

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
CURSO DE ENFERMAGEM

JORDÂNIA DE MELO MENEZES

Tromboprofilaxia em pacientes hospitalizados – uma revisão narrativa

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado em forma de artigo como requisito a formação no Bacharelado em Enfermagem no UniCEUB, sob orientação do Professor Eduardo Cyrino de Oliveira Filho.

BRASÍLIA

2018

Tromboprofilaxia em pacientes hospitalizados – uma revisão narrativa

Jordânia de Melo Menezes¹
Eduardo Cyrino de Oliveira Filho²

Resumo

De acordo com a Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular, a trombose venosa profunda (TVP), é evidenciada pelo desenvolvimento de trombos no interior das veias profundas. A TVP é o motivo mais frequente de óbitos intra-hospitalares em todo o mundo e, contraditoriamente, o mais evitável. Apesar dos protocolos de profilaxia dessa doença existirem a mais de uma década, ainda há uma limitação em seu uso, sendo utilizado em apenas 55% dos casos. Pelo menos 80% das pessoas que apresentam tromboembolismo venoso (TEV) possuem algum fator de risco identificável, podendo ter sido reconhecido antes do surgimento do problema para a realização da tromboprofilaxia. A estratificação de risco é fundamental para justificar os custos e reduzir as complicações trombóticas nos pacientes admitidos em ambiente hospitalar. A prevenção é a forma mais apropriada para conter o impacto que a doença acarreta aos pacientes hospitalizados.

Palavras-chave: Tromboprofilaxia; Tromboembolismo Venoso; Trombose Venosa Profunda.

Thromboprophylaxis in hospitalized patients - a narrative review

Abstract

According to the Brazilian Society of Angiology and Vascular Surgery, deep vein thrombosis (DVT) is evidenced by the development of thrombi within the deep veins. DVT is the most frequent cause of in-hospital deaths worldwide and, contradictorily, the most preventable. Although prophylaxis protocols have existed for more than a decade, there is still a limitation in its use, being used in only 55% of the cases. At least 80% of people with venous thromboembolism (VTE) have some identifiable risk factor and may have been recognized before the problem arises for thromboprophylaxis. Risk stratification is key to justifying costs and reducing thrombotic complications in patients admitted to the hospital. Prevention is the most appropriate way to contain the impact of the disease on hospitalized patients.

Keywords: Thromboprophylaxis; Venous Thromboembolism; Deep Vein Thrombosis.

¹ Acadêmica do curso de enfermagem do UniCEUB.

² Professor do curso de enfermagem do UniCEUB.

1. INTRODUÇÃO

De acordo com a Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vasculare (SBACV, 2015), a trombose venosa profunda (TVP), é evidenciada pelo desenvolvimento de trombos no interior das veias profundas, causando obstrução parcial ou total do lúmen do vaso sanguíneo.

O termo tromboembolismo venoso (TEV) abrange a TVP e a tromboembolia pulmonar (TEP), que por sua vez é considerada a consequência imediata da trombose. Essas enfermidades são frequentes em pacientes hospitalizados. Complicações tardias podem surgir em decorrência dessas afecções, como a hipertensão pulmonar crônica (HPC) e a insuficiência venosa crônica (IVC), também conhecida por síndrome pós-trombótica (SPT) (CARANDINA, 2015).

As doenças trombóticas podem se manifestar em diversos locais do sistema venoso (SV), todavia essas afecções são observadas com maior frequência em membros inferiores (MMII), proveniente da imobilização no leito por períodos prolongados, sendo a incidência desses eventos de 80% a 95% dos casos (RASSAM et al., 2009).

Essa enfermidade é grave e ocorre especialmente em decorrência de outras afecções clínicas ou cirúrgicas, porém essa condição também pode estar presente em pessoas previamente saudáveis (PITTA; GOMES, 2010).

A fisiopatologia da trombose é observada com base na tríade de Virchow, um médico polonês, que em 1856 elaborou a teoria de que essa doença era a consequência de pelo menos um de três fatores etiológicos, sendo lesão vascular endotelial, estase de fluxo sanguíneo e hipercoagulabilidade sanguínea. A lesão vascular, da mesma forma que a estase de fluxo sanguíneo, podem acarretar a agregação de plaquetas (trombócitos), estimulando, com isso, a cascata de coagulação, incluindo os componentes celulares e proteicos (PEREIRA et al., 2008).

A TVP é o motivo mais frequente de óbitos intra-hospitalares em todo o mundo e, contraditoriamente, o mais evitável. Nos Estados Unidos da América, no ano de 2010, a estimativa foi de 900.000 casos por ano de TEV e 1/3 desses casos progrediu para o óbito. Dentre os sobreviventes, 4% desenvolveram a HPC. Há uma estimativa de que 25% a 50% dos pacientes com TVP apresentarão a SPT, com a redução da sua qualidade de vida (QV) (OKUHARA et al., 2014).

O risco de tromboembolismo em pacientes internados é especialmente elevado, estimando-se que a cada 20 hospitalizados, cerca de um paciente sofrerá embolia pulmonar fatal, decorrente das características individuais dos pacientes, das comorbidades que levam à internação e das intervenções terapêuticas utilizadas. Portanto, é necessária a adequada profilaxia para o TEV (FRANÇA et al., 2011).

As evidências clínicas da trombose podem ser observadas através de dor no local afetado, edema do membro, sensação de peso, calor, vermelhidão, câimbra em panturrilha, dor muscular à palpação e dilatação das veias superficiais. Na maioria das vezes o problema ocorre nos MMII e pode ser assintomático, impossibilitando a identificação do problema pelo paciente ou profissional de saúde (TROMBETTA, 2011).

Apesar dos protocolos de profilaxia da trombose venosa existirem a mais de uma década, ainda há uma limitação em seu uso, sendo utilizado em apenas 55% dos casos. Desta maneira, um em cada seis episódios de tromboembolismo poderia ser evitado. Averiguações sobre a verdadeira situação de cada instituição hospitalar revelariam a real incidência da TVP, os perfis dos pacientes e a diferenciação dos grupos de alto risco e altíssimo risco, com a finalidade de adotar medidas profiláticas eficazes e a terapêutica correta contra essa importante doença, levando em consideração as melhores comprovações científicas (OKUHARA et al., 2014).

A não utilização da profilaxia ou a utilização errônea, seja pela dose errada ou tempo de administração incorreto, são motivos preocupantes para o surgimento do tromboembolismo venoso em pacientes de risco (FRANÇA et al., 2011).

Neste contexto, o objetivo desse trabalho foi apresentar a importância da trombopprofilaxia em pacientes hospitalizados.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa, que propõe verificar a importância da profilaxia do tromboembolismo venoso em pacientes clínicos hospitalizados.

Para a aquisição dos subsídios necessários à edificação do estudo em questão, foram utilizados artigos de periódicos científicos e produções oficiais, adquiridas após a implementação de levantamento bibliográfico eletrônico na base de dados informatizada nacional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando os descritores Tromboembolismo

venoso, Pacientes clínicos, Tromboprofilaxia, Profilaxia de TEV, além dos filtros texto completo: disponível; assunto principal: trombose venosa, anticoagulantes, tromboembolia e tromboembolia venosa; idiomas: português e inglês; ano de publicação: 2008 a 2017; tipo de documento: artigo, tese e monografia.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. Fatores de risco para o surgimento das doenças trombóticas

Um grande número de fatores de risco para TEV foi identificado nas últimas décadas, como mostra o quadro 1. O reconhecimento desses fatores de risco é de grande importância para a prevenção da doença, que por sua vez, é mais fácil e de menor custo do que o diagnóstico e tratamento do problema (TERRA-FILHO et al., 2010).

A TVP pode apresentar fatores de risco não-evitáveis, como por exemplo a idade, história pregressa do problema e enfermidades coexistentes. Por outro lado, existem também os fatores de risco passíveis de prevenção como a imobilização prolongada no leito e os hábitos de vida (FRANÇA et al., 2011).

Segundo Terra-Filho et al. (2010), 80% dos indivíduos que apresentam TEV possuem algum fator de risco identificável, podendo ter sido reconhecido antes do surgimento da doença para a realização da tromboprofilaxia. Já de acordo com Gould et al. (2012), pacientes com histórico de internação com duração maior que 2 dias possuem o risco para doenças trombóticas aumentado em até 10 vezes quando comparados a outros pacientes.

Essa enfermidade possui fatores diversos, resultando da interação do estilo de vida, causas genéticas e ambientais. O risco de tromboembolismo aumenta gradativamente com a idade e apresenta uma incidência anual de 1/10.000 para pessoas com menos de 40 anos de idade; 1/1.000 entre pessoas de 60 – 69 anos e 1/100 em idosos com mais de 80 anos (HEIT, 2015).

Essa alta incidência demonstrada com o passar dos anos pode ser explicada pelo aumento das doenças associadas, a diminuição do tônus muscular, maior imobilidade, menor resistência do endotélio vascular, deterioração das válvulas venosas, levando à dilatação dos vasos e rebaixamento do fluxo sanguíneo. Sendo assim, o envelhecimento populacional

juntamente com o risco para TEV tornam-se cada vez mais importantes para a saúde pública (BASTOS et al., 2011).

Quadro 1: Fatores de risco para TEV:

Idade	Anestesia geral	Cirurgias
Antecedentes de TEV	Paralisias	Uso de cateteres centrais
Infecções	Infarto agudo do miocárdio	Gravidez e puerpério
Obesidade	Acidente vascular encefálico	Imobilização prolongada
Lesões traumáticas	Síndrome nefrótica	Uso de anticoncepcionais
Presença de varizes	Quimioterapia	Neoplasias
Trombofilia	Insuficiência arterial	Fluxo sanguíneo reduzido
Doença respiratória grave	Doença inflamatória intestinal	Hemoconcentração aumentada

Fonte: Adaptado de Pitta e Gomes (2010) e Trombetta (2011).

A maior parte dos pacientes internados apresenta pelo menos um fator de risco para os eventos tromboembólicos. Já cerca de 40% dos hospitalizados possuem três ou mais fatores de riscos para a doença. Apesar da tromboembolia venosa está associada frequentemente aos traumas e procedimentos cirúrgicos, a maior incidência é em pacientes clínicos, sendo que de 50% a 70% dos casos são sintomáticos (FUZINATTO et al., 2011). A identificação dos fatores de risco para a TVP e suas complicações é o ponto inicial para estabelecer uma adequada profilaxia (PITTA; GOMES, 2010).

3.2. Estratificação de risco para trombose

A estratificação de risco é fundamental para justificar os custos e reduzir as complicações trombóticas nos pacientes admitidos em ambiente hospitalar (PAIVA et al., 2013). O método de reconhecimento inicial do paciente com riscos para TEV baseia-se na identificação desses riscos, bem como a idade, comorbidades pré-existentes e o grau de mobilidade que a pessoa apresenta. Dessa forma, muitos hospitais desenvolvem protocolos que facilitam a estratificação dos fatores de risco, favorecendo o uso de medidas profiláticas adequadas para a prevenção de algum evento trombótico (NACIF; GAZONI; LOPES, 2009).

A utilização de recursos que ajudam na investigação dos riscos de trombose nos pacientes está relacionada a uma avaliação cautelosa e de qualidade, reduzindo as chances de subutilização da tromboprofilaxia (KHANNA et al., 2012). Dessa maneira, todos os pacientes

internados necessitam de uma avaliação que indique o risco de desenvolver a TVP e a partir disso receber os métodos profiláticos indicados para o seu caso (PEREIRA et al., 2008).

A classificação é feita de acordo com os fatores de risco, sendo baixo risco para qualquer doente, pacientes cirúrgicos com menos de 40 anos de idade e com duração menor que 30 minutos; classificação moderada de risco para acamados por doenças clínicas e com idade superior a 65 anos, cirurgia maior em pacientes com idade entre 40 e 60 anos e em pessoas com idade menor de 40 anos com uso de estrógeno; e é classificado como de alto risco os pacientes com doenças associadas à TVP, com lesão medular, internados em UTI, cirurgia geral em pessoas maiores de 60 anos, cirurgias ortopédicas, amputação de membros, cirurgias neoplásicas e traumas múltiplos (SBACV, 2015).

No quadro 2, observa-se um modelo de estratificação de risco usado para identificar pacientes com potencial para doenças tromboembólicas.

Quadro 2 – Estratificação dos fatores de risco para trombose

FATORES DE RISCO	ESCORE
Câncer em atividade	3
História Prévia de TEV (excluindo trombose venosa superficial)	3
Mobilidade reduzida	3
Trombofilia conhecida	3
Idade > 75 anos	3
Trauma ou cirurgia recente (último mês)	2
Insuficiência cardíaca e/ou respiratória	1
Infecções e/ou doenças reumáticas	1
Infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular encefálico	1
Obesidade (IMC \geq 30)	1
Terapia hormonal atual	1
Baixo risco: 0-1 ponto; Moderado risco: 2-3 pontos; Alto risco: >4 pontos	

Fonte: Adaptado de Garcia (2013).

As profilaxias medicamentosas e mecânicas são indicadas para os pacientes que se enquadram nos escores de risco moderado e alto. Dessa maneira, esse método favorece o uso correto da profilaxia pelos profissionais de saúde (CASTELLUCCI et al., 2014).

3.3. Profilaxia do tromboembolismo venoso

A conduta profilática já é considerada uma ação antiga, contudo nos dias atuais ainda não se executa a medida correta de profilaxia no tratamento dos pacientes imobilizados, justificando o crescente índice de mortalidade no âmbito hospitalar (BASTOS et al., 2011).

Por outro lado, o uso da profilaxia medicamentosa é maior entre pacientes clínicos, quando comparados aos cirúrgicos, podendo ocorrer principalmente pela preocupação dos profissionais de saúde com o risco de hemorragias (CARNEIRO et al., 2010).

Convém ressaltar que a trombopprofilaxia deve ser mantida por um período de 6 a 14 dias e não deve ser negligenciada para pacientes com capacidade de deambulação, sendo necessária a utilização da profilaxia conforme sua classificação de risco. Os pacientes classificados com baixo risco para TEV não precisam da profilaxia medicamentosa, sendo a deambulação precoce a única indicação profilática, todavia, faz-se necessária a reavaliação a cada dois dias (ROCHA et al., 2009a; ROCHA et al., 2009b; ROCHA et al., 2009c).

Pacientes de moderado ou alto risco, que apresentam contraindicações ao uso da profilaxia medicamentosa, podem se beneficiar dos métodos mecânicos. Caso esses recursos não estejam presentes na unidade hospitalar, algumas medidas simples podem ser tomadas como a elevação dos MMII, que é considerada útil na profilaxia do TEV além de não gerar gastos ao sistema de saúde (CARDOSO; SCHAKOFSKI; BERSANI-AMADO, 2014). O uso corriqueiro da profilaxia medicamentosa está associado à maiores gastos ao serviço hospitalar (OKUHARA et al., 2014).

Os fármacos anticoagulantes podem apresentar riscos para hemorragias, que irão depender da intensidade que é realizado o tratamento, do uso combinado com outras drogas anticoagulantes, de drogas trombolíticas ou antiplaquetárias, além das características do paciente e suas comorbidades (SBACV, 2015).

A profilaxia da trombose deve ser indicada para pacientes hospitalizados, clínicos agudos, maiores de 40 anos, com mobilidade prejudicada e ao menos um fator de risco a mais para as doenças tromboembólicas. Pacientes com faixa etária menor que 40 anos podem se beneficiar da profilaxia caso existam fatores de risco importantes (ROCHA et al., 2009a).

3.3.1. Tromboprofilaxia medicamentosa: Heparinas

A tromboprofilaxia medicamentosa é realizada a partir de medicamentos anticoagulantes. Esses fármacos são pertencentes de uma classe terapêutica utilizada na prevenção ou no tratamento das doenças tromboembólicas e sua principal função é a inibição de coágulos anormais, chamados de trombos (CARAMONA et al., 2011).

A heparina é um dos mais antigos anticoagulantes existentes, sendo bastante utilizada clinicamente e sua principal função é inibir a coagulação sanguínea (WARDROP; KEELING, 2008). Sua utilização requer maior atenção, pois uma dose excessiva desse medicamento pode causar o aparecimento de hematomas (PENHA et al., 2009). Na atualidade, existe uma grande variedade de heparinas e são recomendadas para iniciar o tratamento dos eventos trombóticos, pois possuem um rápido início de ação (PERES, 2015).

Esse fármaco pode ser administrado pelas vias endovenosa (EV) ou subcutânea (SC), pois não é absorvido pela mucosa gastrointestinal. Quando administrado endovenosamente, seu efeito ocorre de maneira imediata e pela via SC seu início de ação é lento e a sua biodisponibilidade defasada. Por conta disso, surgiram as heparinas de baixo peso molecular (HBPM), que são as heparinas submetidas a um processo de despolarização química ou enzimática. As HBPM são administradas por via SC e possuem as vantagens de uma meia-vida superior e absorção mais uniforme. Dessa forma, os tipos mais comuns são HBPM e heparina não fracionada (HNF) (BRUNTON et al., 2011).

As HBPM podem ser administradas de uma a duas vezes ao dia, de acordo com a necessidade do paciente. Esse subtipo não apresenta a necessidade de monitorização laboratorial e não necessita da suspensão com um grande período de antecedência em caso de procedimentos invasivos. Contudo, pessoas com função renal ou hepática comprometida devem realizar o controle laboratorial das suas funções orgânicas, pois doentes hepáticos podem apresentar um tempo de meia-vida do fármaco elevado, enquanto doentes renais podem ter agravamento do quadro clínico (PERES, 2015).

As reações adversas mais são hemorragia, osteoporose, queda de cabelo e a trombocitopenia induzida por heparina (TIH). Essas reações são mais corriqueiras em mulheres, obesos e em indivíduos em tratamento anticoagulante prolongado. Outro efeito adverso vem sendo observado com a administração SC prolongada de HBPM, a

hipersensibilidade retardada. Essa reação é pouco comum, porém vem se mostrando crescente nos serviços de saúde (BRINCA et al., 2012).

A ação dessa medicação pode ser revertida com o uso de um antídoto chamado protamina, sendo 1 ml de protamina suficiente para neutralizar cerca de 1400 UI de HNF ou 1000 UI de HBPM (PERES, 2015).

Baer et al. (2012), afirmam que grande parte dos serviços hospitalares utiliza a HBPM na realização da tromboprolifaxia, pois ela apresenta uma posologia cômoda e não tem a necessidade de controle da coagulação, além disso, possui baixo risco para plaquetopenia autoimune ao ser comparada com a HNF. A prevenção do TEV deve ser administrada por um período de 6 a 14 dias ou enquanto houver risco. Porém existem contraindicações para o uso dos anticoagulantes, como: coagulopatias (como a plaquetopenia ou RNI > 1,5), sangramento em atividade, hipertensão arterial sistêmica não-controlada (> 180 x 110 mmHg), úlcera gástrica, alergia à heparina ou plaquetopenia em decorrência da medicação, insuficiência renal, cirurgia de crânio ou ocular há menos de 2 semanas, coleta de líquido em menos de 24 horas.

3.3.2. Tromboprolifaxia medicamentosa: Anticoagulantes orais

Por muitas décadas os anticoagulantes da classe dos Antagonistas da Vitamina K (AVK) eram os únicos disponíveis para administração via oral (GRILLO; MIRANDA, 2014). O mecanismo de ação desses fármacos difere da heparina, pois agem barrando a nível hepático, os fatores da coagulação dependentes da vitamina em questão. A Varfarina é a medicação mais conhecida e utilizada desta classe terapêutica, seguida do Acenocumarol (CARAMONA et al., 2011).

Contudo, essa classe medicamentosa apresentou muitas dificuldades de uso, como por exemplo, complicações relacionadas à farmacocinética e à farmacodinâmica imprevisíveis (GRILLO; MIRANDA, 2014). A varfarina é um medicamento com janela terapêutica estreita e mostra grande variabilidade em relação à dose-resposta entre pessoas, apresenta também grandes interações com outras medicações e alguns alimentos. Essas interações podem provocar um efeito anticoagulante elevado ou diminuído, aumentando os riscos do indivíduo apresentar um evento tromboembólico ou um sangramento inesperado (LIMA, 2008).

A dose da varfarina deve ser ajustada tendo como base o tempo de protrombina (TAP ou TP). O TAP indica o tempo percorrido até que o processo de coagulação do sangue se

conclua. Já o RNI (índice de normatização internacional) é a maneira como o TAP se expressa de forma padronizada, garantindo que os diversos laboratórios no mundo apresentem um valor confiável, podendo ser comparados. Assim, o TAP e RNI altos indicam um tempo maior para o processo de coagulação sanguínea, da mesma forma que o RNI baixo indica maiores riscos para a trombose (INGOH, 2017).

Diante das dificuldades apresentadas na utilização dos AVK, surgiram os novos anticoagulantes orais (NACO) que são igualmente eficazes, porém demonstram maior facilidade de uso e melhor perfil de segurança. (GRILLO; MIRANDA, 2014). A segurança no uso dos NACO já foi comprovada por diversos estudos que afirmam não necessitarem da monitorização laboratorial regular, podendo esta característica ser vista como uma de suas vantagens quando comparados aos AVK (PERES, 2015). Os mais conhecidos são o Apixabano, o Rivaroxabano e o Dabigatran. Os dois primeiros fármacos agem na cascata de coagulação inibindo diretamente o fator Xa, enquanto o Dabigatran age como inibidor direto da trombina (GALANIS et al., 2011).

Um estudo realizado pelo Infarmed confirmou que os NACO ainda são considerados como tratamento alternativo, sendo mais caros financeiramente em relação à Varfarina, o que explica bem a baixa taxa de adesão desses medicamentos. Por outro lado, os NACO possuem a vantagem de ter uma vida plasmática mais curta do que os AVK, possibilitando aos pacientes que se submeterão a procedimentos cirúrgicos a segurança do tratamento e o baixo risco hemorrágico. Esses medicamentos ainda não possuem até o momento um antídoto para seus efeitos hemodinâmicos, sendo essa área ainda pouco pesquisada (PERES, 2015).

Uma molécula chamada PER977 foi desenvolvida pela indústria farmacêutica americana e está em pesquisa para ser um novo antídoto contra os efeitos dos anticoagulantes disponíveis no mercado. Estudos mostraram ela foi capaz de reverter os efeitos terapêuticos de um subtipo de NACO, da HNF e da HBPM. Caso sejam comprovadas a segurança e a eficácia dessa molécula nos seres humanos será disponibilizada ao uso clínico, sendo mais um marco para a medicina (NEJM, 2014).

3.3.3. Tromboprofilaxia mecânica

A profilaxia mecânica é a opção mais segura, especialmente em pacientes com alguma restrição à profilaxia medicamentosa, sendo realizada por pelo menos 2 dias, necessitando da

reavaliação após esse período (BAER et al., 2012). A elevação dos membros inferiores (MMII) é considerada uma medida profilática simples e de baixo custo, que juntamente com a força gravitacional é capaz de promover o retorno venoso pela drenagem dos líquidos retidos nos MMII de forma passiva (BARBOSA, 2011).

A deambulação precoce é um método profilático primário, de cunho preventivo, uma vez que diminui as chances de estase venosa (PENHA et al., 2009). Essa prática revela-se segura e efetiva na rotina dos pacientes em prevenção ou tratamento da TVP, quando comparados aos restritos ao leito. A sua eficácia acontece em decorrência da mobilização articular que estimula a bomba muscular da panturrilha, que ao ser contraída favorece o aumento do fluxo sanguíneo (BAER et al., 2012).

Um método mecânico de profilaxia bastante utilizado é a meia elástica de compressão graduada (MECG), entre 30 e 40 mmHg, que orienta o retorno venoso, diminuindo possíveis edemas nos MMII. Esse método também é utilizado na prevenção da síndrome pós-trombótica em pacientes já acometidos pela doença (BARBOSA, 2011).

Outra opção é a compressão pneumática intermitente (CPI) que aumenta o fluxo sanguíneo nas veias profundas dos MMII (BAER et al., 2012). Esses métodos concentram-se na diminuição da estase venosa e da estagnação sanguínea, por meio da compressão externa que exercem nas pernas. A profilaxia mecânica possui a vantagem de não se associar ao risco de hemorragias e pode ser indicada como uma alternativa ou em conjunto com os métodos farmacológicos (BANG et al., 2014).

Faixas compressivas e botas elásticas surgem na literatura com pouca frequência, porém apresentam boa eficácia demonstrando uma colaboração efetiva quando associadas à profilaxia medicamentosa (TROMBETTA, 2011).

Apesar dos benefícios avaliados, os métodos mecânicos podem apresentar dificuldade na instalação ou na manutenção, pois limitam a movimentação do paciente. Algumas contraindicações são impostas à profilaxia mecânica, como: infecção de MMII, insuficiência cardíaca grave, insuficiência arterial periférica e fraturas expostas (SANTOS; GARDENGHI; JÚNIOR, 2017).

Todas as opções de profilaxia mecânica têm comprovação da sua eficácia, por outro lado, poucos estudos são realizados para avaliar esses métodos profiláticos. Em relação aos métodos farmacológicos, a profilaxia mecânica mostra-se menos eficaz (NACIF; GAZONI; LOPES, 2009).

3.3.4. A tromboprofilaxia de acordo com a classificação de risco do paciente

Diogo-Filho et al. (2009) e Fuzinatto et al. (2011) afirmam que pacientes classificados com baixo risco para o surgimento do TEV devem realizar cuidados básicos como a deambulação precoce e movimentos ativos ou passivos no leito, como mostra o quadro 3.

Para pacientes apresentando risco moderado para o TEV é recomendado o uso de HNF subcutânea em doses baixas, sendo a dosagem de 5000 UI a cada 12 horas, ou ainda a HBPM subcutânea uma vez ao dia (enoxaparina 20 mg), podendo estar associado ou não ao uso da profilaxia mecânica. Já indivíduos com alto risco para TEV, a profilaxia deve ser realizada com o HNF em baixa dose (5000 UI a cada 8 horas) ou HBPM subcutânea uma vez ao dia (enoxaparina 40 mg), associada ou não ao uso da profilaxia mecânica (FUZINATTO et al., 2011).

Quadro 3: Tromboprofilaxia de acordo com a estratificação de risco

RISCO BAIXO	Deambulação precoce e movimentos passivos e ativos no leito
RISCO MODERADO	HNF 5000 UI de 12/12 horas ou HBPM 1x dia (enoxaparina 20 mg) e/ou métodos de profilaxia mecânica
RISCO ALTO	HNF 5000 UI de 8/8 horas ou HBPM 1x dia (enoxaparina 40 mg) e/ou métodos de profilaxia mecânica

Fonte: Fuzinatto et al. (2011).

3.5. Importância da profilaxia

A tromboprofilaxia é de fundamental importância para que não haja piora no quadro clínico do paciente durante a sua estadia no âmbito hospitalar, prevenindo o surgimento da doença ou reduzindo as complicações decorrentes dela, sendo essa a forma mais apropriada para conter o impacto que a doença acarreta. A aplicação correta da profilaxia é fundamental para o sucesso do tratamento (PITTA; GOMES, 2010).

Por ser a causa mais frequente de óbitos intra-hospitalares, a prática preventiva demonstra grande relevância, pois evita a alta incidência de mortalidade e morbidade decorrentes dessa afecção (OKUHARA et al., 2014).

A TVP na maioria das vezes acontece silenciosamente impedindo o seu reconhecimento e tratamento, sendo a causa principal para a embolia pulmonar (EP), que pode surgir como o primeiro sinal clínico identificável (SANTOS; GARDENGHI; JÚNIOR, 2017). Porém, pequena parte das EP é suspeitada antes da morte (NACIF; GAZONI; LOPES, 2009).

Quando observado em longo prazo, a TVP é responsável pelo surgimento da síndrome pós-trombótica (SPT), também chamada de insuficiência venosa crônica (IVC). A SPT é responsável pela diminuição significativa da QV do indivíduo, levando a implicações socioeconômicas e familiares importantes. Em face dessa realidade, a prevenção tem grande importância, pois a EP apresenta alta taxa de mortalidade, com óbitos de aproximadamente 5% a 15% dos pacientes não tratados. Enquanto que a SPT ocorre em 20% a 40% dos pacientes com TEV, sendo classificada como grave em aproximadamente 10%. (MAIA et al, 2014).

Diante da TVP, a profilaxia é importante para diminuir as complicações ante aos fatores de risco apresentados antes, durante e após o tratamento. Quando se trata de pacientes acamados, as medidas profiláticas são indispensáveis para inibir os riscos de desenvolvimento da enfermidade (CASTILHO et al., 2010)

Já em relação às despesas financeiras, o TEV pode gerar custos elevados, pois o tratamento engloba medicações, exames complementares e internação hospitalar estendida. Ainda nessa temática, é possível observar que gastos maiores podem ocorrer no reparo de danos causados pela embolia pulmonar e pela síndrome pós-trombótica. Nota-se então, que a prevenção da doença é mais vantajosa para o sistema de saúde (PRADO; MENDES, 2015).

De acordo com agências responsáveis por promover a qualidade e a segurança em saúde, a utilização de forma adequada da profilaxia trombótica é encarada como um indicador de qualidade da assistência hospitalar. A agência *The Joint Comission International* (JCI) aconselha que as instituições de saúde desenvolvam protocolos clínicos para a avaliação dos riscos tromboembólicos e que todos os pacientes internados sejam examinados em relação à necessidade de profilaxia para o TEV (CBA, 2014).

3.6. O papel do enfermeiro na prevenção do TEV

De acordo com Pitta e Gomes (2010), as condutas profiláticas do TEV são conduzidas pela equipe de enfermagem, com medidas físicas e medicamentosas.

Os pacientes hospitalizados com risco de tromboembolismo venoso (TEV) devem ser alvos da assistência diferenciada da equipe de enfermagem, porém não apenas pelo alto risco, mas também pelas variáveis que influenciam diretamente na decisão pelo tipo de profilaxia (GUSMÃO; SILVA; AZEVEDO, 2014).

O enfermeiro desempenha um papel importante em relação à evolução clínica do paciente, podendo este apresentar melhoras significativas. Desta maneira, é fundamental a atenção para possíveis sinais de sangramento em decorrência do uso de anticoagulantes, para o processo de reabilitação com o incentivo aos movimentos passivos e ativos no leito e também para a deambulação precoce (BARBOSA, 2011).

O enfermeiro deve realizar a anamnese e o exame físico do paciente, para que através dos resultados colhidos sejam traçadas metas adequadas e seguras para evitar ou diminuir os riscos para a doença e suas complicações, levando em consideração os benefícios e malefícios dos métodos profiláticos de escolha. O exame físico deve ser cuidadoso em casos de queixas de dor e naqueles acamados de alto risco. Diante do exame clínico, é possível observar sinais específicos, porém a doença pode não apresentar sintomas dificultando a sua identificação (ROMERO, 2008).

Para uma profilaxia adequada de TEV, o enfermeiro deve reconhecer e estratificar os riscos do paciente, além de adotar medidas como o incentivo da deambulação precoce. Essa medida auxiliará na redução da estase venosa e no aumento do fluxo de sangue. Na prática clínica, essas medidas devem ser aplicadas a todos os pacientes internados (BANG et al., 2014).

De acordo com Santana e Santos (2011), é importante o enfermeiro realizar intervenções de enfermagem baseadas nos diagnósticos do NANDA (North American Nursing Diagnosis Association), que possibilita a relação entre as causas e os efeitos do problema apresentado pelo paciente. A partir dos diagnósticos também é possível estabelecer metas, condutas e a avaliação da assistência prestada pela equipe.

Outra função direcionada à equipe de enfermagem é o acompanhamento do uso de fármacos anticoagulantes, imprescindível para o sucesso da profilaxia, além dos cuidados com a pele e atenção voltada para possíveis sangramentos (LIMA; MARCUCI, 2011).

Alguns cuidados devem ser tomados na administração dos medicamentos profiláticos, como informar o paciente sobre a ação desejada da droga, os efeitos colaterais mais comuns, incentivar o tratamento farmacológico de acordo com as recomendações recebidas e não interromper o uso sem a autorização médica. Além disso, é importante investigar se o paciente faz uso de outras drogas anticoagulantes, anti-inflamatórios não-esteroidais e possíveis interações medicamentosas. Recomenda-se também o uso de escova dental macia e atividades com baixo risco para lesões durante o tratamento (VIANA; SILVA, 2012).

É de fundamental importância os profissionais entenderem como funcionam os métodos de profilaxia mecânica, que são essenciais para a prevenção da doença, em conjunto com os fármacos profiláticos, possibilitando uma melhor assistência e maior QV ao paciente, sobretudo para os que apresentam contraindicações ao uso de anticoagulantes e que só poderão fazer uso da prevenção mecânica (MACHADO; LEITE; PITTA, 2008).

Após a alta hospitalar, o enfermeiro deve orientar o paciente e seus familiares sobre a importância de evitar lesões na pele, seja através de calçados desconfortáveis ou de atividades de risco, pois podem causar sangramentos indesejáveis. É importante também orientar sobre a notificação de possíveis eventos como epistaxe, melena, hematêmese, equimoses, hematúria e hemorragias (LIMA; MARCUCI, 2011).

Em suma, a assistência de qualidade requer o preparo da equipe multiprofissional para conhecer todas as vertentes relacionadas aos riscos e benefícios da tromboprofilaxia, e também sobre os prejuízos do TEV. A enfermagem tem um papel essencial na assistência ao paciente crítico, pois é a área de atuação fundamentada na arte do cuidar de maneira integral, priorizando sempre a promoção da saúde, a prevenção e o restabelecimento da saúde do paciente, reduzindo sempre as consequências do problema (GUSMÃO; SILVA; AZEVEDO, 2014).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tromboembolismo venoso é motivo de graves consequências à saúde das pessoas afetadas, que levam a um rebaixamento da sua QV. Essa doença acomete principalmente

pacientes internados, pois frequentemente são restritos ao leito, com redução da deambulação e da movimentação dos membros, além das comorbidades responsáveis pela internação. Todavia, pessoas previamente hípidas podem ser alvos de eventos trombóticos, decorridos de outros fatores de risco como a idade e hábitos de vida.

O TEV demonstra alta taxa de comorbidade e mortalidade hospitalar, porém em contrapartida, é considerado o fator mais evitável de óbitos intra-hospitalares. Esses óbitos podem ser prevenidos com a identificação e estratificação dos fatores de risco, além da correta profilaxia, proporcionando bem-estar ao paciente e menores custos ao serviço hospitalar quando comparados aos gastos causados pelo diagnóstico e tratamento da doença.

Muitas vezes assintomática, a doença impede um diagnóstico rápido e fidedigno, sendo esse o principal motivo para a realização da adequada tromboprofilaxia. Logo, é indiscutível que essa é a melhor e mais viável alternativa para barrar os efeitos deletérios da doença, diminuindo os custos decorrentes de exames laboratoriais e de imagem, necessários para a conclusão diagnóstica, além dos custos dispendiosos com a indisponibilidade de leitos hospitalares.

Dado o exposto, essa doença é encarada como um grave problema de saúde pública, pois gera consequências irreversíveis à saúde do indivíduo e acarreta custos onerosos aos sistemas público e privado de saúde.

Tendo em vista que a equipe de enfermagem é a classe profissional com maior tempo em contato com os pacientes, ela torna-se fundamental na identificação dos fatores de risco, na sua estratificação, na execução da tromboprofilaxia e nas orientações dadas aos pacientes e familiares sobre a importância de aceitação do tratamento proposto.

É notável que a incidência de TEV em conjunto com o envelhecimento populacional requer maior atenção das entidades públicas, uma vez que o aumento da expectativa de vida trás consigo comorbidades e alterações orgânicas importantes para o surgimento dessa doença.

Apesar de existirem diretrizes e protocolos profiláticos, essa medida preventiva ainda é subutilizada pelo conhecimento reduzido dos profissionais ou pelo medo de sangramentos indesejados. Portanto, é imprescindível que haja uma maior conscientização dos profissionais de saúde em relação aos riscos e à adequada prevenção do tromboembolismo venoso, por meio de treinamentos e estratégias educacionais com o intuito de despertá-los para os problemas causados pela doença. A implementação de programas institucionais de educação

sobre o tema também é uma opção para potencializar a prevenção nos pacientes hospitalizados. Juntamente a isso, o estímulo à adesão de melhores hábitos de vida pelos pacientes e população em geral pode surtir ótimo efeito na redução dos fatores de risco individuais.

5. REFERENCIAS

BAER, C. et al. Avaliação da profilaxia medicamentosa do tromboembolismo venoso. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, v.10, n.5, p.372-376, set. out. 2012.

BANG, S. M. et al. Prevention of venous thromboembolism: korean society of thrombosis and hemostasis evidence-based clinical practice guidelines. **Journal of Korean Medical Science**, Seoul, v.29, n.2, p.164-171, fev. 2014.

BARBOSA, G. M. **Intervenção Fisioterapêutica na Profilaxia da Trombose Venosa Profunda**. 2011. 15f. Dissertação (Mestrado) apresentada à Sociedade Brasileira de Terapia Intensiva, Maceió/AL, 2011.

BASTOS, M. et al. Tromboprofilaxia: recomendações médicas e programas hospitalares. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v.5, n.1, p.88-99, out. 2011.

BRINCA, A. et al. Hipersensibilidade retardada à heparina de baixo peso molecular - Que alternativa à anticoagulação? **Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia**, Lisboa, v. 70, n. 1, p. 117-122, jan. mar. 2012.

BRUNTON, L. et al. Section XI: Drugs acting on the blood and blood-forming organs. In: HILAL-DANDAN, R.; BRUNTON, L. **Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics**. 12a Edição. New York: McGraw-Hill, 2011.

CARAMONA, M. et al. **Sangue. Prontuário Terapêutico**. 2011. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19526pt/s19526pt.pdf>. Acesso em: 05 jun. 2018.

CARANDINA, R. F. **Revisão sistemática e metanálise do perfil de risco e profilaxia de tromboembolismo venoso no Brasil e no mundo**. 2015. 53f. Dissertação (Mestrado) apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, 2015.

CARDOSO, G. S.; SCHAKOFSKI, T. D.; BERSANI-AMADO, L. E. Profilaxia da trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar: uma revisão bibliográfica. **Brazilian Journal of Sugery and Clinical Research**, Maringá, v. 5, n. 2, p. 27-30, fev. 2014.

CARNEIRO, J. L. A. et al. Avaliação da Profilaxia do Tromboembolismo Venoso em Hospital de Grande Porte. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, Rio de Janeiro, v.37, n.3, p.204-210, mai. jun. 2010.

CASTELLUCCI, L. A. et al. Major bleeding during secondary prevention of venous thromboembolism in patients who have completed anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. **Journal of thrombosis and haemostasis**, Oxford, v.12, n.3, p.344-348, mar. 2014.

CASTILHO, D. G. et al. Fatores de risco adquiridos e profilaxia da trombose venosa profunda em Unidade de Terapia Intensiva. **Arquivos de Ciências da Saúde**, São Paulo, v.17, n.4, p.169-173, out. dez. 2010.

CBA (Consórcio Brasileiro de Acreditação). **Padrões de acreditação da Joint Commission Internation para hospitais**. Rio de Janeiro: CBA, 2014.

DIOGO-FILHO, A. et al. Estudo de Vigilância Epidemiológica da Profilaxia do Tromboembolismo Venoso em Especialidades Cirúrgicas de um Hospital Universitário de

Nível Terciário. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v.46, n.1, p.9-14, jan. mar. 2009.

FRANÇA, A. et al. Avaliação do risco de tromboembolismo venoso: racional, objetivos e metodologia: estudo ARTE. **Acta Médica Portuguesa**, Lisboa, v.24, n.2, p.575-582, dez. 2011.

FUZINATTO, F. et al. Profilaxia para Tromboembolia Venosa em um Hospital Geral. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v.37, n.2, p.160-167, mar. abr. 2011.

GALANIS, T. et al. New oral anticoagulants. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, Amsterdã, v. 31, n. 3, p. 310 – 320, apr. 2011.

GARCIA, G. F. **Prevenção da Tromboembolia Venosa**. 2013. Disponível em: http://www.fhemig.mg.gov.br/index.php/docman/Protocolos_Clinicos-1/202-045-prevencao-da-tromboembolia-venosa-intranet-07082014/file. Acesso em: 04 jun. 2018.

GOULD, M. K. et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. **CHEST Journal**, Glenview, v.141, n.2, p.227-277, feb. 2012.

GRILLO, T. A.; MIRANDA, R. C. Os novos anticoagulantes orais na prática clínica. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 24, Suppl. 8, p. 87-95, dez. 2014.

GUSMÃO, G. L.; SILVA, L. X.; AZEVEDO, A. S. Assistência de enfermagem no tratamento da trombose venosa profunda em pacientes críticos. **Perspectivas Online: Biologia e Saúde**, Campos dos Goytacazes, v.15, n.4, p.50-60, dez. 2014.

HEIT, J. A. Epidemiology of venous thromboembolism. **Nature Reviews Cardiology**, London, v. 12, n. 8, p. 464-474, aug. 2015.

INGOH (Instituto Goiano de Oncologia e Hematologia). **Anticoagulantes orais – orientações de segurança.** 2017. Disponível em: <https://ingoh.com.br/dicas-de-saude/anticoagulantes-orais-orientacoes-de-seguranca/>. Acesso em: 28 maio 2018.

KHANNA, R. et al. Unintended consequences of a standard admission order set on venous thromboembolism prophylaxis and patient outcomes. **Journal of general internal medicine**, New Jersey, v.27, n.3, p. 318-324, mar. 2012.

LEE, J. et al. Prevention of venous thromboembolism in medical intensive care unit: a multicenter observational study in Korea. **Journal Korean Medical Sciences**, Korea, v.29, n.11, p.1572-1576, nov. 2014.

LIMA, N. Varfarina: uma revisão baseada na evidência das interações alimentares e medicamentosas. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, Lisboa, v. 24, n. 4, p. 475-482, jul. 2008.

LIMA, P. R.; MARCUCI, R. M. B. Cuidados de enfermagem para pacientes em uso de terapia anticoagulante oral. **Revista de enfermagem UNISA**, Santo Amaro, v. 12, n. 2, p. 107-111, jul. dez. 2011.

MACHADO, N. L. B.; LEITE, T. L.; PITTA, G.B.B. Frequência da profilaxia mecânica para trombose venosa profunda em pacientes internados em uma unidade de emergência de Maceió. **Jornal Vascular Brasileiro**, Porto Alegre, v.7, n.4, p. 333-340, dez. 2008.

MAIA, M. et al. Síndrome pós-trombótica e qualidade de vida em doentes com trombose venosa ílio-femoral. **Sociedade Portuguesa de Angiologia e Cirurgia Vascular**, Lisboa, v. 10, n. 4, p. 173-179, dez. 2014.

NACIF, S. A. P.; GAZONI, F. M.; LOPES, R. D. Profilaxia de tromboembolismo venoso em pacientes clínicos: como e quando? **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, v.7, p. 331-338, out. 2009.

NEJM (The New England Journal of Medicine). **Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban.** 2014. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc1411800>. Acesso em: 28 maio 2018.

OKUHARA, A. et al. Incidência de trombose venosa profunda e qualidade da profilaxia para tromboembolismo venoso. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, Rio de Janeiro, v.41, n.1, p.2-6, jan. fev. 2014.

PAIVA, R. A. et al. Protocolo de prevenção de tromboembolismo venoso no Instituto Ivo Pintanguy: eficácia e segurança em 1351 pacientes. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, São Paulo, v. 28, n. 1, p. 3-9, mar. 2013.

PENHA, G. S. et al. Mobilização precoce na fase aguda da trombose venosa profunda de membros inferiores. **Jornal Vascular Brasileiro**, Porto Alegre, v. 8, n.1, p.77-85, mar. 2009.

PEREIRA, C. A. et al. Profilaxia da trombose venosa profunda: aplicação prática e conhecimento teórico em um hospital geral. **Jornal Vascular Brasileiro**, Porto Alegre, v.7, n.1, p.18-27, mar. 2008.

PERES, D. S. L. **Anticoagulantes orais velho versus novo.** 2015. 81 f. Dissertação (Mestrado) da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade do Algarve, Faro, 2015.

PITTA, G. B. B. et al. Avaliação da utilização de profilaxia da trombose venosa profunda em um hospital escola. **Jornal Vascular Brasileiro**, Porto Alegre, v.6, n.4, p.344-351, dez. 2007.

PITTA, G. B. B.; GOMES, R. R. A frequência da utilização de profilaxia para trombose venosa profunda em pacientes clínicos hospitalizados. **Jornal Vascular Brasileiro**, Porto Alegre, v.9, n.4, p.220-228, dez. 2010.

PRADO, R. M.; MENDES, A. P. C. Evolução temporal da trombose venosa profunda no estado da Bahia. **Revista Pesquisa em Fisioterapia**, Salvador, v. 5, n. 1, p. 12-20, abr. 2015.

RASSAM, E. et al. Complicações tromboembólicas no paciente cirúrgico e sua profilaxia. **Arquivo Brasileiro de Cirurgia Digestiva**, São Paulo, v.22, n.1, p.41-44, mar. 2009.

ROCHA, A. T. et al. Tromboembolismo venoso: profilaxia em pacientes clínicos - parte I. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 55, p. 102-105, jul. ago. 2009a.

ROCHA, A. T. et al. Tromboembolismo venoso: profilaxia em pacientes clínicos - parte II. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 55, p. 241-245, jul. ago. 2009b.

ROCHA, A. T. et al. Tromboembolismo venoso: profilaxia em pacientes clínicos - parte III. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 55, p. 372-377, jul. ago. 2009c.

ROMERO, M. N. **Prevenção da Trombose Venosa Profunda em Pacientes Críticos**. 2008. Disponível em: http://www.saj.med.br/uploaded/File/novos_artigos/118.pdf. Acesso em: 29 maio 2018.

SANTANA, C. Q. C.; SANTOS, C. L. O. Identificação do Diagnóstico e Proposta de Intervenção de Enfermagem para Paciente com Trombose Venosa Profunda. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Recife, v.5, n.9, p.2254-2259, nov. 2011.

SANTOS, L. R.; GARDENGHI, G.; JÚNIOR, A. J. C. Profilaxia para trombose venosa profunda em pacientes com fraturas de membro inferior internados em um hospital referência de Goiânia. **Revista Pesquisa em Fisioterapia**, Salvador, v. 7, n. 1, fev. 2017.

SBACV (Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vasculare). **Trombose Venosa Profunda: Diagnóstico e Tratamento**. 2015. Disponível em: <http://www.sbacv.org.br/lib/media/pdf/diretrizes/trombose-venosa-profunda.pdf>. Acesso em: 10 março 2018.

TERRA-FILHO, M. et al. Recomendações para o manejo da tromboembolia pulmonar. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v.36, n.1, p.1-3, mar. 2010.

TROMBETTA, M. **Prevenção da tromboembolia venosa em pacientes internados: uma revisão integrativa**. 2011. 16f. TCC (Graduação) apresentado à Universidade Regional do Noroeste do estado do Rio Grande do Sul, Ijuí, 2011.

VIANA, D. L.; SILVA, E. S. **Guia de Medicamentos e Cuidados de Enfermagem**. 1ª edição. São Paulo: Yendis Editora, 2012.

WARDROP, D. Keeling, D. The story of the discovery of heparin and warfarin. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 141, n. 6, p. 757-763, jun. 2008.