

Utilização da Heparina e dos Anticoagulantes Orais na Prevenção e Tratamento da Trombose Venosa Profunda e da Embolia Pulmonar

Nelson Hamerschlak, Luiz Gastão Mange Rosenfeld

São Paulo, SP

Os fatores etiológicos associados à trombose venosa profunda (TVP), podem ser divididos em fatores clínicos e defeitos plasmáticos hereditários ou adquiridos¹⁻³.

As condições clínicas relacionadas à TVP são: estase venosa, septicemia, pós-operatório, neoplasias, traumatismos, insuficiência cardíaca congestiva, síndrome nefrótica, insuficiência venosa, obesidade, queimaduras, idade avançada, uso de medicamentos contendo estrogênio e problemas anatômicos vasculares.

As alterações hematológicas que predisõem a fenômenos trombóticos são: deficiência de antitrombina III, proteína C, proteína S, plasminogênio, co-fator II da heparina, ativador tissular do plasminogênio (t-PA), deficiência de cistionina B sintetase, desfibrinogenemia, o recém descrito defeito molecular do fator V tornando-o resistente à proteína C ativada, a policitemia, a presença de anticoagulante lúpico ou anticorpos antifosfolípídeo, trombocitoses benignas e malignas, aumento do inibidor tipo I do t-PA. A deficiência do fator XII, elevação do fator VII, fibrinogênio e deficiência de lipoproteína A podem também se associar a estados de hipercoagulabilidade.

A literatura tem demonstrado que, dos casos de tromboembolismos juvenis ou recorrentes, cerca de 40% associam-se à resistência à proteína C ativada e 10% relacionam-se à deficiência de proteína S, C, antitrombina III e outras condições mais raras^{4,5}. Considerando-se as tromboembolismos venosas de forma geral, apenas 20% estão relacionadas a essas causas⁶.

Os fenômenos tromboembólicos têm sido objeto de vários estudos nos últimos anos, tendo como objetivos: identificar condições predisponentes, estabelecer estratégias diagnósticas mais precisas e de menor custo e, finalmente, identificar terapias de menor risco e maior eficiência. Os medicamentos que modificam direta ou indiretamente a cinética da coagulação sanguínea são as heparinas, os dicumarínicos, os antiagregantes plaquetários e os agentes trombolíticos. Neste artigo nos deteremos nas heparinas e nos anticoagulantes orais, também chamados AVK (antivitamina K).

Heparina

A heparina é uma mistura heterogênea de polímeros de um polissacaríde natural, extraído de vísceras animais,

com peso molecular variando entre 3.000 a 30.000 daltons. A interação com a antitrombina III é que confere o seu principal efeito anticoagulante, através de uma mudança na conformação da antitrombina III, que acelera sua habilidade em inativar as enzimas da coagulação: trombina e fatores Xa e IXa. Sua ação biológica, expressa em UI (unidades internacionais) não satisfaz os critérios atuais de avaliação de medicamentos de origem biológica. Os novos derivados têm utilizado a expressão de atividade em unidades anti-Xa⁷.

A heparina pode ser utilizada em esquemas terapêuticos com baixas ou altas doses. A sua utilização, em baixas doses, está indicada quando se deseja prevenir a TVP em pacientes com determinado risco trombótico (pós-operatório de cirurgias abdominais e ortopédicas, portadores de neoplasias ou sepse, pacientes em repouso prolongado, etc)⁸. As altas doses são utilizadas com fins terapêuticos, quando se pretende prevenir a ocorrência de um segundo episódio tromboembólico em TVP já instalado, em pacientes com TVP, EP, tromboembolismos ou embolias arteriais ou que estejam sendo submetidos a procedimentos, que implicam em risco trombótico, como cateterismos arteriais ou angioplastias, hemodiálise e cirurgia cardiovascular com circulação extracorpórea.

O benefício do uso profilático da heparina em baixas doses pode ser demonstrado com o uso do fibrinogênio marcado com I-¹³¹. Técnicas utilizando plaquetas marcadas com tecnécio também parecem eficientes neste sentido. O efeito antitrombótico deste tipo de procedimento baseia-se na ação da antitrombina III relacionada ao fator Xa. Como se sabe, o fator Xa é importante tanto para o sistema intrínseco como para o extrínseco da coagulação e influi também na agregação plaquetária. A ação fibrinolítica da heparina é discutível e, provavelmente, indireta pela redução da atividade coagulante.

As doses utilizadas são de 5.000 a 7.500UI de heparinato de cálcio ou sódio, cada 8 ou 12h, por via subcutânea (SC). No caso de cirurgias, a profilaxia deve se iniciar antes do ato operatório. As alterações laboratoriais, principalmente considerando-se o tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) são insignificantes ou inexistentes e as complicações hemorrágicas intra ou pós-operatórias, raramente, são significativas. A realização de controles do TTPa, 2 a 5h após administração (pico máximo), mesmo se tratando da via SC, pode ser útil apenas no sentido de detectar pacientes hiper-reativos, absorção brusca da medicação e erros de administração (aplicação intramuscular no lugar da SC)⁹.

A utilização da heparina em altas doses tem como ob-

Hospital Israelita Albert Einstein - São Paulo

Correspondência: Nelson Hamerschlak - Hospital Israelita Albert Einstein - Banco de Sangue e Patologia Clínica - Av. Albert Einstein 627 - 05651-901 - São Paulo, SP

jetivo o tratamento e prevenção de novos fenômenos tromboembólicos em pacientes com TVP, EP, tromboes ou embolias arteriais ou tromboes cardíacas intracavitárias.

Pode-se administrar a medicação via endovenosa (EV) ou SC. A forma endovenosa tem sido a preferida por produzir efeito imediato, não depender de condições individuais de absorção, facilidade de reversão do efeito e por não produzir hematomas nos locais de aplicação.

A administração EV pode ser realizada de forma contínua ou intermitente. A infusão contínua propicia doses totais diárias mais baixas, controles mais adequados e menor incidência de complicações hemorrágicas. Dependendo das condições clínicas do paciente, deve-se aplicar uma dose de ataque de 2.500 a 5.000UI, seguida do esquema de manutenção. A administração deve ser feita, preferentemente, com o uso de bomba de infusão diluída em solução fisiológica (a solução glicosada reduz a atividade da heparina). A dose pode ser ajustada de acordo com os controles laboratoriais e quadro clínico do paciente e, usualmente, varia entre 1000 a 2000UI/h. No entanto, devemos lembrar que doses maiores ou menores estão na dependência de condições individuais, do nível de plaquetas, fatores predisponentes ao quadro trombótico e variações de ação do medicamento¹⁰. Nos casos de coagulação intravascular disseminada, quando o nível plaquetário é baixo, a dose não deve ultrapassar 500UI/h¹¹.

Na administração intermitente, a dose diária varia de 30.000 a 40.000UI, divididas em aplicações a cada 3 a 5h. A vida média do efeito anticoagulante é de 1h e 30min e o seu desaparecimento que está relacionado ao sistema monócito-macrófago, neutralização plasmática e excreção urinária pode permanecer por 3 a 5h¹⁰.

Os testes de coagulação baseados na medida do tempo de coagulação do sangue total ou plasma são, teoricamente, sensíveis à heparina. No entanto, os testes plasmáticos como o TTPa, tempo de trombina (TT) e determinação da atividade residual do fator Xa com substrato cromogênico possuem maior sensibilidade e precisão.

Quando o TTPa e o TT estão bem padronizados, pode-se obter a heparinemia em UI por mL de plasma. Níveis terapêuticos de 0,1 a 0,4UI por mL de plasma correspondem a 60 a 100s (relação de tempo de 1,5 a 2,5) do TTPa com reagente padronizado pelo grupo de Manchester na Inglaterra. Com outros reagentes, este resultado pode estar acima do nível de segurança e os níveis terapêuticos correspondem de 50 a 70s. Desta forma, o clínico e o laboratório devem estar informados da sensibilidade à heparina do reagente utilizado, devendo sempre essa sensibilidade ser testada a cada lote de reagente.

Para altos níveis de heparinização como os utilizados em hemodiálise e circulação extracorpórea, o teste denominado tempo de coagulação ativado tem sido utilizado por algumas equipes¹².

Heparina de baixo peso molecular

A heparina de baixo peso molecular (HBPM) é obtida

através da despolimerização da heparina com a produção de fragmentos com peso molecular entre 4.000 e 6.000 daltons. Estes fragmentos possuem menor habilidade de catalisar a inibição da trombina, e mantém a capacidade de catalisar a inibição do fator Xa. A HBPM possui menor afinidade por proteínas plasmáticas, vasculares, células endoteliais, macrófagos e plaquetas. Conseqüentemente, possui maior biodisponibilidade (recuperação plasmática), maior meia-vida plasmática, um mecanismo menos complicado de clearance, resposta mais previsível a doses fixas e redução dos efeitos colaterais relacionados à plaquetopenia¹³.

Diversos estudos controlados demonstram a eficiência do uso das HBPM na prevenção do tromboembolismo após cirurgias gerais e ortopédicas em pacientes de alto risco trombótico. Um dos mais importantes trabalhos publicados neste sentido demonstrou que o uso da HBPM reduziu em 70% a incidência de TVP, não produziu fenômenos hemorrágicos significativos e relacionou-se, significativamente, a uma redução na mortalidade. Aparentemente, a utilização de uma aplicação diária de 7.500 unidades anti-Xa, iniciando-se a 1ª dose no pré-operatório é mais eficiente do que a utilização exclusivamente pós-operatória. Alguns autores acreditam que, quando se utiliza apenas a HBPM no pós-operatório, a dose deve ser de 15.000UI/dia, apesar de documentado que o processo trombótico se inicia no ato cirúrgico¹⁴.

Recentemente, muita experiência vem sendo acumulada quanto ao uso da HBPM no tratamento de TVP, demonstrando sua segurança e eficiência. Destacam-se estudos randomizados entre HBPM e heparina convencional, comparando eficácia e segurança. Nesses trabalhos, a HBPM foi sempre utilizada em doses fixas, ajustadas ao peso corpóreo e administrada de forma SC. A fraxiparine na dose de 450U/kg/dia e a enoxiparine na dose de 2mg/kg/dia em uma ou duas doses diárias. Os resultados, comparados à heparinização clássica por via EV, de forma contínua, demonstraram que as HBPM foram mais eficientes e seguras. A melhoria da eficácia foi observada através de mudanças do tamanho de trombos, menor recorrência de tromboembolismo e diminuição da mortalidade. Houve redução na incidência de complicações hemorrágicas no grupo que utilizou HBPM. Estas observações iniciais sugerem que possa ser possível o tratamento ambulatorial de casos selecionados de TVP¹⁵.

Contra-indicações e efeitos colaterais do uso de heparina

A principal complicação do uso de heparina é o sangramento. A frequência de fenômenos hemorrágicos, clinicamente significantes, varia de 3 a 5% e, aparentemente, não se relacionam a níveis de TTPa e sim a fatores de risco individuais. A observação de condições que possam impedir à terapêutica, constitui a principal forma de prevenção de fenômenos hemorrágicos.

As principais contra-indicações ao uso da terapêutica

Quadro I - Principais contra-indicações da terapêutica anticoagulante	
Absolutas	Relativas
<ul style="list-style-type: none"> Vigência de hemorragia Trauma recente do sistema nervoso central (SNC) Hemorragia recente do SNC Coagulopatia (congenita ou adquirida) grave 	<ul style="list-style-type: none"> Hipertensão severa refratária a tratamento Endocardite bacteriana Sangramento digestivo recente Retinopatia diabética Plaquetopenia grave (<100.000/mm³) Idade avançada

anticoagulante encontram-se no quadro I.

Na presença de situações hemorrágicas não passíveis de controle, o tratamento deve ser descontinuado, raramente necessária a neutralização da heparina com protamina à razão 1:1 e preconizada a utilização de filtros de veia cava.

A mais freqüente complicação não hemorrágica do uso de heparina é a trombocitopenia. Definem-se dois tipos de fenômenos, envolvendo heparina e plaquetopenia. O mais leve e comum (15% dos casos), ocorre precocemente e relaciona-se à capacidade de alguns produtos de heparina convencional induzirem agregação plaquetária. Nestes casos, raramente há necessidade de se interromper a terapêutica. Em menos de 3% dos casos, a plaquetopenia é de causa imunológica, aparecendo, aproximadamente, após sete a 21 dias do início do tratamento, podendo se dar de forma imediata em pacientes pré-tratados com heparina. A plaquetopenia associada ao uso de heparina pode se relacionar a fenômenos trombóticos ou hemorrágicos. A HBPM, conforme dito anteriormente, relaciona-se menos freqüentemente a esse tipo de complicação.

Raramente, outros efeitos adversos são descritos como: osteoporose no uso por longo prazo, hipersensibilidade e necrose de pele¹⁶.

Anticoagulantes orais

Incluem-se nesta categoria os derivados da cumarina e da indadiona. O mecanismo de ação destas substâncias é devido à semelhança química com a vitamina K1, com a qual compete na fase final da síntese dos fatores II, VII, IX e X e das proteínas C e S. Na realidade, provocam o aparecimento de formas acarboxiladas destes fatores, incapazes de atuar adequadamente na cinética da coagulação. Constituem o que Hember denominou PIVKA's (*Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonist*)¹⁷. A redução da formação da proteína C, que é um anticoagulante natural, teoricamente, seria adversa à finalidade terapêutica dos anticoagulantes orais. Porém, a diminuição, usualmente gerada, é compatível com o efeito anticoagulante, com exceção a pacientes deficientes de proteína C, nos quais podem ocorrer complicações trombóticas graves. Nestes casos, o uso dos anticoagulantes orais deve ser sempre precedido pela administração de heparina que deve ser mantida por pelo menos 15 dias.

O efeito dos anticoagulantes orais não é imediato e depende de vários fatores¹⁸: 1) *tipo de droga utilizada*. Os

anticoagulantes podem se apresentar como de ação curta, média ou prolongada. Assim, costuma-se dizer que o melhor anticoagulante oral é aquele que cada médico está acostumado a administrar; vida média dos fatores vitamina K dependentes; quantidade de droga administrada como tratamento inicial; e a resposta individual. A sensibilidade aos anticoagulantes varia muito de um paciente a outro. Por esse motivo, a dose deve ser ajustada individualmente. Diversas doenças podem modificar a resposta biológica aos anticoagulantes orais. A sensibilidade individual depende também de outros fatores; 2) *variações no suprimento de vitamina K na alimentação* (couve-flor, espinafre e fígado contêm grande quantidade de vitamina K); dieta gordurosa (restringe a absorção de vitamina K); modificação da flora intestinal que sintetiza vitamina K; abuso na ingestão de bebidas alcoólicas (aumenta a sensibilidade à cumarina).

O controle do tratamento com anticoagulantes orais é realizado, principalmente, através do método de Quick ou tempo de protrombina (TP). Os resultados podem ser expressos em segundos, comparando-se ao plasma de indivíduos normais (geralmente o controle do dia) e em porcentagem do controle normal (atividade de protrombina). A comparação de resultados entre diversos laboratórios era difícil devido à não padronização da tromboplastina, substrato de diversas origens e procedências, utilizado para esta determinação.

Esta padronização, proposta inicialmente por Pooler e adotada desde o início da década da 70, inicialmente na Inglaterra e depois na maioria dos países da Europa, foi endossada no final da década de 80 pela Organização Mundial da Saúde e pelo Comitê Internacional de Hemostasia e Trombose. Trata-se de um sistema de padronização que permite o estabelecimento de um paralelismo entre as diversas tromboplastinas utilizadas nos diversos laboratórios e uma tromboplastina padrão. A maioria dos centros de tratamento especializados e laboratórios do nosso meio, adotam esta maneira de expressar resultados¹⁹.

A tabela I reúne os critérios recomendados para o uso do *International Normalized Ratio* (INR) nas diversas situações clínicas.

O uso de antiagregantes plaquetários associados aos anticoagulantes orais podem ser utilizados na prevenção de processos arteriais. Nestes casos deve-se reduzir os índices de controle de anticoagulação recomendados.

Alguns medicamentos podem provocar variações na ação dos anticoagulantes. Por outro lado, os anticoagulantes podem interferir na ação de outras drogas: 1) *potencialização da ação anticoagulante*: cloranfenicol, neomicina, tetraciclina, colestiramina, óleos minerais, fenilbutazona, oxifenilbutazona, clofibrate,

Tabela I - Níveis de INR e condições clínicas em pacientes tratados com anticoagulantes orais	
INR valor alvo (variação)	Condições clínicas
2,5 (2,0 - 3,0)	Trombose venosa
3,0 (2,0 - 4,0)	Trombose venosa ativa
3,5 (3,0 - 4,5)	Trombose arterial

fenantoina, ácido etacrínico, ácido nalidíxico, ácido flulenâmico, methotrexate, ácido mefenâmico, salicilatos, sulfonamidas, sulfinpirazona, alopurinol, metanidazol, cimetidina, disufisan, trimetropim, sextrotirosina, esteróides anabolizantes, probenecide, sulfinpirazona, ácido tienílico, AAS, paracetamol, quinina, quinidina, azatioprina, mercaptopurina e outras; 2) **inibindo a ação anticoagulante**: colchicina, barbitúricos, meprobamatos, carbamazepina, griseofulvina, rifampicina, diuréticos, estrógenos, anticoncepcionais e outras.

Logicamente, a crescente introdução de drogas no mercado, associada a interações alimentares e uso de álcool, podem levar a alterações importantes no nível de anticoagulação dos pacientes anticoagulados. Desta forma, recomenda-se, quando da introdução de um novo medicamento nesses pacientes, controles laboratoriais após o período de três a 10 dias²⁰; 3) **potencialização de outros medicamentos pelos anticoagulantes**: sulfas, hipoglicemiantes, fenantina e carbamazepina.

Contra-indicações e efeitos colaterais

A hemorragia é a mais freqüente complicação do uso dos anticoagulantes orais. Na maioria das vezes, atribui-se a doses elevadas dos cumarínicos, seja devido ao fato do paciente não ter seguido a prescrição médica, por terem feito uso de drogas potencializadoras do efeito anticoagulante, ou por falta de exames laboratoriais regulares. Pode acontecer de não se ter considerado contra-indicações ou mesmo ter sido prescrito drogas que reforçam o efeito anticoagulante.

A falha pode ser do laboratório por erro técnico na determinação do TP, do reagente utilizado o qual é um extrato biológico de tecidos e, portanto, instável. Finalmente, a falha pode ser da coleta do exame, principalmente em pacientes com veias difíceis para punção.

Mesmo em pacientes bem regulados e disciplinados, a hemorragia pode ocorrer. Doenças como hérnia de hiato, úlcera péptica, diverticulite ou tumores não diagnosticados ou não considerados podem causar situações hemorrágicas. Pacientes com os primeiros sinais de insuficiência cardíaca, hepatite ou outras viroses podem ter seus controles laboratoriais, estáveis há muito tempo, instabilizados²⁰.

Em pacientes idosos as complicações hemorrágicas são mais freqüentes, mesmo com tempo de protrombina dentro da faixa terapêutica. O TTPa é um exame útil no controle do risco hemorrágico. Alargamentos do TTPa indicam doses excessivas de cumarínicos.

Os anticoagulantes orais são muito bem tolerados de uma forma geral. Raramente causam distúrbios intestinais. Os derivados da indadiona podem, ainda que raramente, causar reações alérgicas, desde urticariformes até anafilatóides. Leucopenia, síndrome nefrótica, nefrite aguda associada ou não a casos graves de hepatite anictérica, também são complicações raras do uso de derivados da indadiona.

A necrose bolhosa hemorrágica de pele, rara, pode aparecer do 3º ao 5º dia depois de iniciado o tratamento e,

apesar de se desconhecer a exata explicação para este fenômeno, sabe-se que está associado a diminuição abrupta dos níveis de fator VII e da proteína C.

Os dicumarínicos não devem ser utilizados durante os três primeiros meses de gestação devido a descrição de efeitos teratogênicos. Neste período, a heparina deve ser a droga de escolha em gestantes que necessitam de anticoagulação. Os dicumarínicos podem ser utilizados após o 3º mês, devendo ser suspensos cerca de duas semanas antes da data prevista do parto, sendo novamente substituídos pela heparina, devido à somação de efeitos a já existente hipoprotrombinemia do recém-nascido. Na fase de aleitamento, as crianças devem ser suplementadas em vitamina K.

As complicações hemorrágicas causadas por altas doses de cumarínicos podem ser revertidas, emergencialmente, com o uso de plasma. Produtos comerciais de complexo protrombínico podem ser utilizados com esta finalidade. No entanto, doses altas podem provocar situações trombóticas, por conterem fatores ativados.

Quando não há urgência, deve-se considerar que cada 1mg de vitamina K eleva em 10% o TP após cerca de 6h²⁰. O uso de doses elevadas de vitamina K podem levar a um *rebound* dos fatores vitamina K dependentes, aumentando o risco trombótico. Descreve-se também resistência à vitamina K com o uso de doses excessivas.

Considerações finais

O estabelecimento de um protocolo de prevenção, controle laboratorial e tratamento da TVP e da EP é fundamental a cada instituição hospitalar. Este deve ser desenvolvido em conjunto pelas diversas áreas clínicas, cirúrgicas e laboratoriais envolvidas, de forma a possibilitar a padronização e o acúmulo de experiência em benefício dos pacientes. Desta forma, a balança trombose-hemorragia deve ser muito bem calibrada, considerando-se as condições clínicas dos pacientes.

A prevenção de fenômenos trombóticos em pacientes submetidos a grandes cirurgias deve ser realizada, ainda no pré-operatório, com baixas doses de heparina e, preferentemente, com a HBPM devido a menor incidência de complicações hemorrágicas associadas, não necessidade de controles laboratoriais e dose única diária. Seu único inconveniente é o alto custo em comparação aos produtos convencionais.

Do ponto de vista terapêutico, a literatura tem demonstrado que a duração do tratamento inicial com heparina pode ser encurtado de 10 a 14 dias, para cinco a sete dias, com a introdução precoce e até simultânea dos anticoagulantes orais.

Finalmente, o uso terapêutico das HBPM deve ser considerado em casos selecionados, que possibilitem até o tratamento da TVP ambulatorial e em pacientes com maior risco hemorrágico.

O uso de filtros de veia cava, de fácil implantação, deve ser sempre considerado em pacientes com risco hemorrágico ou de difícil controle laboratorial.

Referências

1. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ et al - A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1991; 151:933-41.
2. Landefeld CS, Chren MM, Myers A et al - Diagnostic yield of the autopsy in a university hospital and a community hospital. *N Engl J Med* 1988; 318: 1249-55.
3. Baker Jr WF - Outcome analysis for treatment in 100 patients with deep vein thrombosis. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 1995; 1: 39-48.
4. Bick RL, Jackway J, Baker WF - Deep vein thrombosis prevalence of etiologic factors and results of management in 100 consecutive patients. *Semin Thromb Hemost* 1992; 18: 267-73.
5. Navarro JL, Avelló AG, Pardo A, César JM - Resistencia a la proteína C ativada (PCA). Crónica de un descubrimiento. *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia* 1994; 7: 237-9.
6. Taberero MD, Tomas JF, Alberca I - Incidence and clinical characteristics of hereditary disorder associated with venous thrombosis. *Am J Hematol* 1991; 36: 249-55.
7. Giuliani R, Szwarczer E, Bendetowicz AV - Heparina y heparinoides. In: Kordich LC, Avalos JCS, Vidal HO, Guerra CCC - Manual de Hemostasia y Trombosis. 2nd ed. Grupo CLAHT, 1990; 82-6.
8. Gallus AS, Hirsh J, Tuttle RS et al - Small subcutaneous doses of heparin in prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1973; 288: 545-52.
9. Kakkar VV, Corrigan T, Spindler J et al - Efficacy of low doses of heparin in prevention of deep vein thrombosis after major surgery. A double blind, randomised trial. *Lancet* 1972; 2: 101-6.
10. Altman RA, Rouvier J - Utilizacion de las pruebas de hemostasia para el control de la terapeutica antitrombotica. In: Kordich LC, Avalos JCS, Vidal HO, Guerra CCC - Manual de Hemostasia y Trombosis. 2nd ed. Grupo CLAHT 1990; 87-94.
11. Bick RL - Disseminated intravascular coagulation: Objective criteria for clinical and laboratory diagnosis and assessment of therapeutic response. *Clin. Appl Thrombosis/Hemostasis* 1995; 1: 3-23.
12. Basu D, Gallus A, Hirsh J, Cade J - A prospective study of the value of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time. *N Engl J Med* 1972; 287: 324-31.
13. Hirsh J, Levine MN - Low molecular weight heparin. *Blood* 1992; 79: 1-17.
14. Leizorovicz A, Haugh MC, Clapuis FR et al - Low molecular weight heparin in prevention of perioperative thrombosis. *Br Med J* 1992; 305: 913-20.
15. Prandani P, Mannucci PM - Deep vein thrombosis of the lower limbs: Diagnosis and management. *Thromb Hemost* 1994; 7: 693-712.
16. Hirsh J - Heparin. *N Engl J Med* 1991; 324: 1565-74.
17. Blanco AN, Meschengieser S - Estandarizacion del control de la terapeutica con anticoagulantes orales. Calibracion de tromboplastinas. In: Kordich LC, Avalos JCS, Vidal HO, Guerra CCC - Manual de Hemostasia y Trombosis. 2nd ed. Grupo CLAHT, 1990; 155-61.
18. Biggs R, Deuson HVE - Standardization of the one-stage prothrombin time for the control of anticoagulant therapy. *Br Med J* 1967; 1: 94-8.
19. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Thirty-Four Report, WHO Technical Report Series 1984; 700: 18-25.
20. Guerra CCC, Rosenfeld LGM - Hemostasia e drogas que interferem sobre esta função - anticoagulantes. In: Maffei F - Doenças Vasculares Periféricas. São Paulo: Médice, 1986; 35-66.