

RIVAROXABANA - EFICÁCIA E SEGURANÇA EM DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA, FIBRILAÇÃO ATRIAL E SÍNDROME CORONARIANA AGUDA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de submissão: 14/04/2024

Data de aceite: 02/05/2024

Maria Laura Perin

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

<https://lattes.cnpq.br/0840580082367210>

RESUMO: O artigo revisou estudos sobre a eficácia e segurança da rivaroxabana em pacientes com doença arterial periférica (DAP), doença arterial coronariana (DAC) e fibrilação atrial (FA). Foram analisados 148 artigos nos últimos 10 anos, com 17 artigos incluídos após critérios de seleção. A rivaroxabana demonstrou benefícios significativos na redução de eventos cardiovasculares e vasculares em pacientes com DAP, especialmente quando combinada com aspirina. Em pacientes com FA e DAC, a rivaroxabana mostrou-se tão eficaz quanto a varfarina na prevenção de Acidente Vascular Cerebral (AVC) ou Eventos Embólicos Sistêmicos (SE), com potencial de reduzir eventos cardiovasculares graves. Além disso, em pacientes submetidos a revascularização periférica, a rivaroxabana reduziu significativamente eventos cardiovasculares e nos membros, destacando sua eficácia preventiva a longo prazo. No entanto, é importante considerar

o risco de sangramento associado à rivaroxabana e avaliar individualmente a relação risco-benefício. A rivaroxabana surge como uma opção terapêutica valiosa nessas condições cardiovasculares, mas são necessários mais estudos para definir seu papel exato e otimizar seu uso em diferentes contextos clínicos.

PALAVRAS-CHAVE: *Rivaroxabana; revascularização; tratamento.*

RIVAROXABAN: EFFICACY AND SAFETY IN PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE, ATRIAL FIBRILLATION, AND ACUTE CORONARY SYNDROME: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: The article reviewed studies on the efficacy and safety of rivaroxaban in patients with peripheral arterial disease (PAD), coronary artery disease (CAD), and atrial fibrillation (AF). A total of 148 articles from the past 10 years were analyzed, with 17 articles included after selection criteria. Rivaroxaban showed significant benefits in reducing cardiovascular and vascular events in patients with PAD, especially when combined with aspirin. In patients with AF and CAD, rivaroxaban was as effective

as warfarin in preventing Stroke (AVC) or Systemic Embolic Events (SE), with the potential to reduce serious cardiovascular events. Additionally, in patients undergoing peripheral revascularization, rivaroxaban significantly reduced cardiovascular and limb events, highlighting its long-term preventive efficacy. However, it is important to consider the bleeding risk associated with rivaroxaban and evaluate the risk-benefit ratio individually. Rivaroxaban emerges as a valuable therapeutic option in these cardiovascular conditions, but further studies are needed to define its exact role and optimize its use in different clinical settings.

KEYWORDS: Rivaroxaban; revascularization; treatment.

INTRODUÇÃO

A doença arterial periférica (DAP), Doença Arterial Coronariana (DAC) e a fibrilação atrial (FA) são condições cardiovasculares comuns que podem resultar em eventos adversos significativos se não forem adequadamente tratadas. A rivaroxabana, um anticoagulante oral direto, emergiu como uma opção terapêutica promissora para pacientes com essas condições, oferecendo benefícios significativos em termos de eficácia e segurança. Estudos recentes têm explorado o papel da rivaroxabana em várias situações clínicas, incluindo a prevenção de eventos isquêmicos e a redução do risco de sangramento em pacientes com DAP e FA (MATOBA T, et al. 2021) (HESS CN, et al. 2022).

Pacientes com DAP apresentam risco aumentado de eventos cardiovasculares e de membros adversos importantes. A terapia antitrombótica desempenha um papel crucial na redução desses riscos, e a rivaroxabana tem sido estudada como uma opção eficaz nesse contexto. Abordagens demonstraram que a combinação de rivaroxabana e aspirina reduziu significativamente o risco de eventos cardiovasculares e de membros em pacientes com DAP, em comparação com a aspirina isoladamente (KAPLOVITCH E, et al. 2021).

Além disso, a rivaroxabana tem sido avaliada em pacientes com FA complicada por DAC, onde foi associada a um menor risco de eventos cardiovasculares e de sangramento em comparação com a terapia padrão de triple antithrombotic therapy. Estudos também mostraram que a monoterapia com rivaroxabana foi mais eficaz e segura do que a terapia combinada em pacientes com FA e DAC (Zhou S, et al. 2023).

A eficácia da rivaroxabana também foi investigada em pacientes com SCA, onde se observou que a rivaroxabana, em doses baixas, combinada com antiagregantes plaquetários, resultou em menor taxa de sangramento maior em comparação com a terapia padrão, sem comprometer a eficácia na prevenção de eventos isquêmicos. Estudos diversos têm contribuído para a compreensão do papel da rivaroxabana nesse contexto específico (KERNEIS M, et al. 2018).

A segurança e eficácia da rivaroxabana em baixas doses de curto prazo na fase aguda da Síndrome Coronariana Aguda (SCA) permanecem desconhecidas. Estudos futuros são necessários para avaliar o potencial completo da rivaroxabana em diferentes cenários clínicos, especialmente em pacientes com condições cardiovasculares complexas (KERNEIS M, et al. 2018).

Em resumo, a rivaroxabana tem emergido como uma opção terapêutica promissora para pacientes com DAP, FA complicada por DAC e SCA. Seus benefícios em termos de eficácia e segurança a tornam uma escolha atraente para anticoagulação nesses pacientes. No entanto, são necessários mais estudos para definir seu papel exato e otimizar seu uso em diferentes contextos clínicos.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura, realizada nos bancos de informações National Library of Medicine (PubMed), Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). A busca pelos artigos foi realizada utilizando os seguintes descritores: Rivaroxaban; revascularization; treatment, considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As seguintes etapas foram realizadas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição do requisito de admissão e de exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Foram incluídos artigos publicados nos últimos 10 anos (2013 - 2023), no idioma inglês e português e artigos do tipo ensaio clínico, estudo clínico randomizado e artigos de jornal. Foi usado como critério de exclusão, os artigos que acrescentavam outras informações ao tema central e os que não abordavam especificamente a eficácia e segurança em doença arterial periférica, fibrilação atrial e síndrome coronariana aguda.

RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 148 trabalhos analisados, 146 foram selecionados da base de dados PubMed, 2 na base de dados LILACS e 0 da base de dados SciELO. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 10 anos (2013-2023), resultou em um total de 146 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 29 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 29 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 18 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 17 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

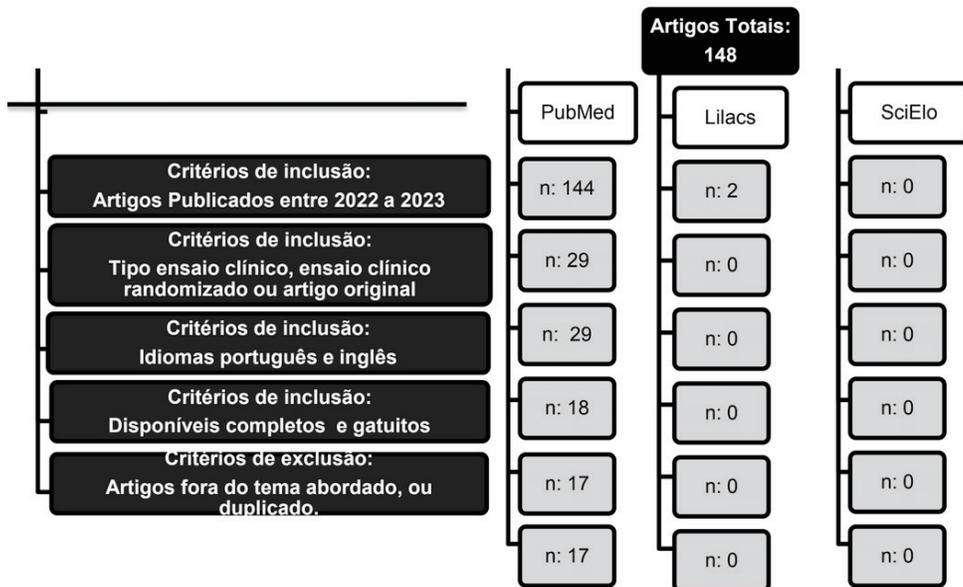


FIGURA 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed, LILACS e SciELO.

Fonte: Autores (2024)

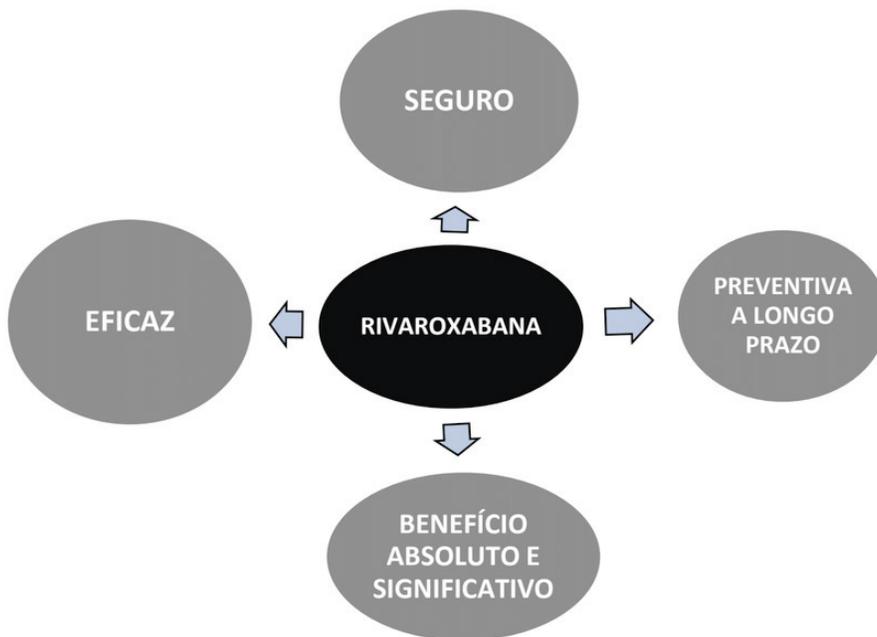


FIGURA 2: Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com os resultados.

Fonte: Autores (2024)

DISCUSSÃO

Os estudos analisaram a eficácia e segurança da rivaroxabana em pacientes com doença arterial periférica, fibrilação atrial e síndrome coronariana aguda, e suas derivações, uma das análises, investigou a eficácia e os desfechos isquêmicos da rivaroxabana em comparação com a terapia combinada de rivaroxabana e antiplaquetário (APT) em pacientes com implante de stent coronariano. A análise de subgrupo mostrou que a rivaroxabana como monoterapia foi não inferior à terapia combinada em relação aos desfechos de eficácia, com benefício sugerido da monoterapia entre pacientes com intervenção coronariana percutânea (ICP) ou cirurgia de revascularização do miocárdio. Não houve aumento aparente no risco isquêmico com a monoterapia, embora tenha sido observado aumento numérico em eventos coronarianos, como infarto do miocárdio (IM), ICP e cirurgia de revascularização, no grupo de monoterapia. A monoterapia foi associada a uma redução nas mortes cardiovasculares, incluindo as devidas a AVC isquêmico e hemorrágico. A análise sugere que a rivaroxabana como monoterapia pode ser uma opção eficaz e segura em pacientes com FA e doença arterial coronariana (DAC) estável, embora a avaliação cuidadosa do risco isquêmico e de sangramento seja essencial para cada paciente. Estudos futuros são necessários para identificar pacientes com alto risco trombótico, bem como aqueles que podem potencialmente necessitar de terapia combinada com anticoagulante e APT único (MATOBA T, et al. 2021).

Outra abordagem revelou que a carga de eventos cardiovasculares e vasculares nos membros em pacientes com doença arterial periférica (DAP) submetidos a revascularização periférica é significativa, com alta incidência de eventos vasculares nos membros. A rivaroxabana demonstrou ser eficaz na redução desses eventos, com um benefício absoluto significativo em eventos vasculares totais, além de eventos cardiovasculares. Os benefícios foram consistentes para pacientes com mais de um evento, destacando a importância de estratégias preventivas a longo prazo. No entanto, é necessário considerar o risco de sangramento associado ao uso de rivaroxabana. Essas descobertas ressaltam a importância de uma abordagem preventiva abrangente na gestão da DAP em pacientes submetidos a revascularização periférica (HESS CN, et al. 2021).

Mais de 1.700 mulheres foram incluídas em um programa pioneiro, é uma das maiores experiências de mulheres submetidas a Revascularização dos Membros Inferiores (LER) para doença arterial periférica (DAP) sintomática. Comparativamente aos homens, as mulheres apresentavam mais fatores de risco ateroscleróticos, com exceção do menor tabagismo atual, e tinham DAP mais grave, sendo mais frequentemente tratadas com LER endovascular e aterectomia. No entanto, as mulheres representavam apenas um quarto da população estudada. Os efeitos do tratamento com rivaroxabano no que diz respeito à eficácia e segurança foram globalmente consistentes entre os sexos. As mulheres apresentavam mais comumente DAP mais avançada e eram mais propensas a serem tratadas com LER endovascular em comparação com os homens (HESS CN, et al. 2022).

Pacientes com terapia de subdosagem de rivaroxabana, mesmo com função renal preservada, com as seguintes características, mais velhos, mulheres e aqueles com menor taxa de filtração glomerular (ClCr), insuficiência cardíaca ou histórico de infarto do miocárdio foram mais propensos a receber uma subdose. A terapia com subdosagem foi associada a uma incidência significativamente menor de eventos hemorrágicos, mas não teve efeito significativo na incidência de eventos trombóticos. Os resultados sugerem que a subdosagem de rivaroxabana pode ser uma opção de tratamento para reduzir eventos hemorrágicos em pacientes com fibrilação atrial (FA), doença arterial coronariana (DAC) estável e função renal preservada, especialmente em casos de alto risco de sangramento. No entanto, mais estudos são necessários para validar esses achados e determinar a eficácia e segurança a longo prazo da terapia com subdosagem de rivaroxabana em diferentes populações de pacientes (ARASHI H, et al. 2022).

Corroborando com os resultados, a carga de eventos cardiovasculares e vasculares nos membros em pacientes com doença arterial periférica (DAP) submetidos a revascularização periférica é significativa, com alta incidência de eventos vasculares nos membros. A rivaroxabana demonstrou ser eficaz na redução desses eventos, com um benefício absoluto significativo em eventos vasculares totais, além de eventos cardiovasculares. Os benefícios foram consistentes para pacientes com mais de um evento, destacando a importância de estratégias preventivas a longo prazo. No entanto, é necessário considerar o risco de sangramento associado ao uso de rivaroxabana. Essas descobertas ressaltam a importância de uma abordagem preventiva abrangente na gestão da DAP em pacientes submetidos a revascularização periférica (BAUERSACHS RM, et al. 2021).

Uma investigação demonstrou o uso de dispositivos de liberação de fármacos com paclitaxel (DCDs) em pacientes submetidos a revascularização endovascular para doença arterial periférica (DAP). Contrariando preocupações anteriores sobre a associação entre DCDs e mortalidade, o estudo não encontrou tal ligação a longo prazo. Além disso, o uso de DCDs não aumentou o risco de eventos cardiovasculares graves ou amputações. Os resultados reforçam a segurança dos DCDs e mostram a eficácia da combinação de rivaroxabana e aspirina na redução de eventos cardiovasculares graves após a revascularização. O estudo destaca a importância da pesquisa para orientar a prática clínica (HESS CN, et al. 2021).

Entretanto, pacientes com fibrilação atrial (FA) e doença arterial coronariana (DC) foram comparados os efeitos da rivaroxabana e varfarina na prevenção de acidentes vasculares cerebrais (AVC) e eventos sistêmicos embólicos (SE). A prevalência de DC foi de 4,2% entre os pacientes com FA. Não houve diferença significativa na incidência de AVC ou SE entre os pacientes com e sem DC quando ajustado para fatores basais. A eficácia da rivaroxabana versus varfarina na prevenção de AVC ou SE foi semelhante em pacientes com FA e DC. Esses resultados apoiam a segurança e eficácia da rivaroxabana como uma opção de anticoagulação para pacientes com FA e DC (KOCHAR A, et al. 2018).

Além disso, uma análise foi crucial para estabelecer a eficácia da rivaroxabana em dose baixa combinada com aspirina em dose baixa na redução de eventos trombóticos em pacientes com DAP após LER. O ensaio CASPAR, por sua vez, não encontrou diferença na taxa de eventos entre os grupos de terapia antiplaquetária dupla (DAPT) e aspirina, sugerindo que a terapia com rivaroxabana pode ser mais eficaz do que a DAPT. Esses resultados têm implicações importantes para a prática clínica, destacando a importância de considerar a terapia antitrombótica adequada para cada paciente com base na evidência disponível (BONACA MP, et al. 2022).

De acordo com uma observação, um subgrupo de pacientes com insuficiência renal foram avaliados a eficácia e segurança da rivaroxabana em pacientes com doença arterial periférica (DAP) após revascularização dos membros inferiores, é crucial. Os resultados mostraram que a rivaroxabana reduziu significativamente os eventos cardiovasculares e nos membros em comparação com o placebo, independentemente da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe). Embora tenha havido uma tendência numérica para mais sangramento com a rivaroxabana em pacientes com TFGe <45 mL/min/1,73 m², os benefícios superaram os riscos. Isso sugere que a rivaroxabana pode ser uma opção valiosa para melhorar os resultados dos membros em pacientes com DAP e insuficiência renal (HSIA J, et al. 2021).

Em adição, os resultados de pacientes submetidos a LER com enxertos protéticos ou venosos em longo prazo, destacando que os enxertos protéticos têm sido associados a taxas mais altas de eventos adversos nos membros em comparação com os enxertos venosos. A combinação de rivaroxabana em baixas doses com aspirina ou terapia antiplaquetária dupla reduziu uma ampla gama de complicações trombóticas, mesmo com um risco aumentado de sangramento, resultando em um benefício líquido favorável para pacientes com enxertos protéticos ou venosos. Esses resultados reforçam a recomendação do uso de enxertos venosos para bypass de membros inferiores, independentemente do tipo de enxerto usado (GOVSYEYEV N, et al. 2023).

Assim, a eficácia e segurança da rivaroxabana, em doses baixas combinadas com aspirina ou administrada isoladamente, em pacientes com DAP reduziu significativamente o desfecho composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral, além de eventos adversos graves nos membros. No entanto, o uso de rivaroxabana isoladamente não demonstrou redução significativa no desfecho composto em comparação com a aspirina isoladamente, embora tenha reduzido eventos adversos graves nos membros. Ambas as terapias aumentaram o risco de sangramento, principalmente gastrointestinal, em comparação com a aspirina isoladamente (ANAND SS, et al. 2018).

A análise dos riscos tromboembólicos venosos (TEV) e os benefícios do uso de rivaroxabana em pacientes com doença arterial periférica (DAP) após revascularização periférica são muito promissores, os resultados mostraram que a taxa de TEV após o procedimento foi de cerca de 0,6% ao ano, maior do que em populações com aterosclerose

estável. Fatores como idade, obesidade e gravidade da DAP foram associados ao risco de TEV. A rivaroxabana foi associada a uma redução no risco de TEV, além de benefícios arteriais, sugerindo que essa terapia pode ser benéfica para pacientes com DAP após revascularização, mas o risco de sangramento deve ser considerado (HESS CN, et al. 2022).

De acordo com ensaios clínicos, foi destacado que a monoterapia com rivaroxabana reduziu o risco de eventos totais, tanto trombóticos quanto hemorrágicos, em comparação com a combinação com terapia antiplaquetária. Eventos hemorrágicos foram mais comuns, mas a mortalidade após eventos trombóticos não foi significativamente diferente daquela após eventos hemorrágicos. Esses resultados indicam que a monoterapia com rivaroxabana pode ser vantajosa não apenas na prevenção do primeiro evento trombótico, mas também na redução geral de eventos trombóticos e hemorrágicos. Isso enfatiza a importância de considerar tanto a eficácia na prevenção de eventos trombóticos quanto os riscos de sangramento ao escolher a terapia antitrombótica (NAITO R, et al. 2022).

É ressaltada a importância da terapia antitrombótica em pacientes com doença arterial periférica (DAP) nos membros inferiores, especialmente os de alto risco, como aqueles com histórico de amputação, cirurgia de revascularização anterior ou sintomas graves. A terapia combinada de rivaroxabana e aspirina reduziu significativamente o risco de eventos isquêmicos e amputação em comparação com a aspirina sozinha. Também mostrou benefícios da combinação em pacientes com DAP sintomática pós-revascularização. Essas descobertas são cruciais para guiar a terapia em pacientes com DAP nos membros inferiores, especialmente os de maior risco (Kaplovitch E, et al. 2021).

Igualmente, foi avaliado a eficácia e segurança da adição de rivaroxabana em dose baixa à terapia antiplaquetária dupla na síndrome coronariana aguda (SCA). Os resultados indicaram que a rivaroxabana não foi inferior à enoxaparina em pacientes que não podiam receber reperfusão primária ou antes da terapia de revascularização seletiva. Isso sugere que a rivaroxabana pode ser uma opção eficaz e segura como anticoagulante em pacientes com SCA, especialmente quando a reperfusão primária não é possível. No entanto, ensaios clínicos maiores são necessários para confirmar esses resultados e determinar a melhor dose e duração da rivaroxabana nesse cenário clínico (ZHOU S, et al. 2023).

Com relação a comparação da eficácia e segurança da rivaroxabana com antagonista da vitamina K (VKA) em pacientes com fibrilação atrial (FA) submetidos à angioplastia coronariana percutânea (PCI). Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação a eventos de sangramento ou eficácia, independentemente da complexidade da lesão coronariana, características do stent ou abordagem vascular. A terapia tripla com VKA por até 6 meses não foi respaldada pela análise. Esses resultados sugerem que a rivaroxabana pode ser uma opção segura e eficaz em pacientes com FA após PCI, especialmente quando reperfusão primária não é viável. Novos ensaios são necessários para confirmar esses achados (KERNEIS M, et al. 2018).

CONCLUSÃO

A rivaroxabana tem sido uma opção terapêutica promissora para pacientes com doença arterial periférica (DAP), fibrilação atrial (FA) e síndrome coronariana aguda (SCA), oferecendo benefícios significativos em termos de eficácia e segurança. Estudos recentes destacam seu papel na prevenção de eventos isquêmicos e redução do risco de sangramento em pacientes com DAP e FA. A terapia combinada de rivaroxabana e aspirina mostrou reduzir o risco de eventos cardiovasculares e de membros em pacientes com DAP, enquanto estudos em FA complicada por DAC sugerem benefícios da monoterapia com rivaroxabana. Em pacientes com SCA, a rivaroxabana em doses baixas, combinada com antiagregantes plaquetários, mostrou-se eficaz na prevenção de eventos isquêmicos, sem aumentar significativamente o risco de sangramento. No entanto, são necessários mais estudos para otimizar seu uso em diferentes contextos clínicos. Adicionalmente, estudos mostraram que a rivaroxabana em dose baixa combinada com aspirina reduziu significativamente eventos trombóticos em pacientes com DAP após revascularização, ressaltando seu potencial benefício nesse cenário clínico. Em pacientes com FA e DAC, a rivaroxabana demonstrou eficácia semelhante à varfarina na prevenção de AVC ou SE, destacando sua segurança e eficácia nesse subgrupo de pacientes. Para pacientes submetidos a LER, a combinação de rivaroxabana com aspirina ou terapia antiplaquetária dupla mostrou-se eficaz na redução de eventos cardiovasculares graves, ressaltando seu papel benéfico nesse cenário. No entanto, é importante considerar o risco de sangramento associado ao uso de rivaroxabana e avaliar cuidadosamente a relação risco-benefício em cada paciente. Em conclusão, a rivaroxabana representa uma opção terapêutica valiosa em diversas condições cardiovasculares, mas seu uso deve ser individualizado e baseado na avaliação global do paciente. Novos estudos são necessários para confirmar esses achados e definir seu papel exato em diferentes contextos clínicos. Em resumo, a rivaroxabana representa uma opção terapêutica importante para pacientes com essas condições cardiovasculares, mas sua aplicação clínica deve ser cuidadosamente considerada com base na avaliação individual de risco e benefício.

REFERÊNCIAS

Matoba T, et al. **Rivaroxaban Monotherapy in Patients With Atrial Fibrillation After Coronary Stenting: Insights From the AFIRE Trial.** JACC Cardiovasc Interv. 2021 Nov 8;14(21):2330-2340.

Hess CN, et al. **Reduction in Acute Limb Ischemia With Rivaroxaban Versus Placebo in Peripheral Artery Disease After Lower Extremity Revascularization: Insights From VOYAGER PAD.** Circulation. 2021 Dec 7;144(23):1831-1841.

Hess CN, et al. **Sex-Based Differences in Outcomes Following Peripheral Artery Revascularization: Insights From VOYAGER PAD.** J Am Heart Assoc. 2022 Jun 21;11(12):e024655.

Arashi H, et al. **Rivaroxaban Underdose for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease: The AFIRE Trial Findings.** Thromb Haemost. 2022 Sep;122(9):1584-1593.

- Bauersachs RM, et al. **Total Ischemic Event Reduction With Rivaroxaban After Peripheral Arterial Revascularization in the VOYAGER PAD Trial.** J Am Coll Cardiol. 2021 Jul 27;78(4):317-326.
- Hess CN, et al. **Safety and Effectiveness of Paclitaxel Drug-Coated Devices in Peripheral Artery Revascularization: Insights From VOYAGER PAD.** J Am Coll Cardiol. 2021 Nov 2;78(18):1768-1778.
- Kochar A, et al. **Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin in patients with carotid artery disease and nonvalvular atrial fibrillation: Insights from the ROCKET AF trial.** Clin Cardiol. 2018 Jan;41(1):39-45.
- Bonaca MP, et al. **Efficacy and safety of rivaroxabana versus placebo after lower extremity bypass surgery: A post hoc analysis of a “CASPAR like” outcome from VOYAGER PAD.** Clin Cardiol. 2022 Dec;45(12):1143-1146.
- Hsia J, et al. **Rivaroxaban in Patients With Recent Peripheral Artery Revascularization and Renal Impairment: The VOYAGER PAD Trial.** J Am Coll Cardiol. 2021 Aug 17;78(7):757-759.
- Govsyyev N, et al. **Rivaroxaban in patients with symptomatic peripheral artery disease after lower extremity bypass surgery with venous and prosthetic conduits.** J Vasc Surg. 2023 Apr;77(4):1107-1118.e2.
- Hiatt WR, et al. **Rivaroxaban and Aspirin in Peripheral Artery Disease Lower Extremity Revascularization: Impact of Concomitant Clopidogrel on Efficacy and Safety.** Circulation. 2020 Dec 8;142(23):2219-2230.
- Anand SS, et al. **Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.** Lancet. 2018 Jan 20;391(10117):219-229.
- Hess CN, et al. **Rivaroxaban and Risk of Venous Thromboembolism in Patients With Symptomatic Peripheral Artery Disease After Lower Extremity Revascularization.** JAMA Netw Open. 2022 Jun 1;5(6):e2215580.
- Naito R, et al. **Rivaroxaban Monotherapy vs Combination Therapy With Antiplatelets on Total Thrombotic and Bleeding Events in Atrial Fibrillation With Stable Coronary Artery Disease: A Post Hoc Secondary Analysis of the AFIRE Trial.** JAMA Cardiol. 2022 Aug 1;7(8):787-794.
- Kaplovitch E, et al. **Rivaroxaban and Aspirin in Patients With Symptomatic Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Subanalysis of the COMPASS Randomized Clinical Trial.** JAMA Cardiol. 2021 Jan 1;6(1):21-29.
- Zhou S, et al. **Effect of Rivaroxaban vs Enoxaparin on Major Cardiac Adverse Events and Bleeding Risk in the Acute Phase of Acute Coronary Syndrome: The H-REPLACE Randomized Equivalence and Noninferiority Trial.** JAMA Netw Open. 2023 Feb 1;6(2):e2255709.
- Kerneis M, et al. **Effect of Procedure and Coronary Lesion Characteristics on Clinical Outcomes Among Atrial Fibrillation Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the PIONEER AF-PCI Trial.** JACC Cardiovasc Interv. 2018 Apr 9;11(7):626-634.