

Uri Adrian Prync Flato<sup>1</sup>, Thais Buhatem<sup>2</sup>, Thalita Merluzzi<sup>3</sup>, Antonio Carlos Mugayar Bianco<sup>1</sup>

## Novos anticoagulantes em cuidados intensivos

### *New anticoagulants in critical care settings*

1. Unidade de Terapia Intensiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – São Paulo (SP), Brasil.
2. Unidade de Terapia Intensiva da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – SCMSP - São Paulo (SP), Brasil.
3. Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Geral do Grajaú – HGG - São Paulo (SP), Brasil.

#### RESUMO

Eventos tromboembólicos são complicações comuns em pacientes críticos. Podem apresentar sinais e sintomas pouco específicos e estão associados a um substancial aumento na morbimortalidade dos pacientes internados em unidades de terapia intensiva. Os agentes antitrombóticos são o pilar no tratamento e prevenção do tromboembolismo. Esta classe é também utilizada na prevenção do acidente vascular encefálico, na fibrilação atrial, na prevenção de eventos embólicos da insuficiência cardíaca, em pacientes com próteses valvares e têm sido associados a antiplaquetários na prevenção secundária da síndrome coronária aguda. Agentes antitrombóticos, como aspirina, clopidogrel, antagonistas da vitamina K e foundaparinux (inibidor in-

direto do fator Xa) já foram incorporados na prática clínica rotineira dos serviços de terapia intensiva. Recentemente, tem-se demonstrado grande interesse nos agentes que inibem seletivamente o fator Xa e a trombina. Estes apresentam estrutura molecular pequena e inibem simultaneamente o fator da coagulação livre no plasma e ligado ao trombo. Entre os novos anticoagulantes orais, dabigatran, rivaroxaban e apixaban são os que apresentam estudos clínicos em fases mais avançadas e uso na prática clínica já licenciado em alguns países. O objetivo desta revisão é salientar os principais estudos da literatura sobre novos anticoagulantes no cenário das unidades de terapia intensiva

**Descritores:** Anticoagulantes; Antitrombóticos; Cuidados intensivos; Cuidados críticos

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 1º de Setembro de 2010  
Aceito em 28 de Dezembro de 2010

#### **Autor correspondente:**

Uri Adrian Prync Flato  
Instituto Dante Pazzanese de  
Cardiologia  
Av. Dr. Dante Pazzanese, 500- 3º andar  
CEP: 04012-180 - São Paulo (SP),  
Brasil.  
Fone/Fax: (11) 5081-4531  
Email: uriflato@gmail.com

#### INTRODUÇÃO

O paciente crítico deve ser monitorizado de forma sistemática quanto à ocorrência de eventos trombóticos, arteriais e venosos, representados por uma série de situações clínicas, como a trombose venosa profunda (TVP), o tromboembolismo pulmonar (TEP), as síndromes coronarianas agudas e as doenças com potencial risco tromboembólico, como a fibrilação atrial (FA). Devido à abrangência do tema, o escopo desta revisão abordará particularmente as doenças trombóticas venosas. Dados da literatura<sup>(1,2)</sup> demonstram uma incidência de TVP em unidade de terapia intensiva (UTI) ao redor de 60% na ausência de profilaxia adequada com anticoagulantes. Podemos dividir os fatores de risco associados ao desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes críticos em dois grupos: fatores preexistentes e fatores adquiridos na UTI. No primeiro grupo estão incluídos procedimentos cirúrgicos recentes, trauma, queimadura, neoplasia, idade avançada, insuficiência cardíaca ou respiratória, infarto agudo do miocárdio, tromboembolismo prévio, gravidez/puerpério e uso de estrógenos. Os fatores adquiridos na UTI são presença de cateter venoso central, seps, sedação, uso de bloqueadores neuro-

musculares e ventilação mecânica.<sup>(3)</sup> Os anticoagulantes são os pilares no tratamento e prevenção do tromboembolismo. Esta classe de medicamento é utilizada na prevenção de acidente vascular encefálico (AVE), em pacientes com FA, na prevenção de eventos embólicos em pacientes com insuficiência cardíaca e próteses valvares.

Na década de 90, Hoffman et al.<sup>(4)</sup> publicaram o modelo celular da coagulação, no qual não há a ativação em cascata dos fatores de coagulação, mas sim, a sobreposição de três estágios: iniciação, amplificação e propagação.

A iniciação ocorre nas células capazes de expressar fator tecidual, que é o grande iniciador fisiológico da coagulação. Uma vez exposto ao plasma pela lesão vascular, ele se liga ao fator VII e dá início à geração de uma pequena quantidade de trombina a partir da ativação dos fatores X e V.

A amplificação da resposta coagulante ocorre com a mudança do processo do fibroblasto para a superfície plaquetária. O estímulo é amplificado à medida que a plaqueta adere, ativa-se e acumula cofatores ativados em sua superfície. A trombina gerada na fase de iniciação é um potente ativador plaquetário e esta ativação reflete-se pela exposição de fosfatidilserina na membrana da plaqueta, extrusão do fator V dos grânulos plaquetários e ativação do fator VIII. Neste momento, a plaqueta, através da ativação dos cofatores V e VIII e subsequente ligação aos seus respectivos receptores, tem parcialmente acoplados em sua superfície os dois complexos que irão dar origem à explosão da geração de trombina subsequente. A propagação ocorre pela combinação das proteases ativas com seus cofatores e formação dos complexos “tenase” e “protrombinase” na superfície da plaqueta, fisiologicamente o local ideal, melhor adaptado para a geração de quantidades hemostáticas de trombina. A trombina gerada em grandes quantidades cliva, então, o fibrinogênio em monômeros de fibrina e se responsabiliza também pelo cross-link desses monômeros por meio da ativação do fator XIII, dando consistência ao coágulo.

Dentre os antitrombóticos, devemos destacar os antiplaquetários, como a aspirina e o clopidogrel e os medicamentos anticoagulantes, representados pelos varfarínicos, que são antagonistas da vitamina K (AVK), inibidores indiretos do fator Xa (heparinas de baixo peso molecular, fondaparinux, idraparinux), inibidores diretos orais do fator Xa (apixaban, edoxaban, rivoraxaban), inibidores diretos orais da trombina (dabigatran e ximelagatran, entre outros) (Figura 1).<sup>(5-7)</sup>

O uso dos agentes anticoagulantes iniciou-se em 1916, com o descobrimento do efeito anticoagulante da substância heparan-sulfato, extraída do fígado de porcos por McLean.<sup>(8)</sup> A partir desta descoberta, iniciou-se a elucidação dos mecanismos da coagulação e das possíveis terapias para o tratamento das doenças aterotrombóticas. Posteriormente, em 1933,

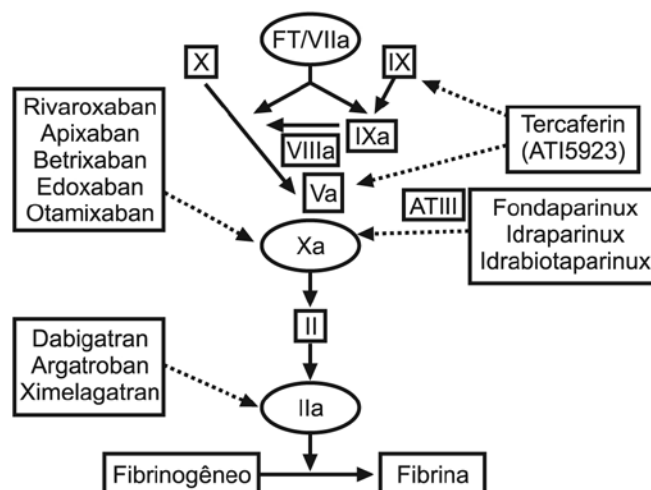


Figura 1- Mecanismo de ação dos anticoagulantes.

Karl Paul Link descobriu o dicumarol (AVK), inicialmente utilizado como raticida. Após seu aperfeiçoamento como hidroxycumarina, na década de 50, passou a ser usado como anticoagulante oral em seres humanos. Há aproximadamente 60 anos, os AVK (principalmente varfarina) têm utilização clínica e eficácia no tratamento e prevenção de fenômenos tromboembólicos, mas se associam a problemas que limitam sua utilização universal como uma janela terapêutica estreita, imprevisibilidade de sua farmacodinâmica e farmacocinética, importantes interações medicamentosas, necessidade de monitorização laboratorial frequente, interação alimentar, e, paradoxalmente, com indução de estados de hipercoagulabilidade (como, por exemplo, necrose de pele induzida por varfarínicos), ocasionando eventos trombogênicos ou hipocoagulabilidade sistêmica, com presença de eventos adversos hemorrágicos.<sup>(9-11)</sup> Destacam-se barreiras, ainda presentes, quanto à aderência pelo paciente a estes fármacos, na prescrição médica e controle do International Normalized Ratio (INR). A monitorização adequada da anticoagulação com AVK é primordial na condução desses pacientes. Adicionalmente, existem problemas potenciais que inferem errôneos INR, já que se incorpora na equação do INR o International Sensitivity Index (ISI), que denota a sensibilidade da tromboplastina usada nos laboratórios para realizar a medida do tempo de protrombina (TP). O ISI reflete a responsividade de uma determinada tromboplastina para a redução do TP. Sendo o INR o produto de uma equação ( $INR = (PT/PTn)^{ISI}$ ), é natural que existam variabilidades de resultados entre os laboratórios, configurando uma limitação intrínseca do valor do INR.<sup>(12)</sup> Os fatores citados anteriormente limitam a implementação do uso deste medicamento a todos os pacientes que dele necessitem.<sup>(13,14)</sup>

A heparina não fracionada (HNF), tão eficaz quanto a varfarina, possui também uma série de limitações que restringem seu uso. Administrada por via parenteral, tem significativa ligação com as proteínas plasmáticas e células endoteliais e necessita de cuidadosa monitorização laboratorial, intensifica o processo de osteoporose e pode gerar complicações trombóticas associadas à trombocitopenia induzida pela heparina (TIH).<sup>(15)</sup> A heparina de baixo peso molecular (HBPM) foi desenvolvida com o intuito de diminuir as limitações para emprego na prática clínica da varfarina e HNF. De fato, a HBPM demonstrou ser uma droga segura e eficaz, além de não necessitar de monitorização laboratorial e de ter meia-vida mais longa e resposta previsível. No entanto, sua via de administração é parenteral e tem risco, apesar de inferior a HNF, de TIH.<sup>(16)</sup> Nas últimas duas décadas, o desenvolvimento de compostos sintéticos, tais como as HBPM e pentassacárides (fondaparinux), desencadeou a busca pelo anticoagulante ideal. Estes novos agentes seriam mais efetivos, de administração oral, posologia simplificada, farmacocinética e farmacodinâmica previsíveis e sem necessidade de monitorização laboratorial.<sup>(17)</sup> Inúmeros estudos clínicos demonstram resultados animadores com agentes que inibem seletivamente o fator Xa e a trombina. Tais agentes têm uma pequena estrutura molecular e inibem concomitantemente os fatores da coagulação livres no plasma (FX e FII), porém com pouca ação quando estes complexos estão ligados ao trombo. Por outro lado, não necessitam da antitrombina (ATIII) para que sua ação seja plena. Dentre estes novos anticoagulantes orais em desenvolvimento, o dabigatran (inibidor direto oral da trombina), o rivaroxaban e o apixaban (inibidores diretos orais do fator X), são os que apresentam estudos clínicos em fase III e uso clínico já licenciado em alguns países,<sup>(18-20)</sup> inclusive no Brasil (exceto o apixaban).

O propósito desta revisão é salientar os principais estudos publicados sobre novos anticoagulantes no cenário de unidades de Terapia Intensiva.

### **Inibidores diretos da trombina (IDT)**

Os IDT bloqueiam a atividade da trombina em dois sítios, ou seja, livre no plasma e ligada ao trombo; consequentemente impedem a conversão do fibrinogênio em fibrina, interferindo sobre as fases de amplificação e propagação consideradas no modelo celular da coagulação pela diminuição da geração de trombina. Além disso, têm como vantagem a propriedade de não se ligarem às proteínas plasmáticas, como a HNF, que necessita da serpina (ATIII) para amplificar seu efeito. Desta forma, os IDT apresentam uma estabilidade plasmática constante e dispensam a necessidade de monitorização laboratorial em pacientes com clearance de creatinina superior a 30ml/kg/min, inclusive em obesos ou idosos. Os

IDT possuem um rápido pico de ação, eliminação predominantemente renal, e por não serem neutralizados pelo fator plaquetário Tipo 4 (FPT4), evitam a ocorrência de TIH, síndrome clínica resultante do efeito adverso do uso de heparinas, que gera anticorpos temporários da classe IgG/anti-PF4/heparina.

Esta classe de anticoagulante/antitrombótico pode ser dividida em 2 grupos: 1- os compostos, que se ligam de forma bivalente à trombina (centro ativo e exossítio), à hirudina e à bivalirudina e 2) -aqueles que se ligam à trombina de forma univalente (somente o sítio ativo): ximelagatran (retirado do mercado), argatroban (venoso) e dabigatran (oral). A hirudina, a bivalirudina e o argatroban são fármacos para uso parenteral exclusivo, e sua utilização encontra-se aprovada para situações clínicas, como prevenção de AVC em FA, TIH, síndromes coronarianas agudas e na prevenção e tratamento de TVP. O ximelagatran mostrou-se promissor em estudos fase III na prevenção de tromboembolismo venoso e de AVE em pacientes portadores de FA não valvar, e não demonstrou inferioridade aos AVK. Entretanto, houve um risco aumentado de hepatotoxicidade (odds ratio 6,73), aumento da incidência de eventos cardiovasculares maiores, embora a análise estatística do estudo seja questionável, devido ao poder estatístico de não inferioridade, que deveria ser, no máximo, 1,4 e utilizou-se 2.0. Foi retirado do mercado pelo FDA (*Food and Drugs Administration*) em 2006.<sup>(21-23)</sup>

O dabigatran é um IDT de uso oral e eliminação renal. Tem uma meia-vida de eliminação entre 12-17 horas, e uma biodisponibilidade cerca de 6%, atingindo após uma dose oral o pico de concentração máxima cerca de 2 horas depois. Possui pouca interação com as drogas que envolvem o citocromo P450. Foi estudado inicialmente na profilaxia e tratamento de eventos tromboembólicos em cirurgias de grande porte (prótese de quadril e joelho), e na prevenção secundária de TEV e de AVE em FA na ausência de doença valvar. Este agente antitrombótico já foi aprovado na Europa e no Canadá para uso clínico na prevenção de TEV, no pós-operatório de cirurgia ortopédica de grande porte (prótese de quadril e joelho) e em pacientes com fibrilação atrial.<sup>(24,25)</sup> Embora tenha pouca interação medicamentosa, deve-se evitar seu emprego em conjunto com a quinidina, verapamil e claritromicina, que aumentam o nível sérico, ou indutores da p-glicoproteínas (p-gP), como a rifampicina, que diminuem sua ação. Ressalta-se sua utilização cada vez mais frequente nos dias de hoje.<sup>(26)</sup>

No cenário de profilaxia de TVP em cirurgias ortopédicas de grande porte, destacam-se três estudos Fase III (RE-MODEL, RE-MOBILIZE e RE-NOVATE) utilizando dabigatran. Estes estudos demonstraram não inferioridade à HBPM na prevenção de TEV. O dabigatran foi testado nas doses de 150

ou 220mg/dia no pós-operatório de artroplastia total de quadril (RE-NOVATE, IDT *versus* enoxaparina 40mg/dia), ou artroplastia de joelho (RE-MODEL, IDT *versus* enoxaparina 40mg/dia; e RE-MOBILIZE, *versus* enoxaparina 30mg duas vezes ao dia). O desfecho primário analisado foi a taxa composta de TVP, TEP e/ou morte por todas as causas. Não se observou aumento de hepatotoxicidade comparado ao uso de HBPM. Entretanto, o uso do dabigatran não é recomendado em pacientes com disfunção hepática,<sup>(19)</sup> embora existam evidências de que a droga possa ser utilizada em pacientes com disfunção hepática moderada, sem afetar sua farmacodinâmica ou farmacocinética.<sup>(27)</sup> Em situações de tratamento de TVP e/ou TEP o estudo RE-COVER avaliou 2564 pacientes de forma randomizada, duplo-cego, utilizando dabigatran (150mg duas vezes ao dia) comparado a varfarina (dose para manter INR entre 2 e 3) no tratamento de eventos tromboembólicos agudos. O desfecho primário foi recorrência ou novo evento tromboembólico e morte em 6 meses; e a segurança foi avaliada no quesito sangramento, síndrome coronariana aguda (SCA) e hepatotoxicidade. Neste estudo, o dabigatran demonstrou ser não inferior, comparado à varfarina no tratamento de eventos tromboembólicos agudos em 6 meses. Estão em andamento dois estudos fase III (RE-SOLVE e RE-MEDY) para o tratamento a longo prazo e prevenção secundária de TEV.<sup>(28)</sup>

No cenário de FA sugeriu-se, em estudos fase II, que a dose oral de 150 mg duas vezes ao dia teria a mesma eficácia e segurança que os AVK. Recentemente, foi publicado o estudo RE-LY, fase III, randomizado, aberto, comparando duas doses de dabigatran (110 mg 2 vezes ao dia e 150 mg 2x ao dia *versus* varfarina com o objetivo de manter INR 2,0-3,0 na avaliação de redução de AVE, eventos embólicos e segurança. Foram incluídos 18.113 pacientes com um acompanhamento médio de 24 meses. Descrito como um estudo de não inferioridade, demonstrou eficácia similar à varfarina associado à redução nos eventos relacionados aos sangramentos maiores (3,36% vs 2,71, p=0.003). O esquema posológico de 150mg de dabigatran 2 x ao dia resultou, inclusive, em uma diminuição de AVE/embolismo sistêmico comparado com varfarina, 1.11% vs 1.69%; (IC 0.53 a 0.82; p<0.001, superioridade). Observou-se uma incidência maior de dispepsia no grupo dabigatran (12% vs 5,8%). Deve-se salientar que a função hepática foi monitorada de forma sistemática, não sendo observadas diferenças significativas entre o grupo dabigatran e varfarina (2.1% vs 2,2%). O resultado deste estudo foi recebido pela comunidade científica com muito entusiasmo. Pela primeira vez um medicamento de uso oral, com características de eficácia e segurança similares à varfarina e sem suas limitações está disponível para a população, inclusive no Brasil. Está em andamento uma continuação do estudo

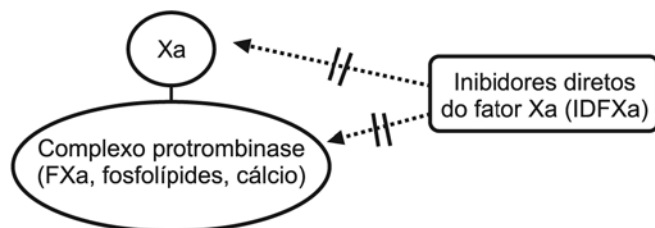
RE-LY, denominado RELY-ABLE (Long Term Multi-Center Extension Of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation Who Completed RE-LY Trial), que avalia a segurança do uso de dabigatran em um período de 28 meses, cujo término está previsto para o final de 2011.<sup>(29)</sup> O desafio para o uso clínico desta nova geração de anticoagulante/antitrombóticos é a ausência de um antídoto específico e de um método diagnóstico que quantifique seu efeito anticoagulante. O manejo de um evento hemorrágico em vigência de dabigatran não difere daquele secundário ao uso de HBPM. Em casos de sangramentos leves, controlados, apenas a suspensão de uma dose da medicação pode ser suficiente, em virtude de sua curta meia-vida (12 a 17 horas). Em eventos hemorrágicos de maior gravidade, medidas de suporte, como intervenção cirúrgica, transfusão de hemocomponentes e hemodiálise podem estar indicadas. Em casos de risco iminente de morte ou quando as medidas de suporte não forem suficientes para controle do sangramento, estudos pré-clínicos sugerem que o uso de fatores específicos de coagulação (fator VII recombinante ativado, complexo protrombínico ou carvão ativado) pode reverter o efeito anticoagulante do dabigatran.<sup>(30)</sup> O uso de carvão ativado, filtro de carvão ou hemodiálise são opções válidas nos casos de superdosagem.<sup>(31)</sup>

A monitorização do INR é pouco sensível e não é recomendada. Os testes mais sensíveis na avaliação do efeito anticoagulante do dabigatran são tempo de trombina (TT), tempo de coagulação do ecarin (ECT) e teste do inibidor de trombina Hemoclot\*, que apresentam correlação linear com a concentração plasmática deste fármaco.<sup>(31)</sup> No entanto, em situações de emergência, em que não se disponha do ECT e Hemoclot\*; o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e o TT são os exames mais acessíveis para avaliar o efeito anticoagulante. O TTPA é menos sensível em altas concentrações plasmáticas de dabigatran. Não há dados na literatura que sustentem o uso do Tempo de Coagulação Ativado (TCA) neste cenário.<sup>(31)</sup>

### **Inibidores diretos do fator Xa (IDFXa)**

Esta classe de antitrombótico liga-se diretamente ao fator Xa, sem a necessidade de participação da antitrombina III. A atividade antitrombótica destes agentes é específica para o fator Xa, sem nenhuma interação ou efeito sobre outros fatores da via intrínseca/extrínseca da coagulação e sem efeitos indesejáveis, como a trombocitopenia. Estes compostos (IDFXa) têm como principais vantagens o tamanho de suas moléculas (baixo peso molecular), forma de administração (uso oral) e sua capacidade de inativar formas circulantes e ligadas do fator Xa (complexo protrombinase – Xa/Va). A inibição é produzida de maneira estequiométrica, ou seja, uma molécula do IDFXa inativa uma molécula do fator Xa. Em teoria, tem a

capacidade de inibir o fator Xa no complexo protrombinase, assim como coágulos ligados ao fator Xa, exercendo maior controle sobre a formação e a progressão de trombos, o que lhe afere uma maior eficácia clínica (Figura 2).<sup>(32)</sup>



**Figura 2 - Mecanismo de ação dos inibidores diretos FXa, ligação ao sítio do fator Xa e ao complexo protrombinase presente no coágulo.**

### Rivaroxaban

Rivaroxaban é um composto derivado da oxazolidiona. Inibe diretamente o fator Xa e tem posologia única diária. Seu uso clínico, para prevenção de TEV em artroplastia de quadril e joelho, encontra-se aprovado no Brasil, Canadá, União Europeia e alguns países da Ásia e África. Atualmente o rivaroxaban tornou-se o IDFXa mais estudado no mundo, com aproximadamente mais de 32.000 pacientes em seguimento. Estudos fase I, 30 mg de rivaroxaban demonstraram inibição da trombina por mais de 24 horas sem alteração plaquetária e associaram-se a taxas de sangramento comparáveis à enoxaparina e menores que as obtidas com o uso de varfarina e inibidores diretos da trombina.<sup>(33-35)</sup> Este fármaco possui rápida absorção, meia-vida de 7-11 horas e não necessita de ajuste para peso ou sexo. Sua eliminação é realizada 66% por via hepática e 33% por via renal. Tem metabolização predominantemente realizada pela enzima CYP3A4. A coadministração de fármacos que utilizam esta via de metabolização como o ketoconazol/fluconazol, itraconazol, posaconazol, triazolólicos e inibidores de proteases, como o ritonavir, pode aumentar sua biodisponibilidade e desencadear sangramentos. Os inibidores moderados do CPY3A4 e P-gp (como a eritromicina) podem ser utilizados. Os indutores fortes do CYP3A4, como a fenitoína, a carbamazepina e o fenobarbital podem ser usados, mas com cautela. Pacientes portadores de doença hepática avançada, clearance de creatinina inferior a 30% e aqueles em uso de indutores e/ou inibidores de CYP3A4 foram excluídos dos estudos clínicos. Rivaroxaban na dose de 10mg, em única administração diária foi avaliado no conjunto de estudos fase III RECORD (*Regulation of Coagulation in major Orthopaedic surgery reducing Risk of DVT and PE*), duplo-cego e que incluiu mais de 12.500 pacientes submetidos a artroplastia total de quadril e joelho. O rivaroxaban demonstrou-se superior à enoxaparina, com uma redução superior a 50% na ocorrência do desfecho

composto de TEV sintomático e morte. No entanto, o risco de sangramento maior foi de 0,7% com rivaroxaban e 0,3% com enoxaparina.<sup>(36-40)</sup> Outros estudos estão em desenvolvimento para avaliar o uso desta medicação em diferentes situações clínicas, como tratamento de evento tromboembólico, prevenção de AVE em FA não valvar e prevenção secundária de síndrome coronariana aguda. Cerca de 50.000 pacientes serão alocados no programa de desenvolvimento clínico deste inibidor, que avaliará as complicações tromboembólicas da FA. No universo dos pacientes portadores de FA, está em andamento o estudo ROCKET AF (*Rivaroxaban Once daily oral direct Factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonist for the prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*)<sup>(41)</sup> no qual 15.000 pacientes estão em acompanhamento clínico. Trata-se de um estudo de não inferioridade, prospectivo, randomizado, duplo cego, objetivando comparar a eficácia e a segurança de uma dose diária de 20mg de rivaroxaban comparada com a varfarina diária com alvo de INR entre 2,0 -3,0. A dose do rivaroxaban foi reduzida para 15 mg em pacientes com disfunção renal moderada na fase de seleção. A medicação é associada a uma dose ajustada de varfarina, quando indicada para a prevenção de AVE e embolismo sistêmico em pacientes com FA não valvar. Ambos os tratamentos foram administrados em média por 18 meses, sendo que o período mínimo de tratamento foi de 12 meses e alguns pacientes receberam o medicamento por período superior a 24 meses. Foram também realizados dois estudos fase II em pacientes japoneses com FA, para determinar a existência de diferenças étnicas na segurança e farmacologia do rivaroxaban, e não foram identificadas diferenças, independentemente de fatores como superfície corpórea e hábitos alimentares.<sup>(42)</sup>

### Apixaban

O Apixaban é um potente IDFXa, com rápida absorção pelo trato gastrointestinal, eliminação renal (25-30%) e hepática (65%) e meia-vida de aproximadamente 9-14 horas. Alimentos não interferem na absorção desta droga. No entanto, assim como o rivaroxaban, é metabolizado pela enzima CYP3A4, que altera sua disponibilidade na presença de indutores ou inibidores desta enzima. Em artroplastia total de quadril e joelho, o Apixaban na dose de 2.5 mg duas vezes ao dia foi tão eficaz quanto a enoxaparina na dose 40mg/dia por via subcutânea, na prevenção de eventos tromboembólicos e morte com taxas de sangramento foram similares. No estudo ADVANCE 1, Apixaban não conseguiu demonstrar “não inferioridade” quando comparado a enoxaparina na dose de 30mg duas vezes ao dia, porém os desfechos, morte e TEV foram semelhantes, com menor taxa de sangramento para o grupo Apixaban. O estudo Advance 2<sup>(43)</sup> com 3.057 pacientes submetidos à artroplastia de joelho, por sua vez, compro-

vou que Apixaban na dose 2.5mg duas vezes ao dia foi mais eficaz (tanto no desfecho primário quanto no secundário) que a enoxaparina 40mg/dia, com segurança semelhante. Baseado em estudos anteriores, em pacientes com TVP e SCA, foi sugerida a dose de 5mg duas vezes ao dia, como estratégia de prevenção de AVE em pacientes com FA. O estudo ARISTOTLE<sup>(44)</sup> está em andamento, com 18.000 pacientes com fibrilação atrial crônica não valvar, tratados com Apixaban (5 mg oral, duas vezes ao dia) ou varfarina em dose, para que atinjam um INR entre 2,0 a 3,0. O principal objetivo desse estudo duplo cego, paralelo, é demonstrar que Apixaban não é inferior a varfarina. Em outro estudo fase III, denominado AVERROES, aproximadamente 5.600 pacientes com contra-indicação ao uso de AVK no cenário de FA foram tratados com Apixaban (5 mg oral, duas vezes ao dia, durante 36 meses) *versus* uso de aspirina. O objetivo desse estudo será verificar se o uso deste anticoagulante é mais efetivo que o ácido acetil salicílico (AAS – 81 a 324 mg) na prevenção de AVE em pacientes com FA.<sup>(45)</sup>

### Edoxaban

Edoxaban (DU-176b) é um inibidor oral, competitivo e direto do FXa, com meia-vida de 6-12 horas e metabolismo predominantemente hepático. Possui as mesmas características de interação farmacológica com os inibidores e/ou indutores da CYP3A4. Em estudos *in vivo*<sup>(46)</sup> edoxaban inibiu de forma dose-dependente a formação de trombos em voluntários humanos, e não prolongou de forma significativa o tempo de sangramento quando utilizada uma dose terapêutica eficaz. O uso do Edoxaban uma ou duas vezes ao dia foi verificado em estudos fase II<sup>(47)</sup> na prevenção de AVE em pacientes com FA, comparados com a terapia padrão com varfarina durante um período de 3 meses. Maior incidência de eventos hemorrágicos clinicamente relevantes foi observada em pacientes que receberam 30 e 60 mg de Edoxaban duas vezes ao dia (7,8% e 10,6%) do que naqueles que receberam varfarina (3,2%). Ao se utilizar as mesmas doses de Edoxaban (30 e 60 mg) somente uma vez ao dia, a incidência de eventos hemorrágicos clinicamente relevantes (3,0% e 4,7%) foi similar ao uso de varfarina (3,2%). Atualmente, um estudo fase III (ENGAGE-AF-TIMI48), envolvendo 16.500 pacientes, está sendo realizado, para comparar doses baixas e elevadas de edoxaban com varfarina, durante um período de 24 meses em pacientes com FA não valvar, com ajustes de dose para disfunção renal com clearance de creatinina entre 30 a 50% e peso corpóreo inferior a 50 Kg. Seus resultados, provavelmente serão publicados em 2011.

### Betrixaban

Betrixaban é um inibidor direto do FXa, que possui meia-vida de 19 horas, metabolismo predominantemente

hepático e excreção biliar. Em estudo fase II,<sup>(48)</sup> na prevenção de TVP em pacientes submetidos à prótese total de joelho, a dose de 15 ou 40 mg apresentou eficácia e taxas de sangramento similares a enoxaparina 30mg 2x dia em um acompanhamento de 14 dias. Em pacientes com FA não valvar, está em andamento o estudo fase II, EXPLORE-Xa (*Tolerability and Pilot Efficacy of Oral Factor Xa Inhibitor Betrixaban Compared to Warfarin*), que avaliará a prevenção de AVE em portadores de FA. O Betrixaban é o único IDFXa para o qual foi desenvolvido um antígeno específico.<sup>(49)</sup> Assim como os IDT, os IDFXa não possuem um antídoto específico para casos de sangramento, superdosagem ou necessidade de intervenção cirúrgica não eletiva. O manejo de um evento hemorrágico não difere daquele secundário ao uso de HBPM, como já descrito anteriormente. O efeito do fator VII recombinante é limitado na reversão do efeito anticoagulante nos IDFXa. Estudos pré-clínicos têm avaliado o uso de uma proteína recombinante do FXa como antídoto destes agentes com resultados promissores.

### Inibidores indiretos do fator Xa (IIFXa)

Idraparinux é um pentassacarídeo sintético, para uso parenteral, semelhante ao fondaparinux, do qual se diferencia pelo tempo de ação. Os pentassacarídeos foram sintetizados em laboratório através da menor partícula da heparina que se ligava à ATIII, formada por 5 sacarídeos. Os pentassacarídeos ligam-se à ATIII e, por conseguinte, ao FXa, formando um complexo terciário irreversível, que, por sua vez, interfere na ação e formação do complexo protrombinase. Após a formação do complexo terciário, o pentassacarídeo pode ser liberado deste complexo e inibir nova molécula de ATIII livre no plasma, ou aderir a um novo complexo protrombinase. O precursor dos pentassacarídeos é o fondaparinux<sup>(50-53)</sup> fármaco aprovado pelo Food And Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para uso em SCA, profilaxia e tratamento de TVP, TE, TIH e, em casos de FA, quando se necessita de ponte para algum procedimento cirúrgico.

Idraparinux é um anticoagulante de uso subcutâneo, podendo ser administrado a cada 7 dias e foi avaliado inicialmente em estudo fase III denominando AMADEUS, em pacientes portadores de FA não valvar para risco de eventos tromboembólicos. Este estudo comparou o AVK (cumarínicos) com dose ajustada INR (entre 2 e 3) *versus* idraparinux (2,5mg uma vez por semana). Os resultados demonstraram uma redução de eventos tromboembólicos com esta nova terapia (HR 0.71 [0.39-1.30] p= 0.007 não inferioridade), associado a um aumento nas taxas de sangramentos clinicamente relevantes (HR 1.74 [1.47-2.06]

**Tabela 1 - Principais estudos de novos anticoagulantes**

Antitrombótico	Alvo	Nome do estudo	Situação clínica	Dose	Forma de administração	Excreção renal (%)	Meia-vida	Antídoto	Fase estudo clínico	Término previsto	Número da referência
Rivoraxaban	IDFXa			1xdia	VO	66	9-13		Nenhum		
		RECORD 1-4	PTVP						II/III	concluído	36-40
		EINSTEIN-DVT	TVP						III	2011	33
		EINSTEIN-EXTENSION	TVP/EP						III	2011	36
		EINSTEIN-PE	EP						III	2011	34
		MAGELLAN	PTVP						III	2012	34
		ROCKET-AF	FA					III	2011	41	
Apixaban	IDFXa			2xdia	VO	25	8-15h		Nenhum		
		ARISTOTLE/AVERROES	FA						III	2010	44
		ADVANCED 1	PTVP						III	concluído	45
		ADVANCED 2	PTVP					III	concluído	43	
Edoxaban	IDFXa			1Xdia	VO	62	6-12h		Nenhum		
		ENGAGE-AF-TIMI	FA						III	2011	48
Betrixaban	IDFXa			1xdia	VO	0	19h		Nenhum		
		EXPERT	PTVP						III	concluído	48
		EXPLORE-AF	FA						III	2011	49
Dabigatram	IDT			2xdia	VO	80	12-14h		Nenhum		
		RE-MOBILIZE	PTVP						III	2009	24
		RE-MODEL	PTVP						III	2007	23
		RE-NOVATE	PTVP						III	2007	26
		RE-COVER	TVP						III	2009	28
		RE-LY	FA					III	2009	29	
Idrabiotaparinux	IIFXa			1xsem	SC	100	130h			Avidina	
		BOREALIS-AF	FA							2012	56

VO - via oral; SC - subcutâneo; FA - fibrilação atrial; PTVP - profilaxia trombose venosa profunda; TVP - tratamento de trombose venosa profunda; EP - embolia pulmonar; IIFXa - inibidor indireto do fator Xa; IDT - inibidor direto da trombina; IDFXa - inibidor direto do fator Xa.

p=0.0001). Não houve diferença significativa em mortalidade entre os dois grupos. Entretanto, as complicações relacionadas ao sangramento limitaram sua utilização clínica. A longa meia-vida do idraparinix motivou o desenvolvimento de uma versão biotinilada desta droga, idrabiotaparinux (SSR 126517). Este processo químico de biotinilação faz com que este fármaco tenha alta afinidade por Avidina, uma molécula que, ao se ligar ao idrabiotaparinux, neutraliza seu efeito anticoagulante, levando-o a uma rápida eliminação, por causar um “desmonte” desta molécula. Seu efeito anticoagulante é idêntico ao idraparinix, com possibilidade de reversão total através da infusão parenteral de Avidina, caso um evento adverso sério ocorra, como um sangramento clinicamente relevante. Ainda está em andamento o estudo BOREALIS-AF (*Evaluation of Weekly Subcutaneous Biotinylated Idraparinux Versus Oral Adjusted-dose Warfarin to Prevent Stroke and Systemic Thromboembolic Events in Patients with Atrial Fibrillation*), que avaliará a eficácia e segurança desta forma biotinilada do idraparinix, com previsão de término em 2012.<sup>(54-56)</sup>

## CONCLUSÃO

Atualmente, dispomos de uma ampla variedade de anticoagulantes para a profilaxia e tratamento de diversas situações trombóticas em unidades de terapia intensiva. Infelizmente, não dispomos, no momento, de um anticoagulante ideal, com farmacocinética, farmacodinâmica previsível, posologia simplificada, reduzida interação medicamentosa, antídoto específico e sem necessidade de monitorização laboratorial. O desenvolvimento de novos anticoagulantes, como os inibidores do Fator Xa e os inibidores diretos da trombina, mostram-se promissores no tratamento destas afecções. Entretanto, necessitamos de novas evidências que, em breve, poderão oferecer aos nossos pacientes gravemente enfermos uma alternativa para seu cuidado de forma integral, reduzindo a ocorrência de sérios eventos adversos.. São necessários, portanto, estudos multicêntricos definitivos, para sedimentar o uso e a segurança destes novos agentes anticoagulantes na prática clínica.

**ABSTRACT**

Thromboembolic events commonly occur in critically ill patients, and although they do not consistently present with specific signs and symptoms, they are associated with high morbidity and mortality. Antithrombotic agents are the mainstay of the prevention and treatment of venous thromboembolism, and they are also used for stroke prevention in atrial fibrillation, embolism prevention in heart failure, and anticoagulation of prosthetic valves. These drugs have been combined with antiplatelet therapy for the prevention of secondary acute coronary syndrome. Antithrombotic agents such as Aspirin, clopidogrel, vitamin K antagonists and fondaparinux, an

indirect Factor Xa inhibitor, are already incorporated into our clinical practice. New small-molecule, selective Factor Xa and thrombin inhibitors that simultaneously inhibit free plasma and clot-associated factor activities have received considerable attention recently. These new oral anticoagulants are in various phases of clinical development. dabigatran, rivaroxaban and apixaban are in more advanced phases of clinical development and are already available in a number of countries. This review article highlights the studies describing the use of these three anticoagulants in an intensive care setting.

**Keywords:** Anticoagulants; Antithrombotic; Intensive care; Critical care

**REFERÊNCIAS**

- Geerts W, Selby R. Prevention of venous thromboembolism in the ICU. *Chest*. 2003;124(6 Suppl):357S-363S.
- Fries D. [Anticoagulation in critically ill patient]. *Wien Med Wochenschr*. 2009;159(19-20):487-91. German.
- Ribeiro MA, Netto PG, Lage SG. Desafios na profilaxia do tromboembolismo venoso: abordagem no paciente crítico. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006;18(3):316-9.
- Hoffman M, Monroe DM 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost*. 2001;85(6):958-65
- Padanilam BJ, Prystowsky EN. Atrial fibrillation: goals of therapy and management strategies to achieve the goals. *Cardiol Clin*. 2009;27(1):189-200, x. Review.
- Richard T, Butaffuoco F, Vanhaeverbeek M. Clopidogrel plus aspirin in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(13):1313; author reply 1314-5.
- Harenberg J. New anticoagulants in atrial fibrillation. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(6):574-85.
- McLean J. The discovery of heparin. *Circulation*. 1959;19(1):75-8.
- Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom JW. Beyond unfractionated heparin and warfarin: current and future advances. *Circulation*. 2007;116(5):552-60.
- Becattini C, Lignani A, Agnelli G. New anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism. *Drugs Des Devel Ther*. 2010;4:49-60. Review.
- Lopes RD, Piccini JP, Hylek EM, Granger CB, Alexander JH. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: guidelines translated for the clinician. *J Thromb Thrombolysis*. 2008;26(3):167-74.
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G; American College of Chest Physicians. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):160S-198S.
- Mergenhagen KA, Sherman O. Elevated International Normalized Ratio after concurrent ingestion of cranberry sauce and warfarin. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65(22):2113-6.
- Amouyel P, Mismetti P, Langkilde LK, Jasso-Mosqueda G, Nelander K, Lamarque H. INR variability in atrial fibrillation: a risk model for cerebrovascular events. *Eur J Intern Med*. 2009;20(1):63-9.
- Hussey CV, Bernhard VM, McLean MR, Fobian JE. Heparin induced platelet aggregation: in vitro confirmation of thrombotic complications associated with heparin therapy. *Ann Clin Lab Sci*. 1979;9(6):487-93.
- Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med*. 1997;337(10):688-98. Erratum in: *N Engl J Med*. 1997;337(21):1567.
- Bode C, Verheugt FW. The need for new oral anticoagulants in clinical practice: an introduction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2009;10(8):593-4.
- Harenberg J. Development of new anticoagulants: present and future. *Semin Thromb Hemost*. 2008;34(8):779-93.
- Harenberg J, Wehling M. Current and future prospects for anticoagulant therapy: inhibitors of factor Xa and factor IIa. *Semin Thromb Hemost*. 2008;34(1):39-57.
- Trimeche B, Bouraoui H, Mahdhaoui A, Ernez-Hajri S, Jeridi G. [Oral anticoagulants and atrial fibrillation]. *Rev Med Interne*. 2009;30(4):311-5. French.
- Petersen P, Grind M, Adler J; SPORTIF II Investigators. Ximelagatran versus warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. SPORTIF II: a dose-guiding, tolerability, and safety study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(9):1445-51.
- Halperin JL; Executive Steering Committee, SPORTIF III and V Study Investigators. Ximelagatran compared with warfarin for prevention of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: Rationale, objectives, and design of a pair of clinical studies and baseline patient characteristics (SPORTIF III and V). *Am Heart J*. 2003;146(3):431-8.
- Samama MM, Gerotziafas GT. Newer anticoagulants in



2009. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;29(1):92-104. Review.
24. Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, Caprini JA, Eriksson BI. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. A meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2009;101(1):77-85.
  25. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ; RECOVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2342-52.
  26. McBride BF. A preliminary assessment of the critical differences between novel oral anticoagulants currently in development. *J Clin Pharmacol*. 2005;45(9):1004-17.
  27. Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Roth W, Shakeri-Nejad K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor, are not affected by moderate hepatic impairment. *J Clin Pharmacol*. 2008;48(12):1411-9.
  28. Baetz BE, Spinler SA. Dabigatran etexilate: an oral direct thrombin inhibitor for prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases. *Pharmacotherapy*. 2008;28(11):1354-73.
  29. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010;363(19):1877.
  30. Wiene W, Stassen JM, Priepke H, Ries UJ, Huel N. Effects of the direct thrombin inhibitor dabigatran and its orally active prodrug, dabigatran etexilate, on thrombus formation and bleeding time in rats. *Thromb Haemost*. 2007;98(2):333-8.
  31. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wiene W, Feuring M, Clemens A. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*. 2010;103(6):1116-27.
  32. Hammwöhner M, Smid J, Lendeckel U, Goette A. New drugs for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2008;23(1):15-21. Review.
  33. Piccini JP, Patel MR, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM. Rivaroxaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008;17(6):925-37.
  34. Haas S. Rivaroxaban--an oral, direct Factor Xa inhibitor: lessons from a broad clinical study programme. *Eur J Haematol*. 2009;82(5):339-49. Review.
  35. Graff J, von Hentig N, Misselwitz F, Kubitzka D, Becka M, Breddin HK, Harder S. Effects of the oral, direct factor xa inhibitor rivaroxaban on platelet-induced thrombin generation and prothrombinase activity. *J Clin Pharmacol*. 2007;47(11):1398-407. Erratum in: *J Clin Pharmacol*. 2008;48(11):1368.
  36. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, Soglian AG, Pap AF, Misselwitz F, Haas S; RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9632):31-9.
  37. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, Misselwitz F, Turpie AG; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358(26):2776-86.
  38. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Bandel TJ, Beckmann H, Muehlhofer E, Misselwitz F, Geerts W; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358(26):2765-75.
  39. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, Cushner FD, Lotke PA, Berkowitz SD, Bandel TJ, Benson A, Misselwitz F, Fisher WD; RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet*. 2009;373(9676):1673-80.
  40. Van Thiel D, Kalodiki E, Wahi R, Litinas E, Haque W, Rao G. Interpretation of benefit-risk of enoxaparin as comparator in the RECORD program: rivaroxaban oral tablets (10 milligrams) for use in prophylaxis in deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients undergoing hip or knee replacement surgery. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009;15(4):389-94
  41. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J*. 2010;159(3):340-347.e1.
  42. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos*. 2009;37(1):74-81.
  43. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P; ADVANCE-2 investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2010;375(9717):807-15.
  44. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, Ansell J, Diaz R, Easton JD, Gersh BJ, Granger CB, Hanna M, Horowitz J, Hylek EM, McMurray JJ, Verheugt FW, Wallentin L; ARISTOTLE Investigators. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J*. 2010;159(3):331-9. Erratum in: *Am Heart J*. 2010;159(6):1162.

45. Carreiro J, Ansell J. Apixaban, an oral direct Factor Xa inhibitor: awaiting the verdict. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008;17(12):1937-45.
46. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, Masumoto H, Oguma T, Kojima M, Kunitada S. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(7):743-53.
47. Hylek E. DU-176b, an oral, direct Factor Xa antagonist. *Curr Opin Investig Drugs*. 2007;8(9):778-83. Review.
48. Turpie AG, Bauer KA, Davidson BL, Fisher WD, Gent M, Huo MH, Sinha U, Gretler DD; EXPERT Study Group. A randomized evaluation of betrixaban, an oral factor Xa inhibitor, for prevention of thromboembolic events after total knee replacement (EXPERT). *Thromb Haemost*. 2009;101(1):68-76.
49. Lu G, Luan P, Hollenbach SJ, Abe K, DeGuzman FR, Siu G, et al. Reconstructed recombinant factor Xa as an antidote to reverse anticoagulation by factor Xa inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2009;7(Suppl 2):OC-TH-107
50. Re G, Legnani C. Thrombocytopenia during fondaparinux prophylaxis: HIT or something different? *Intern Emerg Med*. 2010;5(4):361-3.
51. Schiele F. Fondaparinux and acute coronary syndromes: update on the OASIS 5-6 studies. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:179-87.
52. Sharma T, Mehta P, Gajra A. Update on fondaparinux: role in management of thromboembolic and acute coronary events. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2010;8(2):96-103.
53. Ritt LEF, Flato UP, Guimarães HP, Avezum A, Piegas LS. Antitrombóticos nas síndromes coronarianas agudas: diretrizes atuais e novas evidências. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2008;20(2):165-72.
54. Amadeus Investigators, Bousser MG, Bouthier J, Büller HR, Cohen AT, Crijns H, Davidson BL, et al. Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2008;371(9609):315-21. Erratum in: *Lancet*. 2008;372(9655):2022. Thorp-Pedersen, C [corrected to Torp-Pedersen, C].
55. Paty I, Trelu M, Destors JM, Cortez P, Boëlle E, Sanderink G. Reversibility of the anti-FXa activity of idrabiotaparinux (biotinylated idraparinux) by intravenous avidin infusion. *J Thromb Haemost*. 2010;8(4):722-9.
56. Harenberg J. Development of idraparinux and idrabiotaparinux for anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 2009;102(5):811-5.