busca de artigos nacionais e internacionais, além da melhor evidência científica possível.

**Palavras-chave:** Tromboembolismo venoso. Anticoagulantes orais. Rivaroxabana.

---

<sup>1</sup> Professores Associados do Departamento de Clínica Cirúrgica da Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC.

<sup>2</sup> Médicos da Clínica Coris. Florianópolis, SC.

<sup>3</sup> Acadêmicos de Medicina. Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC.



## ABSTRACT

The venous thromboembolism, which includes deep vein thrombosis and pulmonary embolism, begins with the development of thrombus in the deep venous system, mainly at the legs. This disease is a major cause of morbidity and mortality in the population and an early and correct treatment is crucial to avoid its complications. Traditionally, anticoagulants are used to treat this condition, such as heparins and vitamin K antagonists. In the last few years, new oral anticoagulants have been studied to overcome the limitations of this conventional therapy. The new anticoagulants, such as rivaroxaban, inhibit one enzyme in the coagulation cascade. They have stable action, metabolization and elimination, with few interactions with other medications or foods and less variation between patients. Therefore, these anticoagulants can be used at fixed-dose regimen, without the need for laboratorial monitoring, providing an easier option in the treatment of the venous thromboembolism. These drugs are as effective as the conventional therapy, with the advantage of having lower incidence of haemorrhagic events, according to large clinical trials. However, there is not a specific antidote if a major bleeding happens. More researches are needed to verify your effects and real applicability. The goal of this paper was to make a review about the new anticoagulants, mainly rivaroxaban, based in the recent studies about this subject. National and international papers and the best scientific evidence have been searched in some data bases.

**Key words:** Venous thromboembolism. Oral anticoagulants. Rivaroxaban.

## INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso (TEV), o qual compreende a trombose venosa profunda (TVP) e a embolia pulmonar (EP)<sup>1</sup>, é uma importante causa de morbidade e mortalidade na população. Sua incidência varia de 1 a 3 casos em cada 1.000 habitantes por ano<sup>2,3</sup>, o que o coloca como a terceira desordem vascular mais comum, seguindo apenas a síndrome coronariana aguda e a doença encefalovascular<sup>4</sup>. Segundo um estudo realizado nos EUA, com o ritmo de crescimento que vem apresentando, o número total de adultos com TEV (passada ou atual) naquele país vai mais que duplicar nos próximos 40 anos, passando de 950.000 em 2006 para 1.820.000 em 2050<sup>5</sup>.

Essa doença ocorre principalmente em pacientes que apresentam um ou mais fatores de risco, tais como hospitalização, mobilidade restrita, idade avançada, cirurgia recente, presença de infecção, neoplasia maligna, trombofilias genéticas, gravidez e puerpério, além do uso de anticoncepcionais orais<sup>1,6</sup>.

A TVP tem início com a formação de um ou mais trombos no sistema venoso profundo, o que ocorre em 95% dos casos nos membros inferiores<sup>7,8</sup>. Essa afecção pode gerar uma série de alterações agudas locais determinando suas manifestações clínicas. Além disso, esses trombos podem se desprender, ocasionando um quadro de EP, o qual é observado em 40% dos indivíduos com TVP proximais<sup>5,7,9</sup>, podendo levar o paciente a óbito em até 12% dos casos<sup>10</sup>. A longo prazo, uma TVP pode gerar um quadro denominado de Síndrome Pós-Trombótica (SPT), a qual acomete cerca de 20 a



50% dos pacientes, resultando em uma redução da capacidade produtiva do indivíduo, além de custos elevados para o Sistema de Saúde relacionados ao seu tratamento<sup>11,12</sup>.

Com o objetivo de diminuir a incidência de complicações em um quadro de TVP ou de EP é preconizada a instituição de um tratamento adequado precocemente<sup>13</sup>. Indica-se geralmente a utilização de fármacos anticoagulantes, com a opção de escolha entre um tratamento convencional, composto por um tipo de heparina seguido de um antagonista de vitamina K, como a Warfarina, ou o uso dos novos anticoagulantes orais, como a rivaroxabana, apixabana, dabigatrana e edoxabana<sup>13</sup>.

O objetivo dessa revisão foi oferecer uma visão geral sobre o que há de mais recente no tratamento do TEV. A ênfase foi na descrição, aplicabilidade e manejo dos novos anticoagulantes orais, em especial a rivaroxabana, baseado nos últimos estudos e nas melhores evidências científicas sobre o assunto.

## **METODOLOGIA**

Os bancos de dados MedLine/PubMed, Lilacs/SciELO e biblioteca Cochrane foram consultados à procura de artigos nacionais, internacionais e das melhores evidências científicas disponíveis em relação a terapêutica do TEV. Utilizou-se nessa revisão os mais recentes ensaios clínicos randomizados, meta-análises, estudos observacionais e diretrizes de sociedades nacionais e internacionais sobre esse assunto, em especial sobre os novos anticoagulantes orais.

## **TERAPIA DO TEV**

A terapia anticoagulante convencional é iniciada com a utilização de um tipo de heparina, como a heparina não-fractionada por via subcutânea ou endovenosa, heparina de baixo peso molecular por via subcutânea ou fondaparinux (um pentassacarídeo derivado da heparina) por via subcutânea, associada à administração concomitante de um antagonista da vitamina K por via oral, cujo objetivo é o tratamento a longo prazo<sup>13</sup>. Suspende-se a heparina quando a Razão Normalizada Internacional (RNI), a qual monitora a ação do antagonista de vitamina K, estiver na faixa entre 2,0-3,0<sup>13</sup>. Cabe ressaltar que a duração do tratamento pode se estender por um período de 3 a 6 meses ou indefinidamente caso o paciente apresente alguma condição de trombofilia. Sempre deve-se avaliar o risco *versus* benefício dessa medicação no momento de decidir pelo tempo de tratamento<sup>13</sup>.

Esse esquema terapêutico é utilizado rotineiramente na prática clínica diária e apresenta eficácia comprovada por vários estudos. Por outro lado, vale ressaltar algumas limitações.



Primeiramente, a indicação de medicamentos por via parenteral, como as heparinas e o fondaparinux, está ligada a necessidade de internação hospitalar devido ao custo e relutância dos pacientes em relação à auto-administração. Pode-se citar, ainda, o desconforto da injeção subcutânea, a trombocitopenia, a osteoporose e a alopecia como elementos indesejados<sup>14-16</sup>.

Os antagonistas de vitamina K são altamente eficazes no tratamento do TEV. O risco de recorrência desse evento durante seu uso é de 3%, resultando em uma redução de 85% em relação aos casos não tratados<sup>17</sup>. Por outro lado, em 2,1% dos pacientes tratados com esses fármacos ocorrem sangramentos maiores durante os 6 primeiros meses, dos quais 11% possuem desfecho fatal<sup>18</sup>. Além disso, esses medicamentos possuem uma janela terapêutica muito estreita e por este motivo necessitam de controle laboratorial frequente. Podem ainda sofrer interferência da alimentação e de outras drogas, sendo necessário, em muitas ocasiões, controle laboratorial e ajuste de dose semanalmente. Portanto, pode ser temerário prescrever para os pacientes com dificuldade de acesso a um centro de saúde<sup>16,19-22</sup>.

Em algumas ocasiões pode ser necessário a neutralização do efeito anticoagulante dessas medicações, com o intuito de corrigir uma complicação hemorrágica. No caso dos antagonistas de vitamina K, é utilizada a vitamina K, todavia, após sua administração, somente ocorre neutralização de seu efeito anticoagulante em 12 a 24 horas, sendo necessário a administração de concentrado de complexo protrombínico para uma ação mais rápida<sup>20</sup>.

Nos últimos anos, novos anticoagulantes orais foram criados com o intuito de superar as limitações da terapia convencional. Desses novos medicamentos, quatro já foram aprovados nos EUA pelo FDA para o uso no tratamento do TEV: dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e edoxabana<sup>20,22,23</sup>. Alguns desses podem ser utilizados como monoterapia durante todo o tratamento, tanto como terapia inicial, quanto como manutenção.

Em alguns casos específicos e mais graves, pode-se indicar um tratamento mais agressivo com drogas fibrinolíticas, tal como o *recombinant tissue plasminogen activator* – rt-PA, associadas ou não a dispositivos que favorecem a destruição mecânica do trombo, ou ainda a colocação de um filtro de veia cava<sup>13</sup>.

A trombectomia mecânica, apesar de ter como vantagens uma melhor preservação da perviedade venosa e da competência valvular<sup>24-26</sup>, além de significativa redução da incidência de SPT<sup>27</sup>, carece de estudos que comprovem que seus efeitos benéficos superem os riscos e há uma qualidade baixa de evidência quanto a seu uso de maneira sistemática<sup>13</sup>. Além disso, são necessários profissionais altamente qualificados e equipamentos de alto custo para a realização do procedimento<sup>13</sup>.

Já a trombólise sistêmica, através da utilização de drogas como o rt-PA, apresentou, em uma metanálise<sup>28</sup>, uma diminuição da ocorrência de SPT, porém às custas de um aumento no número de



sangramentos. Com isso, o uso dessas técnicas não é indicado rotineiramente, somente para casos restritos<sup>13</sup>. Recomenda-se assim, para a maioria dos pacientes, a adoção da terapia com fármacos anticoagulantes conforme citado anteriormente<sup>13</sup>.

## **NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS**

Diferentemente dos antagonistas de vitamina K, esses novos fármacos inibem uma única enzima da cascata de coagulação. A dabigatrana inibe a trombina e a rivaroxabana, apixabana e edoxabana inibem o fator Xa<sup>20</sup>. Esses fármacos possuem ação, metabolização e eliminação estáveis, com menos interações medicamentosas e alimentares e menos variações individuais, com isso, podem ser administrados em doses fixas e sem a necessidade de monitorização laboratorial<sup>20,22</sup>.

Uma meta análise<sup>22</sup>, que analisou os ensaios clínicos realizados até o momento sobre esses novos anticoagulantes orais, demonstrou que a eficácia de cada um desses quatro novos fármacos é semelhante ao tratamento convencional de TEV, heparina de baixo peso molecular seguido de antagonista de vitamina K. Entretanto, a incidência de todos os tipos de sangramento, exceto gastrointestinal, foi maior no grupo do tratamento convencional. Cabe ressaltar que a rivaroxabana e a apixabana possuem estudos sendo utilizados como monoterapia e a dabigatrana e a edoxabana foram utilizados isoladamente após 5 dias de tratamento com heparina de baixo peso molecular.

Com relação à neutralização do efeito anticoagulante desses novos anticoagulantes orais, eles ainda não apresentam um antídoto específico<sup>19-21</sup>. No caso da rivaroxabana, por exemplo, sua meia-vida curta e a inibição reversível do fator Xa fazem com que sangramentos pequenos possam ser controlados pela descontinuação da terapia<sup>21</sup>. Em sangramentos graves, o concentrado de complexo protrombínico e o fator VIIa recombinante podem ser utilizados, entretanto existem poucos estudos clínicos sobre o assunto<sup>20,21</sup>.

## **RIVAROXABANA**

A rivaroxabana é um anticoagulante oral que atua como inibidor reversível e específico do fator Xa. Esse fármaco possui uma alta biodisponibilidade por via oral (80-100%), alcançando seu pico plasmático e sua máxima ação em cerca de 2 a 4 horas. Apresenta farmacocinética e farmacodinâmica previsíveis, com meia-vida de aproximadamente 12 horas, pouca interação com alimentos e medicamentos e pouca variação de acordo com características individuais como idade, sexo, peso e etnia. Dessa maneira, pode ser utilizado em doses fixas e não necessita de exames



laboratoriais de controle frequentes<sup>19-21</sup>. Sua utilização no tratamento e na prevenção de recorrências de TVP e EP foi aprovado em dezembro de 2011 pela ANVISA<sup>29</sup>, em outubro de 2012 pela Agência Europeia de Medicamentos<sup>30</sup> e em novembro de 2012 pelo FDA<sup>23</sup>.

Com relação a eliminação da rivaroxabana, dois terços sofrem metabolização hepática, principalmente através da via citocromo P450 CYP 3A4, e são excretados quase que igualmente pela via hepatobiliar e renal. Um terço é eliminado diretamente por secreção renal ativa, sem sofrer metabolização<sup>21</sup>.

Dessa forma, esse medicamento deve ser evitado ou ter sua ação anticoagulante monitorada durante o uso em pacientes com a função renal comprometida (*clearance* de creatinina <30mL/min) e naqueles com disfunção hepática moderada a grave (*Child-Pugh* B ou C)<sup>13,20,21</sup>. Além disso, não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos que utilizam o citocromo P450 CYP3A4 na sua metabolização, tais como antifúngicos azólicos, inibidores de protease e alguns anti-epiléticos<sup>21,31</sup>. Outras contra-indicações, por falta de estudos, são as pacientes gestantes ou lactantes, indivíduos com menos de 18 anos, e os pacientes com neoplasia maligna ativa<sup>19,21</sup>.

Dentre as reações adversas desse fármaco, destacam-se febre, edema de membros inferiores e náuseas, as quais afetam de 1 a 10 em cada 100 pessoas. Outras reações menos comuns, presentes em 1 a 10 em cada 1.000 pessoas, são anemia, trombocitemia, taquicardia, sangramentos (digestivo, gengival, nasal, hematomas, equimoses e urinário), hipotensão, astenia, cefaleia, lipotímia, dispneia, dor abdominal, constipação, diarreia, boca seca, vômitos, erupção cutânea, prurido cutâneo e hipersensibilidade<sup>32</sup>.

O estudo EINSTEIN<sup>19</sup> comparou o uso da rivaroxabana como mono droga, na dose de 15mg duas vezes ao dia por 3 semanas, seguido por 20mg uma vez ao dia por 6 meses, com o esquema clássico de heparina de baixo peso molecular e warfarina para o tratamento da TEV. Esse estudo mostrou que a rivaroxabana apresentou eficácia e segurança comparáveis ao esquema terapêutico convencional<sup>19</sup>.

Outro estudo, comparando o tratamento de TVP utilizando rivaroxabana com o esquema convencional, mostrou uma redução de 27% na taxa de hospitalização no grupo que recebeu apenas rivaroxabana ( $P < 0,001$ )<sup>33</sup>. A necessidade de assistência médica durante os primeiros 6 meses de tratamento também foi menor no grupo da rivaroxabana<sup>33</sup>.

O guideline Antithrombotic Therapy of VTE Disease do American College of Chest Physicians<sup>13</sup> preconiza que o tratamento de pacientes diagnosticados com TVP pode ser escolhido entre a utilização do tratamento convencional ou da rivaroxabana por via oral, como terapia inicial e de manutenção.



Caso o paciente esteja utilizando um outro esquema anticoagulante e deseja trocar para rivaroxabana, aqueles que iniciaram o tratamento com uma heparina de administração subcutânea, como a heparina de baixo peso molecular ou fondaparinux, a primeira dose da rivaroxabana deve ser fornecida cerca de 2 horas antes ou até no horário marcado para a próxima dose dessas heparinas<sup>21</sup>. Se o esquema inicial for a heparina não-fracionada por via endovenosa, em bomba infusora, administra-se a primeira dose de rivaroxabana imediatamente após a interrupção da infusão. Naqueles indivíduos que já estão recebendo um antagonista de vitamina K, essa medicação deve ser suspensa e a rivaroxabana iniciada quando a RNI estiver menor ou igual a 2,5<sup>21</sup>.

Caso o paciente esteja utilizando a rivaroxabana e, por algum motivo, deseja mudar para outro anticoagulante, se a opção for pela heparina de baixo peso molecular, pelo fondaparinux ou por algum dos novos anticoagulantes orais, esses devem ser administrados no momento marcado para a próxima dose de rivaroxabana<sup>21</sup>. Se o fármaco escolhido for um antagonista de vitamina K, esse deve ser iniciado imediatamente e a rivaroxabana mantida concomitantemente até que a RNI fique maior ou igual a 2,0<sup>21</sup>.

Com relação às situações de pré e pós-operatório, a administração da rivaroxabana deve ser interrompida pelo menos 24 horas antes do procedimento, podendo ser reiniciada quando a hemostasia pós-operatória estiver estabelecida<sup>21</sup>. Por conta de seu rápido início de ação, não há necessidade de seu início ser acompanhado pelo uso de algum tipo de heparina.

Apesar de todas as vantagens apresentadas por esses novos anticoagulantes orais, alguns autores afirmam que os resultados dos ensaios clínicos randomizados com o uso desses novos fármacos, com critérios de inclusão e exclusão restritos e ambiente extremamente controlado, devem ser olhados com cautela. Segundo eles, mais estudos a longo prazo são necessários para determinar se os efeitos desses medicamentos realmente se aplicam à vida real<sup>20</sup>.

## CONCLUSÃO

A rivaroxabana é um anticoagulante utilizado por via oral, com facilidade posológica e sem a necessidade de monitorização laboratorial. Esse fármaco, assim como os outros novos anticoagulantes orais, já se mostrou eficaz e seguro no tratamento da TVP aguda, além de possibilitar uma redução na hospitalização dos pacientes com essa doença. Mais estudos são necessários para determinar a real aplicabilidade desses medicamentos na vida real.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fauci AC, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. Harrison Medicina Interna. 17<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro. McGraw-Hill, 2008.
2. Spencer FA, Emery C, Lessard D, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med* 2006;21: 722-7.
3. VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007 Oct; 98(4):756-64.
4. Morbidity and Mortality: 1998 Chartbook on Cardiovascular, Lung and Blood Diseases. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute October, 1998.
5. Deitelzweig SB, Johnson BH, Lin L, Schulman KL. Prevalence of clinical venous thromboembolism in the USA: current trends and future projections. *Am J Hematol* 2011; 86:217–20.
6. Maffei, FHA et al. Doenças Vasculares Periféricas. 3. ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2002
7. Martins HS, Brandão Neto RA, Scalabrini Neto A, Velasco IT. Emergências Clínicas: Abordagem Prática. 8<sup>a</sup> ed. Barueri, SP. Manole, 2013.
8. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. Patologia: Bases Patológicas das Doenças. 8<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro-RJ. Elsevier, 2010.
9. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation.* 2003 Dec 2;108(22):2726-9.
10. Wilbur J, Shian B. Diagnosis of Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Am Fam Physician.* 2012;86(10):913-919
11. Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, Evans NS, Ginsberg JS, Goldenberg NA, et al. The Postthrombotic Syndrome: Evidence-Based Prevention, Diagnosis, and Treatment Strategies. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2014;130:1636-1661.
12. Van Dongen CJJ, Prandoni P, Frulla M, Marchiori A, Prins MH, Hutten BA. Relation between quality of anticoagulant treatment and the development of the postthrombotic syndrome. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 939–42.
13. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines 2012.
14. Weitz JI. New oral anticoagulants in development. *Thromb Haemost.* 2010;103:62-70.
15. Turpie AG. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:1238-47.
16. Yoshida R. A. et al. Novos anticoagulantes para profilaxia do tromboembolismo venoso em cirurgias ortopédicas de grande porte. *J. Vasc. Bras* 2011, Vol. 10, No. 2.
17. Hutten BA, Prins MH. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2006.
18. Carrier M, le Gal G, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2010; 152: 578–89.
19. The EINSTEIN Investigators, Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.
20. Yeh CH, Hogg K, Weitz JI. Overview of the new oral anticoagulants: opportunities and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015 May;35(5):1056-65.
21. Harder S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of rivaroxaban: considerations for the treatment of venous thromboembolism. *Harder Thrombosis Journal* 2014, 12:22.



22. Van der Hulle T, Kooiman J, Den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 12: 320–328.
23. FDA [homepage na internet]. Acesso em: 11 de outubro de 2013. Disponível em: <http://www.fda.gov/>
24. Elsharawy M, Elzayat E. Early results of thrombolysis vs anticoagulation in iliofemoral venous thrombosis. A randomized clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002;24(3): 209-214.
25. Enden T, Kløw NE, Sandvik L, et al; CaVenT study group. Catheter-directed thrombolysis vs. anticoagulant therapy alone in deep vein thrombosis: results of an open randomized, controlled trial reporting on short-term patency. *J Thromb Haemost*. 2009;7(8):1268-1275.
26. Enden T, Sandvik L, Kløw NE, et al. Catheter-directed venous thrombolysis in acute iliofemoral vein thrombosis—the CaVenT study: rationale and design of a multicenter, randomized, controlled, clinical trial (NCT00251771). *Am Heart J*. 2007;154(5):808-814.
27. Jenkins JS, Michael P. Deep Venous Thrombosis: An Interventionalist's Approach. *The Ochsner Journal* 14:633–640, 2014.
28. Watson LI, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4): CD002783.
29. ANVISA [homepage na internet]. Acesso em: 11 de outubro de 2013. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
30. EMA [homepage na internet]. Acesso em: 11 de outubro de 2013. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
31. Samama MM, Gerotziafas GT. Newer anticoagulants in 2009. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;29:92-104.
32. Bayer Health Care Pharmaceuticals [home page na Internet]. Acesso em: 01 de abril de 2014. Disponível em: [http://m.bayerpharma.com.br/html/bulas/publico\\_geral/Xarelto.pdf](http://m.bayerpharma.com.br/html/bulas/publico_geral/Xarelto.pdf)
33. Merli GJ, Hollander JE, Lefebvre P, Laliberte F, Raut MK, Olson WH, Pollack Jr CV. Rates of hospitalization among patients with deep vein thrombosis before and after the introduction of rivaroxaban. *Hospital Practice*, 2015; 43(2): 85–93.