

**ANÁLISE DOS EXAMES LABORATORIAIS RELACIONADOS AO
TEMPO DE COAGULAÇÃO SANGUÍNEA DE PACIENTES
USUÁRIOS DE ANTICOAGULANTES**
**ANALYSIS OF LABORATORY TESTS RELATED TO THE
BLOOD COAGULATION TIME OF ANTICOAGULANT USERS**

MAIA, Mariana Rocha Athayde¹;

PIERONI, Marcela Rezende¹;

BARROS, Gérsika Bitencourt Santos ².

¹ Discentes do Curso de Farmácia da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS – Alfenas MG)

² Docente do Curso de Farmácia da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS – Alfenas MG); Doutora em Ciências Farmacêuticas.

RESUMO

Nos últimos anos houve um crescimento exponencial de medicações anticoagulantes mais modernas, substituindo medicamentos como Heparina, Antagonista da Vitamina K. A utilização correta do medicamento e acompanhamento com exames laboratoriais são essenciais para uma melhora de vida do paciente. O objetivo deste estudo foi analisar parâmetros relativos ao tempo de coagulação sanguínea de pacientes em uso de drogas anticoagulantes, identificando os principais problemas em seu manejo clínico. Tratou-se de um estudo descritivo, retrospectivo e de abordagem qualitativa. Foram analisados os resultados de exames laboratoriais de trinta e nove pacientes de um laboratório de análises clínicas, localizado na região Centro Oeste de Minas Gerais que faziam controle de dose e risco cirúrgico, nos anos de 2015-2016. A coleta de dados foi realizada pela análise de prontuários e a aplicação de questionário. Para se analisar os dados dos prontuários, foi utilizada a ferramenta qui-quadrado, sendo observado, que não houve significância estatística ($p > 0,05$) para a relação entre gênero e motivo do distúrbio de coagulação, dosagem da utilização da Varfarina,

resultado do último exame laboratorial, tempo de utilização do medicamento, tempo de acompanhamento laboratorial, reações adversas; sendo observados os mesmos resultados considerando a faixa etária. Porém, houve significância estatística para a associação entre tempo de utilização do medicamento e tempo de acompanhamento laboratorial ($p < 0,01$). Conclui-se, portanto, que quanto maior o tempo do uso dos anticoagulantes mais rigorosos deve ser a análise dos dados laboratoriais.

Palavras chaves: Anticoagulantes. Tempo de coagulação. Exames laboratoriais.

ABSTRACT

In recent years there has been an exponential growth of more modern anticoagulant medications, replacing medications such as Heparin, Vitamin K antagonist. The correct use of the medication and follow-up with laboratory tests are essential for an improvement in the patient's life. The objective of this study was to analyze parameters related to blood coagulation time of patients taking anticoagulant drugs, identifying the main problems in their clinical management. It was a descriptive, retrospective and qualitative approach. We analyzed the



results of laboratory tests of thirty-nine patients from a clinical laboratory, located in the Midwest of Minas Gerais, who performed dose and surgical risk management in the years 2015-2016. The data collection was performed by analyzing medical records and applying a questionnaire. In order to analyze the data of the medical records, the chi-square tool was used, and it was observed that there was no statistical significance ($p > 0.05$) for the relation between gender and reason for the coagulation disorder, dosage of the use of Warfarin, of the last laboratory examination, time of use of the medication, time of laboratory follow-up, adverse reactions; being observed the same results considering the age group. However, there was statistical significance for the association between time of use of the drug and time of laboratory follow-up ($p < 0.01$). It concludes, therefore, that the longer the use of anticoagulants, the more rigorous the analysis of laboratory data should be.

Key-words: Anticoagulants. Coagulation time. Laboratory tests.

1 INTRODUÇÃO

A coagulação é um processo de amplificação de uma resposta inicial, desencadeada por uma via intrínseca ou extrínseca. A via intrínseca é, basicamente, ligada à ativação de enzimas dentro do próprio sangue, e é, tipicamente, desencadeada quando ocorre estase sanguínea, ou seja, quando, no local da lesão, a velocidade do fluxo diminui muito, leva a facilitação de interação entre algumas proteínas, desencadeando a coagulação e a formação de trombo. Já a via extrínseca está diretamente relacionada à lesão vascular, e a exposição desses fatores intrínsecos a substâncias no interstício. Independente se o processo de coagulação se dá através da via extrínseca ou intrínseca, o resultado será a ativação da enzima

protrombinase, que catalisa a transformação de protrombina em trombina. A trombina é uma enzima importante, pois ela que catalisa a transformação de fibrinogênio em fibrina, formando a rede de coágulo sobre o qual vai se desenvolver o tampão [1].

Os anticoagulantes orais, também conhecidos por agentes cumarínicos, são antagonistas da vitamina K, um importante co-fator para a síntese hepática dos fatores de coagulação II (protrombina), VII, IX e X (1-3). Os representantes disponíveis no mercado brasileiro incluem a varfarina (Warfarin) e a femprocumona (Marcoumar). O objetivo do uso dos anticoagulantes é tornar mais lento o processo de coagulação do sangue e são usados visando prevenir a formação ou a extensão de trombos. As drogas mais estudadas nessa condição são os antagonistas da vitamina K, sendo a varfarina a principal representante dessa categoria de medicamentos [2].

O uso de anticoagulantes muitas vezes salva vidas, pois são necessários para evitar sérias complicações de saúde, mas também podem ter riscos importantes, podendo afetar a capacidade de o sangue coagular normalmente (vai demorar mais tempo). Embora este efeito seja fundamental para prevenir coágulos sanguíneos fatais, também pode deixá-lo em risco de hemorragia muito intensa. Para garantir a sua segurança enquanto estiver tomando anticoagulantes, o paciente deve realizar exames laboratoriais frequentes para monitorar o efeito do anticoagulante [2].

O presente estudo teve por objetivo analisar parâmetros relativos ao tempo de coagulação sanguínea de pacientes em uso de drogas anticoagulantes, identificando os principais problemas encontrados em seu manejo clínico.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo e de abordagem qualitativa. O instrumento de coleta de dados foi análise de prontuários e a aplicação de questionário de todos os trinta e nove pacientes que fizeram tanto o acompanhamento laboratorial sobre o tempo de coagulação sanguínea quanto os pacientes que fizeram risco cirúrgico. Não houve nenhum descarte de prontuário, em virtude do estudo possuir uma abordagem qualitativa. Além disso, foram analisados os resultados de exames laboratoriais de pacientes que faziam uso dos medicamentos anticoagulantes, durante o ano de 2016.

Por meio da análise criteriosa dos prontuários foi verificada do qual o tipo de anticoagulante utilizado pelo paciente, a dosagem do medicamento, e quais os exames laboratoriais de controle da coagulação sanguínea foram realizados. No questionário foram solicitadas informações precisas do paciente como, qual distúrbio de coagulação o paciente apresentava, o tempo de utilização do medicamento, reações adversas, frequência de ajuste de dosagem, frequência que realiza os exames laboratoriais, tempo de utilização do medicamento e se o resultado do último exame foi desejável para o quadro clínico

do paciente. Neste questionário foram abordados tempo de uso da medicação, idade e sexo do participante da pesquisa. Em seguida, foi realizada análise dos resultados obtidos por meio da Relação Normatizada Internacional –RNI- (presentes nas fichas citadas). Essa pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana da UNIFENAS, sob parecer nº 1.797.408.

Para a análise dos dados foi utilizado o teste de qui-quadrado ao nível nominal de 5% de significância e/ou o teste exato de Fisher ao mesmo nível nominal. Estas análises foram realizadas no software R [3].

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

É necessário compreender que a terapia anticoagulante é uma das maneiras médicas mais comuns de intervenção, para pacientes que possuem distúrbios trombolíticos. Desta forma a anticoagulantes auxilia na prevenção de trombose em diversas situações clínicas, incluindo trombose venosa aguda, o tromboembolismo venoso (TEV), fibrilação atrial, síndrome coronariana aguda, dentre outros [4].

Autores como Jack [4] vem enfatizar que o uso dos antitrombóticos veio trazer inúmeros benefícios para os pacientes que dependem de alguma maneira deste tipo de tratamento, como por exemplo, tornar a diálise e as cirurgias de grande porte possíveis, uma vez que pode ser evitada a coagulação do sangue nos tubos externos. Somado a isso, a terapia antitrombótica

tem reduzido os riscos de desenvolvimento de trombos nas veias dos membros inferiores, o que trouxe uma redução no número de mortes por tromboembolismo pulmonar em mais de 70%. Além disso, possibilitou uma redução nas mortes por ataque cardíaco e os riscos de AVC em pacientes que sofrem de fibrilação atrial ou que possuem pequenos trombos.

Diante deste novo panorama de tratamento, a análise documental permitiu observar uma parcela mais elevada de mulheres em uso de anticoagulantes, que se relaciona a 58,97% dos prontuários. É importante correlacionar também o estado civil dos participantes desta pesquisa. Conforme demonstrado no gráfico 1.

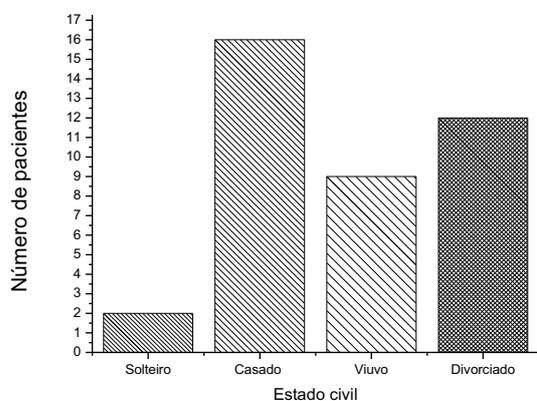


Gráfico 1: Distribuição do estado civil dos pacientes

Em muitos casos há uma queda no uso de anticoagulantes devido ao abandono do tratamento, principalmente quando se analisa o gênero masculino, que possui maior resistência e menor adesão ao tratamento. Neste sentido é importante haver um maior incentivo ao gênero masculino, para a adesão ao tratamento

medicamentoso com quaisquer anticoagulantes orais [5].

Observou-se que vinte e três mulheres apresentaram quadro de infarto e trombose venosa profunda (TVP) (que pode ser decorrente do uso persistente de anticoncepcional). Embora poucos estudos epidemiológicos tenham demonstrado um aumento do risco de tromboembolismo entre as usuárias de terapia de reposição estrogênica (TRE), alguns estudos epidemiológicos identificaram um aumento de duas a quatro vezes no risco de trombose venosa profunda e/ou embolismo pulmonar em mulheres fazendo reposição hormonal [5].

Considerando os fatores de risco associados à idade e a possibilidade de um agravo, do total de pacientes abordados (n=39), 23 pacientes possuíam mais de 60 anos, 9 pacientes tinham de 31 a 59 anos e 7 pacientes tinham até 30 anos de idade. Foi observado um aumento mais significativo do uso de anticoagulantes entre pacientes que se encontravam na faixa etária acima dos 60 anos. Conforme demonstrado no gráfico 2.

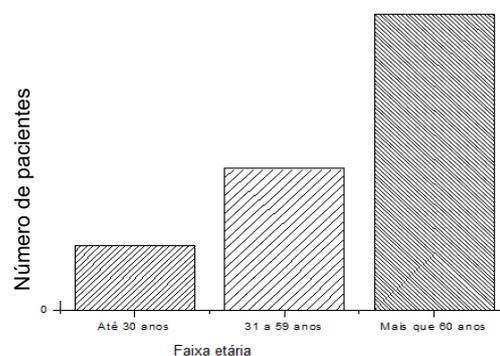


Gráfico 2: Frequência da faixa etária dos pacientes

Deve se analisar que a idade é um fator preponderante para o aparecimento das doenças cardiovasculares. O Brasil vem destacando-se em níveis mundiais por apresentar altos níveis de envelhecimento culminado em uma sobrecarga de doenças cardiovasculares. À medida que estas aumentam há a necessidade de aumentar o uso de anticoagulantes, prevenindo a formação de trombos e possíveis acidentes vasculares cerebrais [6].

A comparação entre os gêneros e o tempo do uso de medicamentos mostrou que 61% das mulheres e 39% dos homens utilizam o medicamento há um tempo inferior a cinco anos; 50% dos homens e 50% das mulheres usam a medicação entre 5 a 10 anos e 67% das mulheres e 33% dos homens, há um tempo superior a 10 anos.

Considerando o tempo de acompanhamento laboratorial inferior a 5 anos, 57% das mulheres e 43% dos homens estão nesse intervalo; já entre 5 a 10 anos, 75% e 25% das mulheres e homens, respectivamente, apresentaram esse tempo. Quanto às reações adversas, 64% das mulheres e 36% dos homens, manifestaram algum tipo de discordância quanto à medicação.

Em uma análise comparativa entre tempo de acompanhamento laboratorial e tempo de utilização de medicamentos, verificou-se que 67% dos participantes com tempo de utilização de medicamentos inferior a cinco anos, apresentaram um tempo de acompanhamento laboratorial também abaixo de cinco anos. Para aqueles com tempo de uso de medicamentos entre 5 a 10 anos, 43% apresentaram

acompanhamento laboratorial inferior a 5 anos e 57% entre 5 a 10 anos e, para um tempo de uso de medicamentos acima de 10 anos, 50% apresentaram acompanhamento inferior a 5 anos e os outros 50% estava entre 5 a 10 anos de acompanhamento laboratorial.

Quando o paciente inicia seu tratamento ele deve realizar rotinas laboratoriais para que a dose medicamentosa seja ajustada de acordo com a Razão Normalizada Internacional (INR). Quando o paciente inicia o uso de anticoagulantes orais, assim a monitorização do INR deve ser realizada diariamente, até seus resultados manterem-se no intervalo terapêutico por, pelo menos, dois dias consecutivos [7].

A varfarina é o anticoagulante rotineiramente utilizado em pacientes com AVC isquêmico, próteses valvares, fibrilação atrial, doença cardíaca isquêmica e TEV. Em ensaios clínicos randomizados com duração de 6 a 30 meses, a varfarina apresentou significativos riscos de sangramento. A ampla gama de riscos associados com a varfarina ocorre porque o risco de sangramento depende de vários fatores, incluindo a intensidade do efeito anticoagulante, características do paciente (especialmente a idade), a duração da terapia e o uso concomitante de drogas que interferem com a hemostasia [8].

Desta forma, analisar que todos os pacientes deste estudo se encontravam em uso de Varfarina como anticoagulante, ou seja, 100% da população estudada utilizavam o anticoagulante oral. Dos 39 pacientes estudados, 26 relataram

utilizar anticoagulante oral para prevenir distúrbios cardíacos e 13 pacientes usam o anticoagulante para tratamento ou prevenção de trombose venosa profunda (TVP). Em relação à ocorrência de trombose venosa profunda, as frequências foram 56% e 44% para o gênero feminino e masculino, respectivamente.

Em muitos casos pacientes pós-infarto, acidente vascular encefálico e trombose venosa profunda fazem uso de anticoagulantes para a prevenção de novos trombos. Assim, estas medicações evitam o deslocamento de tampões e também evitam progressão das doenças venosas [10].

Em relação à posologia utilizada de Varfarina, 23 pacientes utilizam 2,5 mg diários (sendo 11 pacientes do sexo masculino e 12 pacientes do sexo feminino) enquanto 16 pacientes (7 do sexo masculino e 9 do sexo feminino) utilizam 5,0 mg do anticoagulante por dia.

A posologia da varfarina deve ser de 5 a 10 mg diárias, não excedendo a recomendação do fabricante. É necessária a utilização de teste de protrombina para avaliar o tempo de coagulação, assim o paciente ficará monitorado de forma adequada [9].

Neste sentido, deve analisar que a terapia com anticoagulantes deve ser monitorada frequentemente, devido à possibilidade de complicadores potencialmente fatais a vida. Os principais complicadores são epistaxes, sangramento gastro duodenal, complicadores pulmonares. Realizar testagens laboratoriais semanais quando se inicia o tratamento, com a

evolução do tratamento exames laboratoriais são realizados a cada três meses ou quando há suspeita de sangramento [10].

Na presença de hemorragia grave, uma abordagem mais agressiva é necessária. Muitas vezes mais do que um indivíduo é necessário para gerir efetivamente um evento de grandes hemorragias. Há terapias que salva vidas, como ventilação mecânica e uso de vasopressores, devem ser usados quando adequadas. Determinar as causas mecânicas do sangramento pode exigir procedimentos minimamente invasivos, incluindo a cirurgia endoscópica, ou procedimentos radiológicos invasivos, em geral, os riscos associados aos procedimentos serão muito menores do que os riscos associados à hemorragia não tratada. Uso dos agentes de reversão que devem ser administrados se estiver disponíveis, incluindo a vitamina K e plasma fresco congelado / PCC para inversão de varfarina e sulfato de protamina para a neutralização de heparina e HBPM [12].

Na tabela 1, pode-se observar que não houve significância estatística para a relação entre gênero versus as demais variáveis e faixa etária ($p > 0,05$). Porém, houve significância estatística para a associação entre tempo de utilização do medicamento versus tempo de acompanhamento laboratorial ($p < 0,01$).



Tabela 1 - Valores-p resultantes do(s) teste(s) de independência.

Variáveis	Valor-p
Gênero vs motivo do distúrbio de coagulação	1,0000 ns
Gênero vs dosagem utilizada da varfarina	1,0000 ns
Gênero vs resultado do último exame laboratorial (2016)	0,3069 ns
Gênero vs tempo de utilização do medicamento	0,8645 ns
Gênero vs tempo de acompanhamento ambulatorial	0,6309 ns
Gênero vs reações adversas	1,0000 ns
Faixa etária vs motivo do distúrbio de coagulação	1,0000 ns
Faixa etária vs resultado do último exame laboratorial (2016)	1,0000 ns
Faixa etária vs reações adversas	1,0000 ns
Tempo de utilização do medicamento vs tempo de acompanhamento ambulatorial	<0,01**

^{ns}Não significativo ao nível nominal de 5% de significância ($p>0,05$)

** Significativo ao nível nominal de 1% de significância ($p<0,01$)

Na pesquisa, foi observado que 43,59% dos pacientes já apresentaram reações adversas ao utilizarem o anticoagulante e os outros 56,41% não apresentaram reações adversas. Ao utilizar varfarina como anticoagulante, do total de pacientes que relataram apresentar reações adversas ($n=17$), 64% do sexo feminino e 36% do sexo masculino, manifestaram algum tipo de efeito colateral. Além disso, do total de pacientes que já apresentaram reações adversas, 23,53% relataram que já apresentaram sangramentos e 76,47% apresentaram outro tipo de reação.

Face às limitações dos antivitamina K, procedentes do lento início de ação

farmacológica, da diminuta janela terapêutica, do metabolismo variável dependente do citocromo P450, das múltiplas interações com fármacos e alimentos e do risco potencial de complicações hemorrágicas (especialmente significativas no início do tratamento), nos últimos anos tem-se procurado afirmar, no arsenal terapêutico anticoagulante oral, novos grupos farmacológicos, que procuram superar muitas destas restrições [13].

Vem se demonstrar os resultados dos exames laboratoriais realizados pelos pacientes acompanhados pelo laboratório de análises clínicas, localizado na região centro oeste de Minas Gerais. Sendo que, 28,21% dos pacientes tiveram um resultado desejável no último INR realizado no ano de 2016, enquanto 71,79% apresentaram resultado inadequado do exame. Na comparação entre o gênero feminino e masculino, 46% e 54%, respectivamente, tiveram um resultado desejável do último exame laboratorial (2016), todavia, 64% das mulheres e 36% dos homens, apresentaram resultado não desejável. Conforme demonstrado na tabela 2.

Tabela 2: Distribuição do grupo de pacientes em estudo segundo a média dos valores de INR, o valor mínimo e o valor máximo no período de janeiro a dezembro de 2016

Paciente	Média INR	Desvio Padrão	Valor mínimo	Valor máximo
1	2,83	0,78	1,90	4,00
2	2,42	0,59	1,58	3,65
3	2,93	1,67	1,39	5,82
4	2,42	0,39	1,74	3,18
5	2,90	0,59	1,75	3,89

Paciente	Média INR	Desvio Padrão	Valor mínimo	Valor máximo
6	2,32	1,20	1,09	4,29
7	1,03	0,00	1,03	1,03
8	2,00	0,72	1,00	2,98
9	1,11	0,05	1,06	1,18
10	1,01	0,02	1,00	1,03
11	1,08	0,00	1,08	1,08
12	1,04	0,00	1,04	1,04
13	1,00	0,00	1,00	1,00
14	1,00	0,00	1,00	1,00
15	1,00	0,00	1,00	1,00
16	1,06	0,00	1,06	1,06
17	2,32	0,39	1,41	3,14
18	1,03	0,05	1,00	1,07
19	1,94	0,42	1,04	2,43
20	2,49	0,66	1,58	3,09
21	2,88	0,50	2,11	3,32
22	2,61	0,35	2,00	3,01
23	2,77	0,66	1,79	3,83
24	2,07	0,75	1,12	3,89
25	1,90	0,60	1,00	2,72
26	2,65	0,79	1,63	4,50
27	2,56	0,82	1,29	3,59
28	2,12	0,23	1,75	2,65
29	2,11	0,22	1,84	2,44
30	2,66	0,47	1,81	3,55
31	1,83	0,63	2,95	1,25
32	2,98	0,32	3,44	2,36
33	3,39	0,86	4,30	1,90
34	1,94	0,50	2,66	1,20
35	2,25	0,39	2,95	1,45
36	2,62	0,61	3,87	1,78
37	2,63	0,22	2,93	2,28
38	2,26	0,43	3,03	1,67
39	2,94	1,14	4,06	1,01

À medida que se faz uso de anticoagulantes como fonte primária de tratamento para distúrbios de coagulação, é necessário se monitorar este

paciente de forma adequada. Pois, a maioria destes pacientes apresentam perda sanguínea intermitente, ou seja, pequenos escapes sanguíneos decorrentes do uso de medicações anticoagulantes. Diante deste panorama pessoas que fazem uso destes medicamentos devem ser avaliadas periodicamente, evitando assim, perdas sanguíneas excessivas ou prováveis processos [9].

4 CONCLUSÃO

Na análise dos dados laboratoriais relativos ao tempo de coagulação sanguínea de pacientes em uso de drogas anticoagulantes observou-se que a maioria dos pacientes acompanhados nesta pesquisa apresentou o tempo de coagulação sanguínea fora dos valores de referência estimados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Estes valores são analisados em decorrência ao uso prolongado dos medicamentos anti trombolíticos. Fazendo com que muitos pacientes venham a apresentar sangramentos inesperados. Sendo assim, conclui-se que para um melhor manejo clínico a utilização correta do medicamento anticoagulante e o acompanhamento com exames rotineiros são essenciais para melhorar os parâmetros laboratoriais e consequentemente uma melhora da qualidade de vida do paciente. Por outro lado, o uso de agentes que regulam a síntese da cascata de coagulação deve ser monitorado com frequência a fim de proporcionar uma vida mais confortável ao paciente.



REFERÊNCIAS

- [1] GALVÃO, J. S. de M. **Terapêutica anticoagulante e as suas implicações em medicina dentária: revisão bibliográfica.** Trabalho de Conclusão de Curso (Dissertação). 73 f. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz. 2015.
- [2] BONATE, P. L. et al. Methods and strategies for assessing uncontrolled drug-drug interactions in population pharmacokinetic analyses: results from the International Society of Pharmacometrics (ISOP) Working Group. *J. Pharmacokinet Pharmacodyn*, v. 43, n. 2, p. 123-35, 2016.
- [3] JONAS S.; THALLER, G. ; HINRICHS, D.; R Core Team (2018) R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna. *Agricultural Sciences*, v.9 n.8, aug. 17, 2018.
- [4] CROWTHER, M.A.; WARKENTIN, T.E. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood*, v.111, p. 4871-4879, 2008.
- [5] JACK, H. **Antithrombotic therapy.** American Society of Hematology, 2008.
- [6] SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Ministério da Educação, v.4. 2017.
- [7] SOA, C. Prevalência de fatores de risco cardiovascular em idosos não institucionalizados. *Rev. Bras. Geriatr. Gerontol*, Rio de Janeiro, v. 18, p. 385-395, 2015.
- [8] COLET, C. de F.; AMADOR, T. A. ; HEINECK, I. Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes em uso de varfarina: uma revisão da literatura. *Revista Contexto & Saúde*, vol. 17, n. 32, p. 134, 2017.
- [9] CAMPOS, et. al. Anticoagulação oral em portadores de próteses valvares cardíacas mecânicas. Experiência de dez anos. CAMPOS, et. al. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, vol.25, no. 4, São José do Rio Preto out./dez. 2010.
- [10] ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Relatório de Estado Global em Doenças Não Transmissíveis.** Disponível em: http://www.who.int/violence_injury_prevention/road_safety_status/2015/Summary_GSRRS2015_POR.pdf. 2014.
- [11] ALTMAN, R. New oral anticoagulants: are coagulation units still required? *Thrombosis Journal*, v. 3. doi:10.1186/1477-9560-12-3. 2014.
- [12] LIP, G.Y.H. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *UpToDate e.* 2010. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/therapeutic-use-of-warfarin>. Acesso em: 07 de nov. 2018.
- [13] SILVA, P.M. **Velhos e novos anticoagulantes orais.** Perspectiva Sistema Cardiovascular. **Sangue (composição, células, coagulação, hemograma).** Disponível em: <http://www.uff.br/fisio6/PDF/sistema_cardiovascular/sangue>. Acesso em: 22 de Agosto de 2017.