

HEMOSTASIA E DISTÚRBIOS DA COAGULAÇÃO

Daniel Cagnolati¹

Ajith Kumar Sankarankutty¹

João Plínio Souza Rocha²

André Beer²

Orlando Castro e Silva¹

¹ Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto -USP- Ribeirão Preto-SP

² Faculdade de Medicina da USP

A hemostasia pode ser definida como uma série complexa de fenômenos biológicos que ocorre em imediata resposta à lesão de um vaso sanguíneo com objetivo de deter a hemorragia. O mecanismo hemostático inclui três processos: hemostasia primária, coagulação (hemostasia secundária) e fibrinólise. Esses processos têm em conjunto a finalidade de manter a fluidez necessária do sangue, sem haver extravasamento pelos vasos ou obstrução do fluxo pela presença de trombos.

HEMOSTASIA PRIMÁRIA

É o processo inicial da coagulação desencadeado pela lesão vascular. Imediatamente, mecanismos locais produzem vasoconstrição, alteração da permeabilidade vascular com produção de edema, vasodilatação dos vasos tributários da região em que ocorreu a lesão e adesão das plaquetas. Assim, a vasoconstrição diminui o fluxo de sangue no sítio de sangramento, tornando preferencial o fluxo pelos ramos colaterais dilatados. Simultaneamente, a formação de edema intersticial diminui o gradiente de pressão entre o interior do vaso lesado e a região adjacente, produzindo um tamponamento natural e auxiliando a hemostasia.

Em condições normais, os vasos sanguíneos devem constituir um sistema tubular não trombogênico capaz de desencadear, por mecanismos locais, os processos que iniciem a coagulação e que, após a recuperação da lesão anatômica, possam remover o coágulo e restabelecer a circulação local (fibrinólise).

O endotélio é de singular importância no controle de vários aspectos da hemostasia posto que, além da capacidade de secretar substâncias tais como a prostaciclina (PGI₂) — um potente vasodilatador com atividade antiagregante plaquetária —, é responsável pelas características não trombogênicas da superfície interna dos vasos sanguíneos. De outra forma, tanto a lesão anatômica quanto os distúrbios funcionais do endotélio aumentam o risco de ocorrência de trombooses, com frequência variável, em qualquer segmento da rede vascular.

A remoção do endotélio, por qualquer mecanismo, expõe o sangue ao contato com o colágeno da região subendotelial, o que por si só promove a adesão das plaquetas na presença do fator vonWillebrand (VIII:vWF). Quando isto ocorre, as plaquetas tornam-se *ativadas* e liberam o conteúdo dos grânulos citoplasmáticos. Entre outras substâncias, estes grânulos contêm adenosina-difosfato (ADP), serotonina e tromboxane A₂ (TXA₂). O ADP é responsável pela ativação de outras plaquetas e pela modificação da sua forma, que passa de discóide para esférica com aparecimento de pseudópodes (Tabela 1). Estas plaquetas ativadas vão se *agregar* umas às outras formando um tampão que fornecerá a superfície adequada ao processo de coagulação do sangue, produzindo um coágulo resistente. Neste estágio, as plaquetas exteriorizam uma lipoproteína denominada fator plaquetário 3 (PF3), que desempenha papel de superfície fosfolipídica (superfície ativadora) que participa de inúmeras reações da cascata de coagulação¹.

Tabela 1

Fatores Plasmáticos Envolvidos o Processo de Coagulação

Fator	Nome	Meia-Vida	Síntese	Valores Normais	
				Tradicional	Unidades SI
I	Fibrinogênio	3,7 d	Fígado	0,15-0,4g/dl	4-10 □ mol/L
II	Protrombina	28 d	Fígado	60-140%	0,6- 1,4 □ mol/L
III	Fator tissular				
IV	Cálcio			8,5-10,5mg/dl	2,1- 2,6 □ mol/L
V	Proacelerina	15-24 h	Fígado	60-140% Ctl	0,6- 1,4 □ mol/L

VII	Proconvertina	1,5-6 h	Fígado	70-130%	0,7- 1,3 \square mol/L
VIII	Glob. anti-hemofílica	20-40 h	SRE	50-200%	0,5-2 \square mol/L
IX	Fator Christmas	20-24 h	Fígado	60-140% Ctl	0,6- 1,4 \square mol/L
X	Fator Stewart-Power	32-48 h	Fígado	60-130% Ctl	0,6- 1,4 \square mol/L
XI	Tromboplastina	40-84 h	Fígado	60-140% Ctl	0,6- 1,4 \square mol/L
XII	Fator Hageman	48-52 h	Fígado	60-140% Ctl	0,6- 1,4 \square mol/L
XIII	Estabilizador fibrina	5-12 h	Fígado	60-140% Ctl	0,6- 1,4 \square mol/L

COAGULAÇÃO

A coagulação sanguínea consiste na conversão de uma proteína solúvel do plasma, o fibrinogênio, em um polímero insolúvel, a fibrina, por ação de uma enzima denominada trombina. A fibrina forma uma rede de fibras elásticas que consolida o tampão plaquetário e o transforma em tampão hemostático. A coagulação é uma série de reações químicas entre várias proteínas que convertem pró-enzimas (zimógenos) em enzimas (proteases). Essas pró-enzimas e enzimas são denominadas fatores de coagulação. A ativação destes fatores é provavelmente iniciada pelo endotélio ativado e finalizado na superfície das plaquetas ativadas e tem como produto essencial a formação de trombina que promoverá modificações na molécula de fibrinogênio liberando monômeros de fibrina na circulação. Estes últimos vão unindo suas terminações e formando um polímero solúvel (fibrina S) que, sob a ação do fator XIIIa (fator XIII ativado pela trombina) e íons cálcio, produz o alicerce de fibras que mantêm estável o agregado de plaquetas previamente formado.

A clássica cascata da coagulação foi introduzida em 1964^{2,3}. Neste modelo a ativação de cada fator da coagulação leva a ativação de outro fator até a eventual formação da trombina. Esses fatores são numerados de I ao XIII, com seus respectivos sinônimos. O número correspondente para cada fator foi designado

considerando a ordem de sua descoberta e não do ponto de interação com a cascata. O fator VI, que foi utilizado para designar um produto intermediário na formação da tromboplastina, não possui mais qualquer designação, i.é, não existe. O fator III é a tromboplastina tecidual, chamada atualmente de fator tecidual ou tissular (TF). O fator IV é utilizado para designar o cálcio iônico (Ca^{++}), que deve ser mantido na concentração sérica acima de 0,9 mM/L para a otimização da formação do coágulo ⁴.

O modelo da cascata dividiu a seqüência da coagulação em duas vias: a via intrínseca na qual todos os componentes estão presentes no sangue e na via extrínseca na qual é necessária a presença da proteína da membrana celular subendotelial, o fator tecidual (TF) ⁵.

Os eventos comuns da coagulação (via final comum), quer sejam iniciados pela via extrínseca ou intrínseca, são a ativação do fator X(Xa), a conversão de trombina a partir da protrombina pela ação do fator Xa, formação de fibrina estimulada pela trombina e estabilização da fibrina pelo fator XIIIa.

A coagulação, pela via intrínseca, é desencadeada quando o fator XII é ativado pelo contato com alguma superfície carregada negativamente (por exemplo, colágeno ou endotoxina). Além do fator XII, estão envolvidos neste processo o fator XI, a pré-caliceína e o cininogênio de alto peso molecular (HMWK = high molecular weight kinogen). Tanto o fator XI quanto a pré-caliceína necessitam da HMWK para efetuar a adsorção à superfície em que está ligado o fator XIIa. Da interação destes elementos é ativado o fator XI, que transforma o fator IX em IXa. O fator IXa e o fator VIIa associam-se à superfície de fosfolípido através de uma "ponte" de cálcio estimulando a conversão de fator X para Xa (Figura 1).

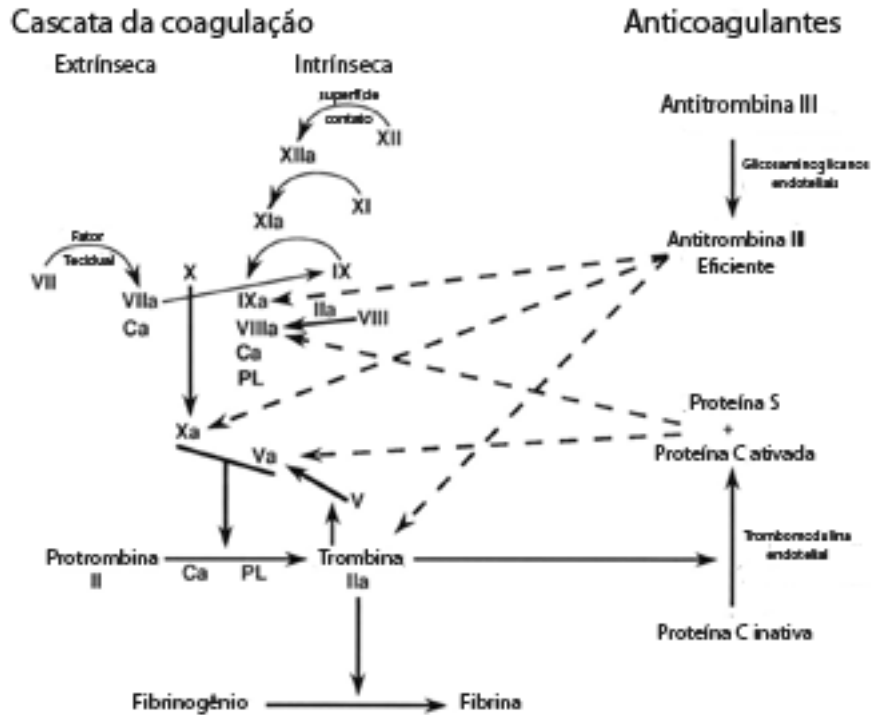


Figura 1 – Modelo da cascata de coagulação antigo. A via intrínseca não tem papel fisiológico na hemostasia. Linhas sólidas representam vias de ativação; linhas interrompidas são efeitos inibitórios dos anticoagulantes. Ca, cálcio; PL: fosfolípídeo; a, ativado 5.

De modo mais simples, na via extrínseca, a coagulação é desencadeada quando os tecidos lesados liberam o fator tecidual (tromboplastina tecidual), que forma um complexo com o fator VII, mediado por íons cálcio. Este complexo age sobre o fator X estimulando sua conversão em Xa. A partir deste ponto, as duas vias encontram um caminho comum em que ocorre a conversão de protrombina em trombina que, por sua vez, estimula a transformação de fibrinogênio em fibrina.

O sistema de coagulação por muito tempo foi considerado constituído apenas por fatores de coagulação e plaquetas. Atualmente, considera-se um sistema multifacetado, extremamente balanceado, no qual participam componentes celulares e moleculares. O modelo da cascata da coagulação foi um grande avanço para compreender a formação do coágulo in vitro e para monitorização laboratorial, porém varias falhas ocorreram em observações clinicas in vivo. Um exemplo é que embora deficiências de cininogênio de alto peso molecular, pré-caliceína e fator XII prolongam o tempo tromboplastina parcial, eles não causam alterações significativas

no sangramento. Assim como esta, outras alterações da coagulação não conseguiam ser explicadas com o modelo da cascata. Pesquisadores de coagulação concluíram que a via intrínseca não tem papel fisiológico verdadeiro na hemostasia⁶. O complexo formado pelo fator tecidual e fator VII (TF/FVII) iniciador da via extrínseca pode também ativar o fator IX da via intrínseca. Outra importante descoberta foi que a trombina é ativadora fisiológica do fator XI, “pulando” as reações iniciais induzidas pelo contato. Estes achados levam a conclusão que a ativação do complexo TF/FVII é o maior evento desencadeador da hemostasia⁷. Ao invés do modelo de cascata da hemostasia, o modelo baseado nas células da hemostasia foi proposto. Nesse modelo, o processo de hemostasia é descrito com três fases sobrepostas: iniciação, amplificação e propagação (Figura 2).

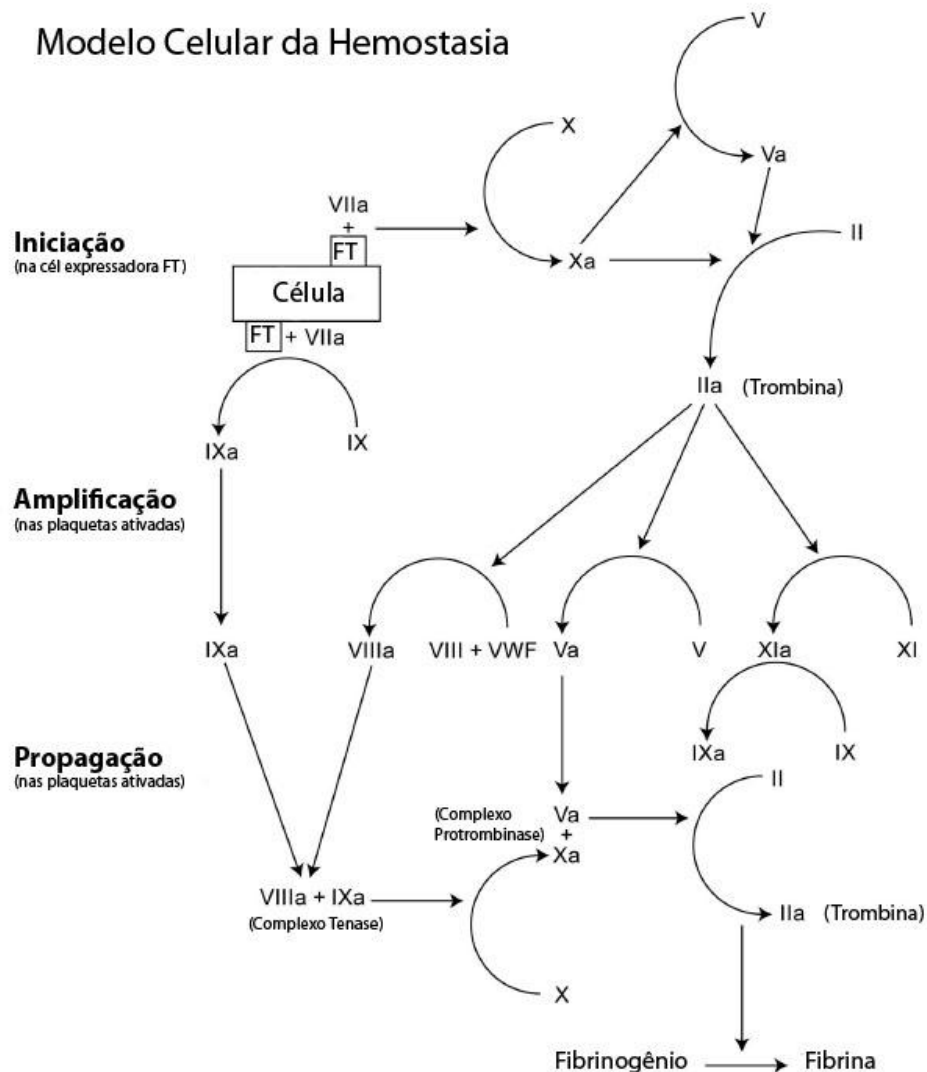


Figura 2 – Representação esquemática do modelo hemostático celular compreendendo a iniciação, amplificação e propagação. FT: fator tecidual; a: ativado
4.

Iniciação

O processo de coagulação sanguínea se inicia com a exposição do fluxo sanguíneo a células que expressam fator tecidual. A expressão de FT é iniciada por lesão vascular ou por ativação endotelial através de substâncias químicas, citocinas ou mesmo processos inflamatórios. Uma vez combinado com o FT, o fator VII é ativado (FVIIa). O complexo FT/FVIIa ativado ativa o fator X e fator IX, tornando-os fator Xa e fator IXa. Fator Xa pode ativar fator V. Se o fator Xa dissociar-se da superfície celular, ele é inativado pela antitrombina III e pelo inibidor da via do fator tecidual (TFPI). O fator Xa, permanecendo na superfície celular juntamente com o fator V convertem uma pequena quantidade de protrombina em trombina, que participa fundamentalmente da fase de ampliação.

Amplificação

A adesão de plaquetas no colágeno subendotelial é mediado pelo receptor de colágeno plaquetária específica (glicoproteína Ia/IIa) e fator de vonWillebrand, os quais formam ligações entre plaquetas e fibras de colágeno para ativar as plaquetas. A pequena quantidade de trombina gerada na fase de iniciação amplifica o processo da coagulação proporcionando ativação de mais plaquetas, aumentando a adesão das plaquetas e ativando os fatores V, VIII e XI. Plaquetas ativadas liberam fator V na sua forma parcialmente ativada que é então completamente ativada pela trombina ou fator Xa. O fator de vonWillebrand é partido pela trombina para liberar o fator VIIIa. Plaquetas ativadas têm agora fatores ativados Va, VIIIa e IXa em sua superfície.

Propagação

A fase de propagação é caracterizada pela produção de complexos tenases e protombinases que são agrupados na superfície das plaquetas ativadas. O complexo tenase, fator VIIIa e fator IXa, é formado quando o fator IXa move-se da

célula expressadora FT, onde é ativado, para ligar-se ao receptor expressado nas plaquetas ativadas. O complexo fator VIIIa/IXa ativa fator X que juntamente com o fator Va formam o complexo protrombinase. O complexo protrombinase intensifica em muito a produção de trombina que converte o fibrinogênio solúvel em fibrina e também ativa o fator estabilizador da fibrina, fator XIII, para formar o coágulo de fibrina hemostático.

Embora o fator XII não esteja envolvido na hemostasia, existem evidências⁸ que ele tem papel fundamental na hemostasia anormal ou trombose. A deficiência de fator XII em ratos⁹ tem hemostasia normal, mas falha para desenvolver trombose em resposta a lesão vascular. Administração de fator XII humano reverteu esse efeito com rápida formação de trombos. Fator XII parece ser necessário somente para coagulação patológica e não para hemostasia.

Em relação ao fator XI, sua deficiência em ratos¹⁰ também foi protetor contra trombose. Em estudos humanos, não apresentou quadro tão claro. Níveis aumentados de fator XI são associados com risco aumentado de tromboembolismo venoso, infarto do miocárdio e AVC, mas pacientes com deficiência grave de fator XI não estão protegidos contra infarto agudo do miocárdio¹¹⁻¹⁵.

O sistema de coagulação é contido e inibido por anticoagulantes específicos que incluem inibidor da via do fator tecidual (TFPI), proteína C, proteína S e antitrombina III. Para impedir que a produção de trombina escape do controle, a fase de iniciação é controlada pelo TFPI que atua inibindo o complexo FT/FVIIa. O maior sítio de produção do TFPI é a célula endotelial. A ativação da proteína C ocorre na superfície da célula endotelial pela trombina juntamente com um receptor da célula endotelial, trombomodulina. A proteína C ativada (APC) em combinação com a proteína S degradam os fatores Va e VIIIa que são necessários para sustentar a formação de trombina na coagulação. A APC também exerce atividade antiinflamatória, atividade citoprotetora e proteção endotelial, atua também com papel fundamental na prevenção da inflamação e trombose microvascular que ocorrem após contato com endotoxinas. A proteína C ativada humana recombinante administrada por via intravenosa diminui significativamente a mortalidade em pacientes com sepse¹⁶. A antitrombina III é a maior inibidora dos fatores de coagulação incluindo trombina, fator IXa e Xa. Em adição a propriedade de anticoagulação, a ATIII também possui efeitos anti-inflamatórias e antiangiogênicos. As fases de amplificação e propagação são controladas, principalmente, pela ação

da antitrombina III. Ressalta-se que a heparina quando administrada, forma um complexo com a antitrombina III, potencializando muito seus efeitos anticoagulantes. A deficiência de antitrombina III torna o efeito da heparina muito diminuído ou ausente.

SISTEMA FIBRINOLÍTICO

Em condições normais, coagulação e fibrinólise encontram-se em equilíbrio dinâmico de tal forma que, ocorrendo simultaneamente, enquanto a primeira interrompe a perda sangüínea, a última remove a fibrina formada em excesso e o sangue volta a fluir normalmente no interior do vaso restaurado.

A plasmina, proteína que lisa a rede de fibrina, é derivada do plasminogênio que está ligado internamente à rede de fibrina. O ativador tecidual do plasminogênio (TPA = *tecidual plasminogen activator*) liberado pelo endotélio que circunda a área da lesão é responsável pelo desencadeamento do processo que limita a progressão desnecessária da trombose.

A antiplasmina, presente no plasma, combina-se com o excesso de plasmina liberada, impedindo o aparecimento de fibrinólise generalizada. Esta proteína está presente na circulação em concentração plasmática 10 vezes maior do que a plasmina.

A plasmina não restringe sua ação apenas sobre a fibrina. Também é capaz de quebrar o fibrinogênio ou agir diretamente sobre a fibrina, quer seja polimerizada ou não, formando os "produtos de degradação da fibrina" (PDFs). Os PDFs são removidos da circulação principal pelo fígado e pelo sistema retículo endotelial (SRE). Entretanto, se a produção de PDFs superar a capacidade de clareamento, ocorre acúmulo do excedente produzido, podendo atingir níveis tais que passam a inibir a coagulação normal, através da interferência com a polimerização da fibrina e induzindo alteração funcional das plaquetas.

AVALIAÇÃO DA HEMOSTASIA

Clínica. O interrogatório dirigido é indispensável. Devem-se buscar informações sobre sangramentos anormais, tais como: epistaxe, hematomas espontâneos, sangramento gengival freqüente, extração dentária com hemorragia

incoercível, hematúria e sangramentos anormais durante a menstruação. Informações sobre o uso de drogas anticoagulantes ou antiagregantes plaquetárias (Tabela 2) devem ser anotadas com destaque nos registros do paciente, assim como a dose diária, o tempo de uso e a última administração. No caso de o paciente possuir antecedentes cirúrgicos, o relato do comportamento da hemostasia naqueles eventos é o melhor guia para identificar os eventuais portadores de coagulopatia e, assim, evitar complicações.

Tabela 2

Exemplos de Drogas que Atuam sobre as Plaquetas Refletindo Alargamento do Tempo de Sangramento

Aspirina

Etanol

Dipiridamol

Indometacina

Penicilinas

Dextran

Clorpromazina

Hidroxicloroquina

Fenilbultazona

Ác. mecoflenâmico

Nitrofurantoína

Antidepressivos tricíclicos

Quando surgem evidências de coagulação sangüínea deficiente, a determinação da idade em que os distúrbios começaram pode auxiliar a identificar o tipo de acometimento.

Os defeitos da hemostasia que surgem na infância são deficiências congênitas geralmente limitadas a um único elemento da coagulação — plaquetas ou um fator isolado. O aparecimento de defeitos adquiridos é predominantemente na idade adulta e afeta um número variável de elementos.

Laboratório. Os exames tradicionais utilizados para avaliação da coagulação devem ser interpretados em conjunto, associados aos eventos clínicos observados e, desta forma, poderão ajudar a determinar a causa básica do

sangramento anormal. Entretanto, os exames tradicionais nem sempre estão disponíveis com a rapidez necessária nas situações críticas que ocorrem habitualmente nas salas de operação e nas unidades de tratamento intensivo (Tabela 3).

O coagulograma determina, principalmente, o perfil quantitativo dos elementos envolvidos no processo de coagulação. A dosagem dos fatores de coagulação e a contagem das plaquetas determinam se os diversos componentes da hemostasia estão dentro de limites compatíveis com a coagulação normal. Muitas vezes, entretanto, o resultado dos exames não coincide com o comportamento do sangramento no campo operatório¹⁷.

Plaquetas. O valor normal médio é de aproximadamente 240.000/mm, porém raramente ocorre sangramento até que a diminuição do número de plaquetas atinja 50-70.000/mm¹⁸.

Tempo de Sangramento segundo Duke (TS). Requer um número suficiente de plaquetas com função normal. Deve ser realizado segundo as normas de padronização. O resultado normal é menor que três minutos. Está aumentado quando a resposta vascular é alterada, na plaquetopenia e na disfunção plaquetária.

Tabela 3

Testes Utilizados no Diagnóstico dos Distúrbios da Hemostasia

<i>Distúrbio</i>	<i>Plaquetas</i>	<i>Tempo de</i>	<i>Retração do</i>	<i>Tempo de</i>
	<i>TTPa</i>	<i>Tempo de</i>		
		<i>Sangramento</i>	<i>Coágulo</i>	<i>Protrombina</i>
<u><i>Trombina</i></u>				
Trombocitopenia Baixa		Prolongado	Pobre/Ausente	Normal
Normal				Normal
Defeitos vasculares	Normal	Prolongado	Normal	Normal
Normal	Normal			
Plaquetas-defeito qualitativo	Normal	Prolongado	Normal	
		Tromboastenia=		Normal
	Normal	Normal		
			Pobre/ausente	

Sistema extrínseco

Deficiência de fator VII	Normal	Normal	Normal	Prolongado	Normal
Deficiência de fator II, V ou X	Normal	Normal	Normal	Prolongado	Prolongado
<i>Sistema intrínseco</i>					
Deficiência de fator VIII ou IX	Normal	Normal	Normal	Normal	Prolongado
Doença de von Willebrand	Normal	Prolongado	Normal	Normal	Variável (por exemplo, prolongado)
Afibrinogenemia, desfibrinogenemia	Prolongado	Normal	Variável	Normal	Normal Normal
CIVD, insuficiência hepática	Prolongado	baixa	exemplo pobre	Variável (por Prolongado)	Ocasionalmente Prolongado
			prolongado)		

Testes da Atividade dos Fatores de Coagulação. Devido ao fato de que a seleção da via extrínseca ou intrínseca é determinada pelo tipo de superfície fosfolipídica, pode-se escolher a via a ser avaliada acrescentando determinados fosfolipídios à amostra de sangue a ser analisada (os três primeiros informando a respeito da via intrínseca e da via comum final):

Tempo de Tromboplastina Parcial (TTP). Acrescenta-se, à amostra de sangue pobre em plaquetas, o fosfolipídio plaquetário, cronometrando o tempo de formação do coágulo. O FP3 pode ser substituído por outros fosfolipídios (por exemplo, cefalina). O tempo normal varia entre 60 a 110 segundos. Como as plaquetas foram substituídas pela suspensão de fosfolipídios, o alargamento do TTP

estará relacionado com alterações dos fatores XII, XI, IX ou VIII. Deve-se descartar a presença de anticoagulante (por exemplo, heparina).

Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado (TTPa). O caolim, superfície ativadora dos fatores XII e XI, é adicionado à amostra de sangue, em seguida é acrescentado PF3 (ou cefalina) e cronometrado o tempo de formação do coágulo. Normalmente este tempo é menor que 35 segundos, podendo variar entre 25 e 39 segundos. É particularmente útil no acompanhamento dos efeitos da heparina e na determinação de deficiências dos fatores IX e VIII.

Tempo de Coagulação Ativado (TCA). Apenas celite 1% é adicionado como superfície ativadora dos fatores XII e XI. Os valores normais estão situados entre 90 e 120 segundos. É de grande utilidade na monitoração da administração de heparina e para guiar sua neutralização pela protamina.

Tempo de Protrombina (TP). Tromboplastina tecidual é acrescentada à amostra de sangue, desta forma excluindo a participação dos fatores XII, XI, IX e VII, fazendo com que o resultado seja reflexo da ativação da via extrínseca e da via comum final. Determina a atividade dos fatores II (protrombina), V, VII e X, cuja deficiência é acompanhada pelo alargamento do tempo necessário à formação do coágulo. Pode ser influenciada pela ocorrência de hipofibrinogenemia. O valor normal está situado entre 10 e 14 segundos, entretanto, é mais bem avaliado como uma porcentagem do tempo obtido pelo controle (atividade da protrombina). É utilizada no acompanhamento da administração de dicumarínicos, visto que estas drogas interferem na etapa final da síntese dos fatores dependentes da vitamina K (II, VII, IX e X).

Tempo de Trombina (TT). Trombina é acrescentada à amostra de sangue e o tempo de formação do coágulo é cronometrado. Este teste mede a velocidade de conversão de fibrinogênio em fibrina, última fase da coagulação, identificando a hipofibrinogenemia e a desfibrinogenemia. Valores normais estão situados entre 9 e 12 segundos.

Tempo de Reptilase (TR). A reptilase é uma enzima derivada do veneno da *Bothrops jararaca* que converte fibrinogênio em fibrina por ação direta. (Valor normal entre 14 e 21 segundos). Tanto o TR quanto o TT são afetados pela presença de PDFs, entretanto o TR não é afetado pela heparina. Quando ambos estão prolongados, poderá estar ocorrendo hipofibrinogenemia ou inibição da coagulação

pelos PDFs. TR normal associado à TT prolongado indica presença de heparina na amostra.

Produtos de Degradação da Fibrina (PDFs). A amostra de plasma é tratada com anticorpos anti-FDPs, em diluições seriadas. Níveis elevados sugerem que a taxa de formação excede a capacidade de clareamento e indica fibrinólise acelerada. Pode ocorrer durante a menstruação, após infarto agudo do miocárdio, na glomerulonefrite aguda, na embolia pulmonar, na trombose venosa profunda e, principalmente, devido à fibrinólise secundária da coagulação intravascular disseminada (CIVD).

Dosagem do Fibrinogênio. Um excesso de trombina é adicionado ao plasma diluído fazendo com que o tempo de coagulação dependa apenas da concentração de fibrinogênio. Valor normal entre 200 a 450mg/L. Os níveis estão aumentados nas doenças inflamatórias, neoplásicas, infecções, gravidez e pós-operatório. A principal condição clínica em que os níveis plasmáticos sofrem queda aguda e intensa é a CIVD.

Tromboelastograma (TEG). A partir de uma amostra mínima de sangue (3 ml) podem ser visualizadas todas as fases da coagulação. O traçado gerado é a tradução gráfica do processo fisiológico que determina a formação do coágulo e, por este motivo, é dito que o tromboelastograma é a fotografia do coágulo. A partir dele podemos identificar se há deficiências de fatores, fibrinogênio ou plaquetas, ou se está ocorrendo fibrinólise. Também pode ser testada in vitro a efetividade do tratamento com antifibrinolíticos ou protamina^{19, 20} (Figura 3).

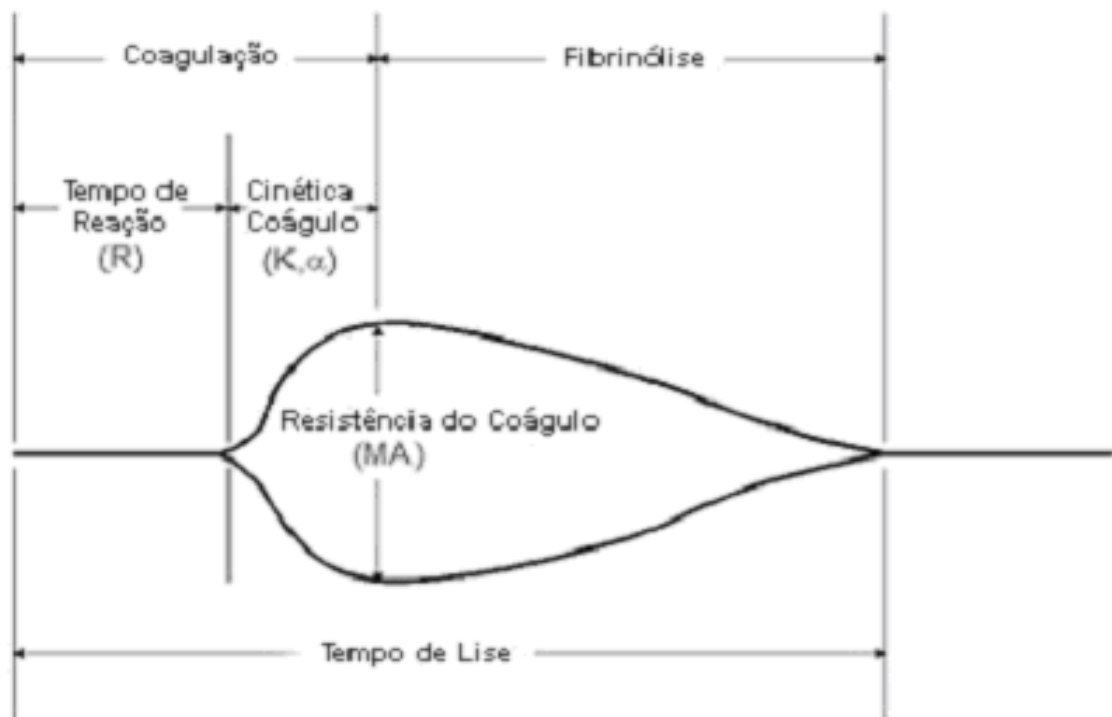


Figura 3 - Cada parâmetro TEG - R, K, α , MA e LY30, representa um aspecto diferente da hemostasia.

R = Tempo R é o período de tempo de latência até a formação inicial de fibrina.

K = Tempo K é a medida de velocidade com que é atingido certo nível de resistência do coágulo.

α = Alfa mede a rapidez da formação de fibrina e ligação entre pontes (*cross-link*) que representa a velocidade de endurecimento.

MA = Amplitude Máxima é a função direta das propriedades dinâmicas máximas da ligação da fibrina e plaqueta, e representa o componente de resistência final do coágulo.

LY30 = Taxa de lise 30 minutos após a MA, mede a taxa de redução da resistência do coágulo 30 minutos após atingir a resistência máxima.

DISTÚRBIOS DA HEMOSTASIA

Alterações Congênitas

Hemofilia. Deficiência do fator VIII (hemofilia clássica) de caráter hereditário recessivo e ligada ao sexo é a mais comum das coagulopatias congênitas, com incidência variando entre 30 e 120 por milhão, dependendo da população estudada. Os problemas vividos pelo portador desta condição estão diretamente relacionados com a reduzida concentração da proteína no sangue, que prejudica a formação de trombina através de via intrínseca.

A manipulação deste tipo de paciente exige a determinação da atividade plasmática do fator VIII. Quando ocorre traumatismo importante ou necessidade de intervenção cirúrgica, a atividade do fator deve ser elevada a pelo menos 50% e deve ser mantida ao redor de 30% no período pós-operatório imediato (Tabela 4). Uma complicação da administração de crioprecipitado é o aumento do nível de fibrinogênio com aceleração da fibrinólise e interferência na coagulação normal.

Tabela 4

Diagnóstico e Tratamento das Coagulopatias Através da Tromboelastografia

Tromboelastografia		
TEG	Diagnóstico	Terapia
R > 15	↓ Fator coagulação	2U plasma fresco congelado
R > 30	↓↓ Fator coagulação	4U plasma fresco congelado
MA < 40	↓ Atividade plaquetária	Depende de contagem plaquetária*
$\alpha < 45^\circ$	Hipofibrinogenemia	Crioprecipitado (1U/10kg)
LY30 > 7.5%	Hiperfibrinólise	EACA, APT, ATX
EACA, ác. aminocapróico; APT, aprotinina; ATX, ác. tranexâmico.		
*Contagem plaquetária < 50000 céls/mm ³ = 5U plaquetas		
*Considerar DDAVP (0,3µg/kg)		

DDAVP — l-deamino, 8-d-arginina vasopressina, aumenta os níveis plasmáticos de fator VIII.

Hemofilia B. Deficiência do fator IX (doenças de Christmas) de caráter hereditário recessivo e ligado ao sexo deve ser distinguida da hemofilia A pela determinação específica do fator deficiente. O número de afetados é aproximadamente seis vezes menor do que para a hemofilia A. Em situações em que exista risco de sangramento, os cuidados devem ser semelhantes aos da hemofilia clássica (Tabela 5)

Tabela 5

Correlação Entre o Nível Plasmático do Fator de Coagulação e as Manifestações Clínicas*

<i>Nível Plasmático</i>	<i>(%) Sangramento</i>
< 2	Espontâneo freqüente
2-5	Espontâneo ocasional após pequenos traumas

5-15	Decorrente de trauma ou cirurgia
15-35	Anormal apenas secundário a grande trauma ou cirurgia de grande porte
35-45	Possível, mas pouco freqüente
> 45	Improvável

Os portadores de hemofilia A ou B encontram-se geralmente na faixa entre 15% e 45%.

**Os dados podem ser aplicados aos fatores VIII, IX, X e II.*

Doença de von Willebrand. Deficiência do fator de Von Willebrand (VIII:vW) de caráter hereditário dominante e autossômico afeta tanto a hemostasia primária — pois funciona como mediador da adesividade plaquetária — quanto a secundária, que regula a produção ou liberação do fator VIII:C que participa da via intrínseca. A administração de plasma fresco ou crioprecipitado produz elevação imediata do fator VIII:vW, que corrige o tempo de sangramento durante duas a seis horas, enquanto o pico para o fator VIII:C ocorre 48 horas após. Estes dados justificam a recomendação de iniciar a reposição um dia antes do procedimento cirúrgico (correção da hemostasia secundária) e imediatamente antes do início da cirurgia (correção da hemostasia primária)²¹.

ALTERAÇÕES ADQUIRIDAS DA HEMOSTASIA

Politransusão. A necessidade de administrar grandes volumes de sangue estocado para corrigir hipovolemia termina por produzir distúrbios da coagulação. O principal responsável pela situação é a plaquetopenia diluicional. Os fatores VIII e V, mesmo após duas semanas de estocagem, ainda apresentam níveis compatíveis com atividade normal e raramente podem ser responsabilizados pelas coagulopatias da transfusão maciça^{22,23}.

Drogas

Heparina. Sua principal ação é formar um complexo com a antitrombina III (ATIII), fazendo com que aumente a velocidade de formação de complexo com a trombina, interrompendo o processo de coagulação. O complexo heparina-ATIII também aumenta a velocidade de neutralização dos fatores X, XII e IX, da plasmina e da calicreína.

A protamina forma um complexo estável com a heparina, neutralizando seus efeitos. A protamina é utilizada na razão de 1mg para cada 100 unidades de heparina presente na circulação, que pode ser estimada através da quantidade administrada e da meia-vida plasmática ^{24,25}.

Cumarínicos. Para que os fatores II, VII, IX e X funcionem normalmente é necessário que passem por uma reação química mediada pela vitamina K. Esta reação consiste na conversão das cadeias laterais de ácido glutâmico em resíduos de ácido gamacarboxiglutâmico através dos quais os fatores vitamina K-dependentes irão ligar-se aos íons cálcio e à superfície de fosfolípidios. Os cumarínicos bloqueiam o funcionamento do sistema de carboxilação e o resultado final é o mesmo da deficiência da vitamina K. Em situações críticas, o tratamento consiste na administração de plasma fresco congelado que possui níveis suficientes de todos os fatores envolvidos.

Doença do Fígado. Ocorre plaquetopenia devido ao seqüestro por hiperesplenismo, diminuição da síntese de fatores da coagulação proporcional à destruição dos hepatócitos e fibrinólise. Ao mesmo tempo, o clareamento de PDFs está prejudicado pela lesão hepatocelular. A administração de vitamina K pode corrigir o TP apenas quando a causa básica for deficiência de absorção por falta de sais biliares na luz intestinal. De modo geral, o quadro apresentado pelos hepatopatas é complexo, necessitando reposição de fatores, plaquetas e fibrinogênio ²⁶⁻²⁹.

A utilização da tromboelastograma pode ser muito útil na avaliação desses distúrbios de coagulação permitindo uma correção mais adequada (Figura 4 e Tabela 6).

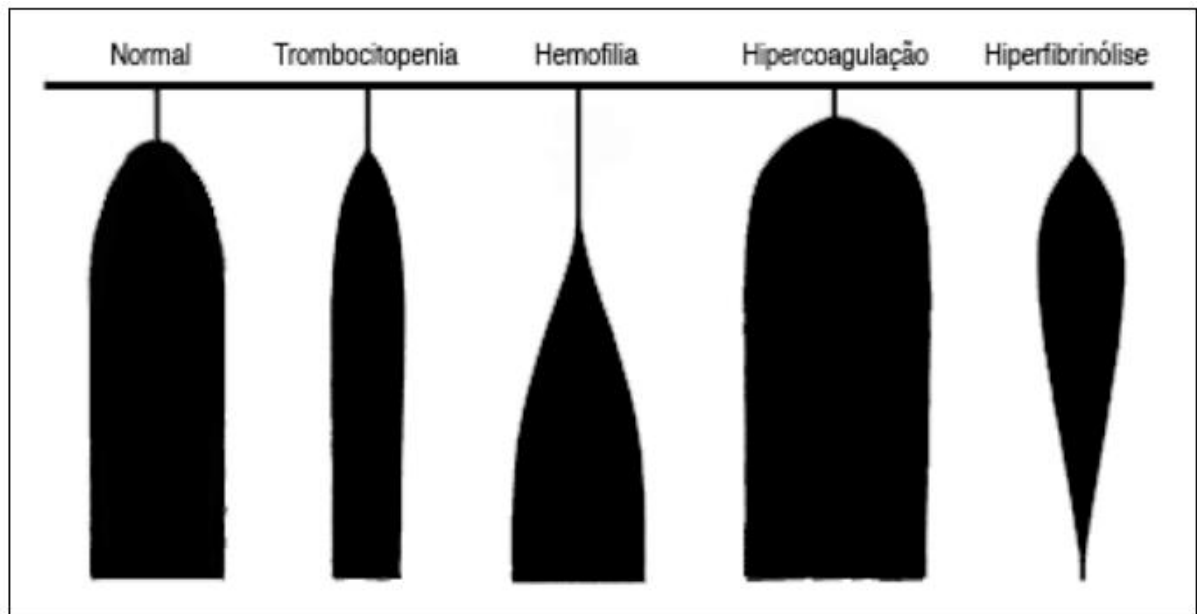


Figura 4. Exemplos de traçados gerados pelo TEG.

Tabela 6

Cálculo da Reposição de Fatores da Coagulação na Doença de Von Willebrand e nas Hemofilias A e B

<i>Hemoderivado</i>	<i>Unidades</i>	<i>Indicação</i>	<i>Cálculo da Dose</i>
	<i>de Fator</i>		
	<i>por ML</i>		
Plasma fresco congelado	1	Hemofilia A ou B	Fator VIII
Crioprecipitado	5-15	Hemofilia A, doença de Von Willebrand, afibrinogenemia	= <u>% a elevar x peso (kg)</u>
Concentrado de fator VIII	15-30	Hemofilia A, doença de Von Willebrand severa	Fator IX
Concentrado de fator IX	15-30	Hemofilia B	= <u>% a elevar x peso (kg)</u>
			0,9

CIVD. O fluxo sanguíneo lento provocado por distúrbios hemodinâmicos e acompanhado da depressão do sistema retículo-endotelial devido à hipóxia, associado a fatores desencadeantes, tais como: transfusão incompatível, embolia amniótica, picada de cobra e o trauma de grande magnitude, estão associados ao aparecimento da síndrome de coagulação intravascular disseminada. A CIVD é um distúrbio secundário que se caracteriza por conversão de fibrinogênio, consumo dos fatores V e VIII, desenvolvimento de plaquetopenia e ativação do sistema fibrinolítico. Isto sugere que tanto a formação de trombina quanto sua neutralização pelo sistema antitrombínico estão superando os mecanismos de controle da hemostasia, criando um paradoxo em que a hemorragia e a trombose ocorrem simultaneamente.

O tratamento da CIVD consiste primeiramente em adotar medidas imediatas que permitam restaurar as condições de oxigenação dos tecidos, isto é, restauração do volume circulante, correção dos distúrbios metabólicos e suporte adequado de oxigênio. O diagnóstico e a remoção da causa desencadeante do processo são vitais para bloquear a evolução do quadro e, finalmente, a hemostasia é restaurada pela administração de fatores da coagulação, fibrinogênio e plaquetas guiadas pelos exames laboratoriais, ou seja, terapêutica de reposição.

A utilização de pequenas doses de heparina (40 a 80 unidades/kg) fica limitada aos casos que evoluem rapidamente com extrema gravidade na tentativa de bloquear o consumo de fatores e plaquetas e é considerada apenas como "medida heróica" ³⁰.

Manejo da Anticoagulação em Candidatos a Cirurgia ³¹

Diversos pacientes possuem alterações patológicas nas quais há necessidade do uso de drogas anticoagulantes com a finalidade terapêutica ou profilática (ex. Tromboembolismo pulmonar, stent coronariano, fibrilação atrial, próteses valvares metálicas e AVCI). Esses pacientes quando submetidos a procedimento cirúrgico devem receber atenção especial da equipe para que a interrupção ou manutenção desses medicamentos não ocasionem, respectivamente, aumento do sangramento cirúrgico ou descompensação da doença que indicou seu uso. Dentre as principais classes de drogas estão os cumarínicos e antiagregantes plaquetários.

Cumarínicos

Em pacientes que já estão anticoagulados e se programando para cirurgia, é importante pesar o risco de sangramento se o INR não estiver normalizado contra o risco de tromboembolismo se permanecer normalizado por muito tempo.

Cirurgias de Pequeno Porte: para maioria dos procedimentos menores, por exemplo, procedimento dentário pequenos é suficiente omitir o warfarin nos dois dias que antecedem o tratamento e reiniciar com a dose de manutenção habitual imediatamente após (no mesmo dia). Como alternativo, warfarin pode ser suspenso por 3 dias antes do procedimento e reiniciado na véspera do procedimento (considerando que o início do efeito terapêutico demora um pouco). Nos casos em que se antecipam problemas ou se há relatos de problemas prévios, então o INR deve ser verificado previamente. INR menor que 2,5 é considerado seguro para prosseguir.

Devem-se redobrar os cuidados nos portadores de próteses valvares cardíacas. O INR não deve permanecer baixo por muito tempo. Se várias extrações dentárias são previstas ou quando em dúvida, as diretrizes para procedimentos de grande porte devem ser seguidos.

Cirurgias de Porte Médio e Grande:

Pacientes de baixo risco (por exemplo: doença de válvula mitral, fibrilação atrial e cardiomiopatia):

Suspender warfarin 3 dias antes da cirurgia;

Iniciar heparina 5000 UI, SC, três vezes por dia, diariamente ou uma dose equivalente HBPM (heparina fracionada), quando o INR estiver abaixo de 2,5;

Não administrar heparina menos de 2 horas antes da cirurgia;

Verificar se o INR está <2 e se o TTPA está <45 segundos antes da cirurgia;

Reiniciar warfarin no pós-operatório em sobreposição a heparina até o INR estiver maior que 2,5 por pelo menos 2 dias consecutivos.

Pacientes de alto risco (por exemplo: prótese valvar metálica, tromboembolismo recorrente ou agudo e trombofilia conhecida):

O manejo desses pacientes requer considerável esforço e atenção. A coordenação e comunicação entre o cirurgião e a equipe de anticoagulação são de suma importância;

Suspender warfarin mais de 3 dias antes da cirurgia;

Quando o INR estiver menor que 2,5, iniciar heparina IV, na dose de 20.000 UI por dia e ajustar a dose para manter o TTPA entre 1,5 e 2,5 vezes o controle, se o paciente estiver hospitalizado. De forma alternativa pode se administrar HBPM em doses terapêutica sem regime ambulatorial.

Parar heparina 4 horas antes da cirurgia (no caso da HBPM, parar 12 a 24 horas antes, dependendo da dose e tipo de HBPM) e verificar se o INR está menor que 2 e o TTPA menor que 45 segundos. Se não estiverem, é provavelmente suficiente esperar 1 a 2 horas e repetir os testes.

Reiniciar heparina 6 horas após a cirurgia e restabelecer os níveis terapêuticos.

Quando estiver estável reiniciar warfarin com a sobreposição de heparina por pelo menos 2 dias.

Não administrar a dose de ataque e lembrar que o paciente esta em jejum e a deficiência de vitamina K pode ser um problema.

Parar heparina quando o INR estiver maior que 2,5. Se a reoperação é uma possibilidade, não iniciar warfarin, manter o uso da heparina

Antiagregantes Plaquetários

Agentes antiplaquetários exercem seus efeitos antitrombóticos por um ou dois mecanismos, ou inibição da ativação das plaquetas pela inibição da produção do tromboxano A₂ (AAS, AINE) ou pelo antagonismo do receptor ADP da plaqueta (tienopiridinas: ticoplidina, clopidogrel e prasugrel). O mecanismo alternativo é a inibição da agregação plaquetária pelo bloqueio da ativação do receptor da glicoproteína IIb/IIIa da plaqueta (abciximab, eptifibatida e tirofiban). Estes agentes têm sido usados com grande frequência, especialmente em combinações, como AAS e clopidogrel, em pacientes de alto risco. Estas drogas têm duas ações distintas, conseqüentemente a combinação delas possui efeitos sinérgicos potentes na função plaquetária. O efeito antiplaquetário durará por todo período de vida das plaquetas. AAS e tienopiridinas produzem efeitos irreversíveis na agregação

plaquetária. Drogas antiinflamatórias produzem efeitos reversíveis. Os três inibidores GIIb/IIIa comumente usados têm funções antiplaquetárias muito potentes. Abciximab tem efeito irreversível que dura 12 horas após interrupção da droga ³². Eptifibatida e tirofiban são inibidores competitivos do complexo GIIb/IIIa com meia vida mais curta comparada com o Abciximab e seus efeitos duram 1,5 a 2 horas ³³. Embora existam poucos dados na literatura desses agentes em pacientes que serão submetidos a cirurgias, podem-se fazer algumas considerações sobre as situações de alto risco. O risco parece aumentar com o agente antiplaquetário usado, e especialmente quando eles são combinados. Os procedimentos cirúrgicos envolvidos com risco elevados, como oftalmológicos e cirurgias intracranianas, têm riscos altos de eventos adversos se ocorrerem sangramentos. Considerando o uso de AAS sozinho, exceto em cirurgias de alto risco (oftalmológicas e intracranianas), o risco de sangramento não parece estar aumentado com o uso no período perioperatório. Se AAS é usado com o clopidogrel, o clopidogrel deve ser interrompido 5 dias antes da cirurgia para diminuir o risco de hemorragia. Se a cirurgia for de urgência ou emergência e não se pode esperar os 5 dias, há alguma evidência na literatura que o tratamento com aprotinina pode reduzir o risco de sangramento ³⁴. Os inibidores da glicoproteína GIIb/IIIa são potentes inibidores da função plaquetária e em todos os tipos de cirurgia devem ser evitados até seus efeitos terem passados. No caso do Abciximab, o efeito é revertido 12 horas após a descontinuação do seu uso. Os efeitos dos demais inibidores do GIIb/IIIa, eptifibatida e tirofiban, são comumente revertidos em 2 horas. A presença de insuficiência renal prolongará a ação desses agentes, sendo necessário descontinuar a medicação por um período maior antes da cirurgia. Se a cirurgia for de urgência ou emergência e não se pode esperar tempo necessário para que a ação dos inibidores de GIIb/IIIa termine, é prudente notificar o banco de sangue antes da cirurgia sobre a possibilidade de se transfundir grande quantidade de concentrados de plaquetas. Plaquetas devem ser transfundidas assim que indicadas pela severidade do sangramento e não pelo número de plaquetas.

Modificando a perda sanguínea Peri-operatória

As preocupações com o uso de sangue alogênico, especialmente das infecções, associado à freqüentes faltas e os crescentes custos tem estimulado as medidas para reduzir a utilização de transfusões. Duas principais abordagens têm

sido seguidas. Primeiro aceitar que a perda sanguínea é inevitável e que é necessário usar todas as medidas para preservar o sangue dos pacientes. Medidas como o pré-deposito de sangue autólogo tem sido utilizado de forma crescente, como também o uso dos “cell-savers” para autotransfusão além do aumento dos limites aceitáveis de anemia normovolemica pos-operatória. No nosso país estes recursos ainda são pouco utilizados devido aos custos envolvidos. A outra abordagem é de reduzir a perda sanguínea durante a cirurgia com a utilização de métodos farmacológicos.

Sangramento Perio-peratório

Sangramento excessivo pode ser por causas cirúrgicas (por exemplo, falhas técnicas nas suturas) e/ou por problemas de hemostasia. A maior determinante da perda sanguínea cirúrgica é o cirurgião. Não existe consenso sobre a patogênese do sangramento Peri-operatório não cirúrgico. As razões por isso incluem: 1) dificuldade em aceitar as limitações dos testes laboratoriais; 2) limitações dos conceitos atuais da hemostasia; e 3) ausência de testes laboratoriais confiáveis para alguns componentes da hemostasia, por exemplo, fibrinólise.

Agentes farmacológicos para reduzir a perda sanguínea

1) Anti-fibrinolíticos

Aprotinina: é um potente agente anti-fibrinolítico. Sua potência molar é de 100 a 1000 vezes maior que o ácido tranexâmico o ácido épsilonamino-capróico. Ele inibe diretamente a produção de kalikreína e, portanto a ativação de plasminogênio pelo fator XIIIa e indiretamente inibe a liberação de t-PA pela inibição de bradicinina. Aprotinina também clarea toda plasmina pela sua poderosa ação anti-plasmina direta. Aprotinina é uma proteína bovina e, portanto, pode provocar uma reação imunológica.

Reduções dramáticas de sangramento têm sido associadas a administração de aprotinina. Há relatos do seu uso em cirurgias cardíacas com redução de drenagem pós-operatória de 81%, da redução da queda de hemoglobina de 89% e da redução da necessidade transfusional em 91%. Redução de tempo operatório tem sido relato em crianças atribuído aos campos cirúrgicos mais secos.

Apesar dos benefícios, muitos cirurgiões cardiovasculares não usam menos complicados. Isso se deve aos efeitos teóricos pró - trombóticos e do potencial dos pacientes desenvolverem anticorpos anti-aprotinina que impossibilitaria o seu uso futuro. As equipes tendem a usar doses menores para reduzir os custos e reconhecem que a redução do sangramento pode ser menor também.

Aprotinina não tem efeito sobre o número de plaquetas, porém pode ter um pequeno efeito sobre a função plaquetária por preservar os receptores da membrana plaquetária, possivelmente pela inibição da degradação mediada pela plasmina. Os estudos têm demonstrado uma profunda inibição da fibrinólise, sugerindo que seu mecanismo de ação principal é através do efeito anti-plasmina.

2) Outros agentes anti-fibrinolíticos

Análogos de lisina: plasminogênio e plasmina se ligam a fibrina através dos seus sítios de ligação lisina. Portanto, na presença de análogos de lisina, ácido épsilon amino-capróico (EACA) e ácido tranexâmico, essa ligação é reduzida e fibrinólise reduzida. EACA tem sido utilizado com sucesso no controle de sangramento por hiperfibrinólise após ressecções transuretrais, mas outros não têm encontrados resultados benéficos similares em cirurgias cardíacas.

3) Acetato de Desmopressina ou DDAVP

DDAVP é um análogo sintético de vasopressina que praticamente não tem efeito vasoconstrictor. Ele aumenta a concentração sérica e atividade da vWF provavelmente por induzir sua liberação do endotélio. vWF media a adesão plaquetária ao endotélio danificado e também atua como carreador molecular do fator VIII:C. Níveis séricos de vWF aumentam 2 a 5 vezes uma hora após sua administração e esta associada a redução do tempo de sangramento em pacientes com Doença de VonWillebrand, disfunção plaquetária e uremia. DDAVP também aumenta a liberação do t-PA das células endoteliais, que pode reduzir os efeitos benéficos do aumento do vWF.

4) Colas de fibrina

As colas imitam a parte final da cascata de coagulação em que trombina é adicionada a concentrados de fibrinogênio na presença de cálcio e o coágulo é formado. Colas de fibrina têm sido usadas para auxiliar a hemostasia nas linhas de sutura durante cirurgias cardíacas para correção de defeitos congênitos. Apesar de extensa experiência clínica com colas de fibrina, os dados disponíveis são descritivos e estudos randomizados são necessários para seu real papel na redução

do sangramento. As preocupações, como aqueles com outros derivados do plasma é de doenças transmissíveis.

5) Equipamentos de cauterização ou coagulação e secção

Desenvolvimento tecnológico tem fornecido equipamentos que selam e seccionam vasos de até 5 mm, tanto para uso em cirurgias abertas como videoendoscópicas que facilitam a execução das operações com redução do sangramento trazendo grandes benefícios para os pacientes. Outros equipamentos incluem os bisturis ou aspiradores ultrassônicos para neurocirurgias e cirurgias hepáticas. O preço desses equipamentos ainda impossibilita seu uso em larga escala.

BIBLIOGRAFIA

1. Mackie IJ, P.R., *Vascular integrity and platelet function*. International Anesthesiology Clinics, 1985. **23**(2): p. 3 - 21.
2. Davie EW, R.O., *Waterfall Sequence for Intrinsic Blood Clotting*. Science, 1964. **145**: p. 1310 – 1312.
3. Macfarlane RG, *An Enzyme Cascade in the Blood Clotting Mechanism, and its Function as a Biological Amplifier*. Nature, 1964. **202**: p. 498 – 499.
4. Vine AK, *Recent Advances in Haemostasis and Thrombosis*. Retina, 2009. **29**: p. 1 - 7.
5. Veldman A, H.M., Ehrenforth S., *New Insights into the Coagulation System and Implications for New Therapeutic Options with Recombinant Factor VIIa*. Curr Med Chem, 2003. **10**: p. 797 – 811.
6. Seligsohn U, *Factor XI in Hemostasis and Thrombosis: Past, Present and Future*. Thromb Haemost, 2007. **98**: p. 84 – 89.
7. Hoffman M, M.D.I., *A Cell-based Model of Hemostasis*. Thromb Haemost, 2001. **85**: p. 958 – 965.
8. Renne T, G.D., *Role of Factor XII in Hemostasis and Thrombosis: Clinical Implications*. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2007. **5**: p. 733 – 741.
9. Renne T, P.M., Gruner S, et al., *Defective Thrombus Formation in Mice Lacking Coagulation Factor XII*. J Exp Med, 2005. **202**: p. 271 – 281.
10. Rosen ED, G.D., Castellino FJ., *FXI is Essential for Thrombus Formation Following FeCl₃-induced Injury of the Carotid Artery in the Mouse*. Thromb Haemost, 2002. **87**: p. 774 – 776.
11. Meijers JC, T.W., Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR., *High Levels of Coagulation Factor XI as a Risk Factor for Venous Thrombosis*. N Engl J Med 2000. **342**: p. 696 – 701.
12. Doggen CJ, R.F., Meijers JC., *Levels of Intrinsic Coagulation Factors and the Risk of Myocardial Infarction Among Men: Opposite and Synergistic Effects of Factors XI and XII*. Blood, 2006. **108**: p. 4045 – 4051.

13. Yang DT, F.M., Kim H, Rodgers GM,, *Elevated Factor XI Activity Levels are Associated with an Increased Odds Ratio for Cerebrovascular Events*. Am J Clin Pathol 2006. **126**: p. 411 – 415.
14. Salomon O, S.D., Dardik R, et al.,, *Inherited Factor XI Deficiency Confers No Protection Against Acute Myocardial Infarction*. J Thromb Haemost 2003. **1**: p. 658 – 661.
15. Zeerleder S, S.M., Redondo M, et al.,, *Reevaluation of the Incidence of Thromboembolic Complications in Congenital Factor XII Deficiency—a Study on 73 Subjects from 14 Swiss Families*. Thromb Haemost, 1999. **82**: p. 1240 – 1246.
16. Bernard GR, V.J., Laterre PF, et al.,, *Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) Study Group. Efficacy and Safety of Recombinant Human Activated Protein C for Severe Sepsis*. N Engl J Med, 2001. **344**: p. 699 – 709.
17. Ellison N. *Blood Coagulation and Coagulopathies*. in *Annual Refresher Course Lectures*. 1988. San Francisco: American Society of Anesthesiologists.
18. Petrovitch C. *Perioperative Evaluation of Coagulation*. in *Annual Refresher Course Lectures*. 1991. San Francisco: American Society of Anesthesiologists.
19. Blair GW, M.R., *On the Interpretation of Thrombelastograms*. Haemostasis, 1972(1): p. 93 - 100.
20. Cohen E, C.J., Zuckerman L, et al.,, *Evaluation of Three Methods Used to Identify Accelerated Coagulability*. Thromb Res 1977(10): p. 587 - 604.
21. Ellison N. *Disorders of Hemostasis — Update*. in *Annual Refresher Course Lectures*. 1989. New Orleans: American Society of Anesthesiologists.
22. Tunnan KJ, S.B., McCarthy TJ, et al.,, *Effects of Progressive Blood Loss on Coagulation as Measured by Thrombelastography*. Anesth Analg, 1987. **66**: p. 856 - 863.
23. James DCO, *Blood Transfusion and Notes on Related Aspects of Blood Clotting*, in *Anaesthesia - The Basis of Intensive Care*, F.S. Scurr C, Soni N., Editor. 1990, Year Book Medical Publishers: Chicago. p. 463 - 478.
24. Coombs DW, *Regulation of Hemostasis: Intra and Post Bypass*, in *Manual of Cardiac Anesthesia*, T. SJ, Editor. 1984, Churchill Livingstone: New York. p. 397 - 417.
25. Glass DD. *Blood Coagulation, Coagulopathies and Anti-coagulation Therapy*. in *Annual Refresher Course Lectures*. 1990. Las Vegas: American Society Anesthesiologists.
26. Corrigan Jr. JJ, *Diagnosis and Therapy of Coagulopathies in Patients with Liver Disease*, in *Anesthesia and the Patient with Liver Disease*, B.J. BR, Editor. 1981, FA Davis Company: Philadelphia. p. 1 - 11.
27. Brown Jr. BR, *Coagulopathies and Hepatic Disease*, in *Anesthesia in Hepatic and Biliary Tree Disease*, B.J. BR, Editor. 1988, FA Davis Company: Philadelphia. p. 173 - 182.
28. Kang Y, L.J., Navalgund A, et al.,, *Epsilon-aminocaproic Acid Treatment of Fibrinolysis During Liver Transplantation*. Anesthesiology, 1987. **66**: p. 766 - 773.
29. Palascak JE, M.J., *Dysfibrinogenemia Associated with Liver Disease*. J Clin Invest, 1977. **60**: p. 89 - 95.
30. Bolton FG, *Disseminated Intravascular Coagulation*. International Anesthesiology Clinics, 1985. **23**(2): p. 89 - 101.

31. Shlebak A, *Pathophysiological Aspects of Coagulation, in Haemostasis in Surgery*, C.R. Hakim NS, Editor. 2007, Imperial College Press: London. p. 1 - 90.
32. Woo Y, *Cardiac Surgery in Patients on Antiplatelet and Antithrombotic Agents. Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2005. 17: p. 66 - 72.
33. Lecompte T, H.J.-F., *Antiplatelet Agents and Perioperative Bleeding. CJA*, 2006. 53: p. S103 - S112.
34. Lindvall G, S.U., van der Linden J,, *Aprotinin Reduces Bleeding and Blood Product Use in Patients Treated with Clopidogrel Before Coronary Artery Bypass Grafting. Ann Thorac Surg*, 2005. 80: p. 922 - 927.