

GEANE FELIX DE SOUZA

**AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE FIBRINO GÊNIO
PLASMÁTICO E CONTAGEM PLAQUETÁRIA EM
PACIENTES COM DOENÇA HIPERTENSIVA ESPECÍFICA
DA GESTAÇÃO - DHEG.**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FORTALEZA - CEARÁ
1995**

*foi para o Congresso
de SBC
30 Maio/99*

- 1) APRESENTAÇÃO - Bom
- 2) REDAÇÃO - Com vários erros
- 3) PORTE CIENTÍFICA - BAC
- 4) REF. BIBLIOGRÁFICA - com
mínimo erros

NOTA 9 (muito)

[Handwritten signature]

revisar corretor, sintetizar
e publicar trabalhos

[Handwritten signature]

GEANE FELIX DE SOUZA

FARMACÊUTICA - BIOQUÍMICA, ALUNA DO IX CURSO DE
ESPECIALIZAÇÃO EM HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA.

**AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE FIBRINOGENIO
PLASMÁTICO E CONTAGEM PLAQUETÁRIA EM
PACIENTES COM DOENÇA HIPERTENSIVA ESPECIFICA
DA GESTAÇÃO - DHEG.**

TRABALHO APRESENTADO COMO REQUISITO FINAL AO CURSO DE
ESPECIALIZAÇÃO EM HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FORTALEZA - CEARÁ
1995

ORIENTADORES:

Dr. Gentil Claudino de Galiza Neto

Médico Patologista Clínico.

Dra. Francisca Vânia Barreto Aguiar Ferreira Gomes

Profa. do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas CCS/UFC;

Especialista em Hematologia e Hemoterapia.

“ Na Ciência como na vida só se acha o que se procura. “

Evans Pritchard.

Ao meu Pai, um homem como poucos.

Ao meu filho, minha mãe, irmãos e sobrinhos pelo que representam na minha vida.

AGRADECIMENTOS

- Ao Dr. José Murilo de Carvalho Martins pelo exemplo de dedicação.
- À Dra. Francisca Vânia Barreto Aguiar Ferreira Gomes, que possibilitou minha participação neste curso e pelo apoio no decorrer da especialização.
- Ao Dr. Gentil Claudino de Galiza Neto, pela orientação científica e pela amizade.
- A Dra. Rosângela de Albuquerque Ribeiro Rodrigues Holanda, pela colaboração prestada em todo o transcurso do trabalho.
- Ao Dr. Mário Rigatto pelos valiosos ensinamentos.
- Aos Professores do curso pelos conhecimentos transmitidos.
- À Dra. Vilanir Franco Pereira da Silva, pela amizade dispensada e estímulo durante todo o curso.
- Ao Dr. Francisco das Chagas Oliveira, Dra. Maria Marli Lopes Vieira Peixoto e aos funcionários da MEAC pela contribuição da importância fundamental na realização desse trabalho.
- Às Dras. Fatima Marques Barros de Lima, Rita Marinei de Vasconcelos Coelho e ao setor de Hematologia do HEMOCE pela fundamental colaboração.
- As Profas. Adilina Maria Silva da Cunha e Maria Denize Fernandes Bezerra, do Lema da UFC, pela análise estatística dos dados.
- Aos Funcionários do HEMOCE, em especial à Celia, Jeovani, Viviane, Liduina, Clarice, Francisca, Edval, Jeovan e Francisco Luis que contribuíram com esforço e boa vontade sempre.
- A todos aqueles que, de alguma forma, auxiliou para a realização deste estudo.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

- À DEUS . O respeito ao SENHOR é o princípio da sabedoria (prov.9).
- Aos colegas do curso de especialização pelo companheirismo, apoio e amizade.
- As amigas da Residência Universitária 1645, Ana Claudia de Menezes, Alane de Holanda, Alessandra Bacelar, Ijane Cléa Sena, Ivoney Rodrigues, Sandra Siebra e Suzy Élide Lins, amigas de tantas horas vividas juntas, de tantas recordações comuns; de tantas reconciliações; de tantos impulsos afetivos ... amigas para sempre.
- A Ana Claudia de Moraes, Rejane Muratori e Célia de Oliveira, pela convivência fraterna e amizade .
- Aos Professores Maria Goretti Rodrigues de Queiroz e Erivaldo Chaves Pereira do departamento de análises clínicas e toxicológicas pelo incentivo sempre.
- Ao Henrique Silvestre, com carinho.
- À Glória Maria Marinho Silva, pela amizade, companhia e solidariedade manifestada.

SUMÁRIO

1-INTRODUÇÃO.....	1
2 - REVISÃO DE LITERATURA.....	5
2.1 - Conceito.....	5
2.2 - Incidência.....	5
2.3 - Sintomatologia.....	6
2.4 - Fisiopatologia.....	6
2.5 - Quadro Laboratorial.....	8
3 - MATERIAL E MÉTODO.....	9
4 - RESULTADOS.....	14
5 - DISCUSSÃO.....	33
6 - CONCLUSÃO.....	35
7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36

AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE FIBRINOGÊNIO PLASMÁTICO E CONTAGEM PLAQUETÁRIA EM PACIENTES COM DOENÇA HIPERTENSIVA ESPECÍFICA DA GESTAÇÃO - DHEG*

Geane Felix de Souza **

RESUMO

No presente trabalho avaliamos o nível de fibrinogênio por dois métodos e a contagem plaquetária de 30 mulheres portadoras de doença hipertensiva específica da gestação - DHEG, 5 com eclâmpsia no primeiro dia pós cirurgia e 25 grávidas com pré-eclâmpsia, matriculadas na Maternidade Escola Assis Chateaubriand - MEAC, no período de setembro de 1994 a janeiro de 1995, na tentativa de investigar precocemente uma possível instalação de CIVD, e a equivalência entre os métodos utilizados.

A análise do fibrinogênio foi realizada através de dois métodos quantitativos, técnica de Clauss que baseia-se na avaliação cronométrica e técnica de Gornall que baseia-se na avaliação colorimétrica. A contagem plaquetária foi feita na câmara de Neubauer pelo método direto de Todd e Sanford.

Constatamos que das 30 pacientes estudadas, 20 (66,7%) apresentaram trombocitopenia e 15 (50%) apresentaram decréscimo na concentração plasmática do fibrinogênio.

Os valores médios (\bar{x}) para contagem plaquetária e concentração plasmática de fibrinogênio, pelos métodos Clauss e Gornall foram respectivamente: eclâmpsia no primeiro dia pós cirurgia: 63.000/mm³, 187,40mg/dl e 177,20 mg/dl; grávidas com pré-eclâmpsia: 152.000/mm³, 205,44 mg/dl e 192,68 mg/dl.

Diante dos resultados obtidos nesse estudo constatou-se que essas pacientes podem chegar a desenvolver um quadro clínico de CIVD. E que os métodos para dosagem de fibrinogênio são confirmatórios e equivalentes.

* Trabalho apresentado como requisito final ao IX curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia.

** Farmacêutica-Bioquímica, aluna do Curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia.

*patron
computada*

SUMMARY

We assessed fibrinogen level by two different ways and platelet count of 30 women with specific Hypertensive Pregnancy Disease (SHPD). 5 had eclampsia and were in the first day post cesárea and 25 had preeclampsia and were pregnant, from Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), between September - 1994 and January-1995, to investigate an early correlation with Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) and methods equivalence.

Fibrinogen analyses was made by two quantitative methods that are Clauss technic and Gornall technic. Platelet count was made at Neubauer chamber by direct method of Todd and Stanford.

We verified that 20 patients (66,7%) had trombocytopenia and 15 patients (50%) had diminished plasma fibrinogen levels.

Medium values (\bar{x}) for platelet count and plasma levels of fibrinogen were: eclampsia patients post cesarea: 63.000/mm³, 187,40 mg/dl and 177,20 mg/dl; pregnant women with preeclampsia: 152.000/mm³, 205,44 mg/dl and 192,68mg/dl.

Results showed these patients can develop DIC and methods used to fibrinogen assays are equivalent and sustained.

1 - INTRODUÇÃO

Denomina-se hemostasia o conjunto de mecanismos e processos fisiológicos que mantêm a fluidez do sangue e a integridade vascular. Diversos fatores ou componentes participam de forma conjunta e interrelacionada nesta complexa função: a parede vascular, as plaquetas, o sistema de coagulação e o sistema fibrinolítico. Alterações de alguns destes múltiplos fatores provocam estados de hipercoagulabilidade (trombozes localizadas ou generalizadas no sistema vascular) ou de hipocoagulabilidade (quadros hemorrágicos) (12,14,19,31,36).

O endotélio vascular é uma superfície não ativante da coagulação e, que não induz adesividade ou agregação plaquetária. Entretanto, diante de uma lesão endotelial, as plaquetas são os componentes do sistema da hemostasia que primeiro reagem formando um tampão hemostático primário reversível, com capacidade de controlar por algum tempo a hemorragia. Posteriormente, uma agregação secundária das plaquetas, irreversível, é desencadeada por ação de substâncias geradas na área lesada (ADP, trombina e fator ativador plaquetário) (14).

Concomitante a formação deste tampão plaquetário ocorre desencadeamento da coagulação e a formação da fibrina devido à conversão do fibrinogênio pela ação da trombina.

O sistema de coagulação está constituído, fundamentalmente, por proteínas plasmáticas com atividade de proteases, que circulam em forma inativas e que em determinadas circunstâncias, podem ser ativadas em forma sequencial (em cascata), amplificando a reação enzimática (12,14,19,31,36).

Tem sido reconhecidas 10 glicoproteínas plasmáticas e outras proteínas que intervêm no processo da coagulação (tabela 1).

O fibrinogênio é uma glicoproteína do plasma, produzida pelo fígado sob o comando de mais de um gene, cada um deles presidindo a síntese de uma determinada cadeia de polipeptídeos, denominadas alfa ($A\alpha$), beta ($B\beta$), e gama (δ), ligadas entre si por pontes dissulfídicas (19). É de importância fundamental na coagulação, agregação plaquetária e cicatrização (14). Apresenta um peso molecular de 340000 daltons (31,36). É encontrado

em alta concentração no plasma, 1500-4000 $\mu\text{g/ml}$ e tem uma vida média de aproximadamente 120h. Sua atividade hemostática se mantém até níveis de 500 $\mu\text{g/ml}$. (19)

A molécula do fibrinogênio é clivada pela trombina e pela plasmina em pontos diferentes. A trombina cliva a molécula nos pontos de ligação arginina-glicina, liberando dois peptídeos, denominados fibrinopetídeos A e B, a partir da porção terminal das cadeias alfa e beta. A plasmina digere a molécula de fibrinogênio liberando dois fragmentos resistentes a esta digestão, fragmentos D e E (19).

Esses produtos que são liberados após a clivagem podem atuar sobre a taxa do mesmo no plasma, por mecanismos de regulação retro regulador (12).

A taxa de fibrinogênio no plasma pode variar dentro de certos limites normais. Assim, aumenta em resposta a uma série de estresses, como traumas, inflamações, endotoxinas e na gestação. E diminui na coagulação intravascular disseminada (19).

A coagulação intravascular disseminada (CIVD) é uma síndrome que pode ser encontrada em diversas patologias: infecções, neoplasias, doenças com imunocomplexos, doenças hepáticas, cirurgias extensas, traumatismos e doenças obstétricas (toxemia gravídica, abrupcio placentae, retenção de feto morto e de placenta, septicemia pós parto ou aborto e embolia por líquido amniótico) (19).

A CIVD resulta de ativação patológica da coagulação pela presença de quantidade anormal de trombina intravascular. O excesso de trombina leva à ativação de fatores da coagulação, com redução ou consumo das proteínas ou fatores sensíveis a ela. Forma-se fibrina, que se deposita em vasos de pequeno calibre, levando isto à retenção de grande quantidade de plaquetas a este nível. A fibrina depositada inicia a fibrinólise, aparecendo produtos de degradação do fibrinogênio/fibrina (PDF), que também interferem com o mecanismo hemostático (19).

Essa sequência de eventos é responsável pelo aparecimento de um quadro complexo, em que há fenômenos hemorrágicos associados a formação de trombos, o que caracteriza a CIVD.

Pacientes com doença hipertensiva específica da gestação (eclâmpsia e pré-eclâmpsia) geralmente apresentam alteração da coagulação (03,15,29,39).

O estudo destes distúrbios da hemostasia nesse grupo de patologia acima citado está pobremente investigado na literatura, principalmente se buscarmos estas alterações como marcadores precoces de uma CIVD que se inicia.

Tendo em vista obter uma correlação clínico laboratorial entre patologia (DHEG), alteração do fibrinogênio plasmático e alteração plaquetária no diagnóstico precoce da CIVD resolveu-se:

- Avaliar o nível de fibrinogênio plasmático em pacientes com DHEG.
- Fazer comparação de dois métodos quantitativos para dosar fibrinogênio: método de Clauss (avaliação cronométrica) e método de Gornall (avaliação colorimétrica).
- Fazer a contagem plaquetária em pacientes com DHEG.

TABELA I

FATORES DE COAGULAÇÃO		PESO MOLEULAR (KD)	CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA/ml	NÍVEL HEMOSTÁTICO (U/dl OU%)	VIDA MÉDIA (HORAS)
Fibrinogênio	I	340	2-4mg	50mg%	96-120
Protrombina	II	72	200µg	30-40	41-72
Tromboplastina recidual	III	45			
Iontes cálcio	IV				
Proacelerina	V	300	50µg	10-20	12-24
Proconvertina	VII	48	1-2µg	5-10	4-6
Fator anti hemofílico A	VIII	89-200	0.2µg	10-30	8-12
					(VIII:C)
Fator Von Willebrand (F.vW)	-	1.200-1.500	7µg	25	-
Fator anti hemofílico B	IX	55	3-4µg	10-40	18-30
Fator de Stuart-Prower	X	55	6-8µg	10-20	20-42
Antecedentes plasmático da tromboplastina	XI	160	4-7µg	15-30	48-72
Fator Hageman	XII	90	10µg	2-5	50-70
Fator estabilizante de Fibina	XIII	320	10-20µg	2-10	100-200
Fator Fitzgerald (HMWK)	100	70-80	-	1	
Fator Fletcher (Preceliceína) PK		88	20-50µg	-	-

2 - REVISÃO DA LITERATURA

Dentre todas as patologias que se manifestam ou se agravam no decorrer da gravidez, a doença hipertensiva específica da gestação (DHEG), é a mais frequente e aquela que se acompanha de maior morbiletalidade materna e perinatal.

Daí a importância de sua precoce identificação e do conhecimento das diversas alterações fisiopatológicas que se manifestam durante sua evolução, para edequear oportuna e correta conduta assistencial (24,32).

2.1 - Conceito:

A doença hipertensiva específica da gestação é entidade que se manifesta, em geral, na segunda metade da prenhez e, mais particularmente, no terceiro trimestre. Identifica-se pela ocorrência ou pelo agravamento de hipertensão, proteinúria e edema (pré-eclâmpsia), podendo, culminar em crise convulsiva e/ou coma (eclâmpsia) (24,25).

2.2 - Incidência:

A incidência da síndrome hipertensiva gira em torno de 10%(01).

Diversos fatores ou condições intervêm na incidência da DHEG, entre eles tem evidência:

2.2.1 - Hipertensão pré gravídica: 25-50% das gestantes portadoras da nefropatia hipertensiva, desenvolvem DHEG sobreposta (08).

2.2.2 - Diabetes: REZENDE (1955), referiu incidência da DHEG em 24-56% das gestantes portadoras de formas hipertensivas do diabetes.

2.2.3 - Idade materna avançada: SPELLACY e colaboradores (1986), referem maior incidência de síndrome hipertensiva em pacientes com mais de 40 anos e primigestas.

2.2.4 - Hereditariedade: CHESLEY e COOPER (1986), identificaram relação positiva da hereditariedade com a incidência da DHEG ao considerarem a anamnese obstétrica patológica de mães, filhas, irmãs e netas.

2.2.5 - Paridade:

A incidência de DHEG é quase específica a primigestas. Em geral, a moléstia não reincide em futuras gestações salvo quando ocorrem, outras associações como gemelidade, diabetes e prenhez molar (24).

2.2.6 - Mola Hidantiforme:

Nessa patologia a incidência da DHEG é maior e sua manifestação é mais precoce (primeira metade) (24).

2.2.7 - Idade materna jovem:

A incidência da DHEG é maior entre adolescentes com menos de 16 anos (24,37).

2.2.8 - Alimentação:

É inegável a associação e incidência da DHEG com dietas hipersódicas e hipoproteicas (13).

2.2.9 - Tabagismo:

Várias publicações tem referido menor incidência de DHEG entre as gestantes tabagistas (02,09,24,35).

2.2.10 - Nível sócio econômico:

É inegável a influência das condições sócio econômicas (nutrição deficiente, atividade muscular e estresse psicológico) entre as gestantes que desenvolvem DHEG (24).

2.3 - Sintomatologia:

Hipertensão, edema, e, proteinúria constituem a tríade sintomática peculiar a DHEG (17).

Quando a pressão diastólica está igual ou maior que 90 mmHg ou quando a pressão sistólica está igual ou maior que 140 mmHg (10,24,32).

Quando há presença de edema pré-tibial na paciente que está em 12 horas de repouso ou ganho de 2250g ou mais de peso em uma semana (10).

Quando ocorre presença de 300mg de proteínas na urina de 24 horas ou a presença de 1g/l na urina coletada de 6 horas de intervalo(10).

2.4 - Fisiopatologia:

Durante a gestação normal, há um aumento da volemia às custas de um aumento da massa eritrocitária e principalmente um aumento do volume plasmático. Este aumento de volemia leva a um aumento do volume sistólico e no débito cardíaco. Apesar disto, a pressão arterial quase não se modifica durante a gestação, sendo que as pequenas variações

que ocorrem são em geral refletidas como níveis diminuídos da pressão sistólica e diastólica, principalmente no segundo trimestre (10).

Este quadro, aumento da volemia e diminuição na resistência periférica, é causado pela produção de hormônios e substâncias vasoativas pela placenta (50α hidroxiprogesterona, prostaciclina e bradicinina). A ação destas substâncias sobre o sistema cardiovascular é evidenciada claramente pela refratariedade vascular ao efeito pressor de substâncias vasoativas (angiotensina), que as gestantes normais apresentam (10).

A gestante com DHEG ou que é candidata a desenvolvê-la, na segunda metade da gestação não apresenta esta refratariedade vascular as substâncias pressoras característica da maioria das grávidas. Portanto uma gestante com pré eclampsia reage a infusão de substâncias vasopressoras da mesma maneira como se não estivesse grávida. Não se sabe a razão dessa perda de proteção vascular. Sabe-se que as gestantes que vão desenvolver pré-eclampsia não apresentam a segunda onda de inversão trofoblástica que ocorre em torno da 13ª semana de gravidez. E esta ausência seria o fator responsável por uma insuficiência vascular placentária, que, por sua vez, levaria a uma diminuição na produção pela placenta de hormônios e substâncias vasoativas. O que resulta na perda da refratariedade à substâncias vasopressoras, com formação de vaso espasmo generalizado, característica mais importante da pré eclâmpsia (10).

Na eclâmpsia, a oclusão súbita das arteríolas, capilares e vênulas por trombos plaqueta-fibrina conduz a dano tissular isquêmico. Quando o mecanismo da formação do coágulo é disparado, agregados de plaquetas e trombos são arrastados na microcirculação do cérebro. E se os vasos envolvidos fornecem uma porção do córtex motor, a isquemia produzida resulta em convulsão (29).

O alargamento dos agregados de plaquetas danifica o endotélio localmente e a pressão sanguínea força as hemácias para fora na região perivascular, produzindo hemorragias em círculo que representa a única lesão que ocorre virtualmente 100% do tempo em todas as pacientes com eclâmpsia (29).

Na DHEG ocorre várias alterações fisiológicas como alterações cardiovasculares, alterações renais, alterações cerebrais, alterações endócrinas, alterações retinianas, alterações placentárias e alterações sanguíneas (24).

A CIVD tem sido implicada na patogênese da eclâmpsia e pré-eclâmpsia por alguns autores. (24).

Uma teoria mais recente defende que tromboplastina de origem placentária invade a circulação materna, ^{com} a velocidades variadas produzindo CIVD e posteriormente eclâmpsia e pré-eclâmpsia. Por conta de fibrina depositada intravascularmente, casos fatais de DHEG tem sido descritos (22,26,29).

2.5 - Quadro Laboratorial:

A gestante normal tem aumento do sangue circulante de cerca de 50%. Na paciente com DHEG em função do angioespasmo, tem sido referidas várias alterações sanguíneas, como: redução da volemia, determinando hemoconcentração. Alterações morfológicas das hemácias, esquisocitose e esferocitose. ^{redução} Redução da proteinemia (28,30). Aumento do ferro sérico, uricemia, elevação dos níveis de cobre e zinco no plasma (24).

Pritchard, em 1954, descreveu uma anemia hemolítica microangiospática nas toxêmicas graves. Como consequência podem ocorrer reticulocitose, elevação de bilirrubinas e esporadicamente hemoglobinemia e hemoglobinúria (28).

Alteração da coagulação ocorre na DHEG. Trombocitopenia é o chado hematológico mais frequente (3,15,29,39). Isso deve à deposição plaquetária sobre lesões do endotélio vascular consequentes à vaso contricção (27).

Fibrinogênio e outros fatores da coagulação são consumidos e suas concentrações plasmáticas estão reduzidas (29).

Os níveis dos produtos de degradação da molécula do fibrinogênio (PDF) se alteram sensivelmente (24).

O consumo de trombina e antitrombina III se mostra aumentada na gestação normal e DHEG (6,11). Esse progressivo aumento leva a redução da antitrombina III plasmática.

3 - MATERIAL E MÉTODO

O estudo foi realizado com pacientes matriculados na Maternidade Escola Assis Chateaubriand - MEAC no período de setembro de 1994 a janeiro de 1995 e baseou-se na técnica caso controle.

Casos: foram estudados 30 mulheres que apresentavam doença hipertensiva específica da gestação - DHEG, 05 com eclâmpsia no primeiro dia pós cirurgia e 25 grávidas com pré-eclâmpsia tendo sido classificada anteriormente pelo médico como pré-eclâmpsia leve ou grave.

Essas pacientes tinham idade variadas de 14 a 41 anos, foram entrevistadas antes da coleta do material e dados relativos a história gestacional, abortamento, partos pré-maturos, antecedentes patológicos gestacionais, informações sobre uso de anticoagulantes, foram registrados numa ficha conforme a figura 1.

Controles: foram analisadas 30 mulheres, 10 pacientes grávidas que não apresentavam complicações (eclâmpsia e pré-eclâmpsia), 10 pacientes submetidas à cirurgia cesárea eletiva no primeiro dia pós-cirurgia e 10 mulheres não grávidas sem história de doença hemorrágica.

Apresentavam-se com idade variando entre 17 e 44 anos, foram entrevistadas antes da coleta do material e dados como uso de anticoagulantes, uso de algum medicamento, problemas de coagulação, foram registrados numa ficha conforme a figura 2.

Os casos e controles em jejum, foram submetidos a punção venosa à vácuo, coletando-se duas amostras com 5ml de sangue anticoagulado com EDTA para contagem de plaquetas e citrato de sódio a 3,8% para dosagem do fibrinogênio.

As amostras foram analisadas em um intervalo de tempo de 2 a 4 horas após a coleta para que não ocorresse falha no mecanismo de formação do coágulo, pois, estudos evidenciaram que o fibrinogênio do plasma armazenado torna-se progressivamente menos coagulável (34).

A dosagem do fibrinogênio foi realizada através da técnica avaliação cronométrica segundo o método de Clauss e através da avaliação colorimétrica, segundo o método de Gornall, utilizando plasma.

A técnica de Gornall baseia-se na formação do coágulo pela ação do ácido épsilon amino capróico e trombina e sua dissolução em meio alcalino. O fibrinogênio presente no plasma reage com o biureto desenvolvendo coloração roxa proporcional a sua concentração na amostra (23)

O teste consiste em adicionar 1,0ml do plasma em um tubo de ensaio, colocar 4,0 ml de tampão imidazol salino p^H 7,4 com ácido épsilon amino caproico e 0,1 ml de trombina diluída 1:5 com salina, homogeneizar suavemente por inversão, colocar um bastão de vidro dentro do tubo e incubar a $37^{\circ}C$ por 10 min. Depois do período de incubação mover o bastão com movimentos circulares até a completa aderência do coágulo. Retira-se o coágulo, lava-se com água destilada, enxuga-se em um papel de filtro colocá-lo em um tubo de ensaio limpo, adicionar 0,5ml de hidróxido de sódio 0,5M(NaOH 0,5M) e 2,0ml do reativode biureto (17,18), homogeneizar e colocar em banho- maria a $56^{\circ}C$ por 15 minutos.

Determinar a absorbância do teste em 540nm ou fitro verde (510 a 550), acertando o zero com o branco (0,5ml de hidroxido de sódio 0,5M e 2,0ml de reativo de biureto).

CÁLCULO

mg/dl = Absorbância do teste x fator ,onde:

$$\text{fator} = \frac{l}{k} \quad k = \frac{\text{Absorbância do padrão}}{\text{Concentração do padrão}}$$

O valor de referencia utilizado nessa técnica para o fibrinogênio é de 190 - 450 mg/dl.

Solução tampão imidazol salino p^H 7,4 com ácido épsilon amino capróico.

Dissolver 1,36g de imidazol em um balão volumétrico de 100ml, completar o volume com água destilada.

Colocar 25 ml desta solução em um balão volumétrico de 500ml, adicionar 13,6 ml de ácido clorídrico 0,1 N e completar o volume com água destilada.

Ajustar o p^H para 7,4 .

Adicionar para 300ml de tampão imidazol salino, 2ml de ácido épsilon amino capróico (4g).

Relacionar 500 ml de tampão imidazol salino p^H 7,4 com ácido épsilon amino capróico para 1000ml de NaCl 0,9%.

A técnica de Clauss baseia-se na coagulação do plasma diluído com trombina. O tempo para formação do coágulo é inversamente proporcional a concentração do fibrinogênio na amostra (5,14). O valor de referência para fibrinogênio utilizado nessa técnica é de 200 - 450 mg/dl.

A contagem de plaquetas foi feita pelo método de Todd e Sanford, na câmara de Neubauer (17,18).

O valor de referência para contagem plaquetária é de $150 - 450 \times 10^3/\text{mm}^3$.

Todos os testes foram realizados no laboratório de hemostasia do HEMOCE.

• Nas variáveis estudadas a análise estatística consistiu em apresentar valores das médias, desvio padrão e coeficiente de variação para os grupos classificados como caso e como grupo controle.

Em seguida foram comparadas as médias dos grupos através do teste t-student ao nível de significância de 5%. Para melhor ilustrar as tabelas apresentamos os gráficos das médias.

MULHERES GRAVIDAS <NORMAIS, PRE-ECLAMPSIA E ECLAMPSIA>

DATA: ____ / ____ / ____

No. DO PRONTUARIO DA GESTANTE: _____

DADOS PESSOAIS:

NOME: _____ IDADE GESTACIONAL: _____

IDADE: _____ RAÇA: _____ OCUPAÇÃO: _____

HISTORIA GESTACIONAL

No. DE GESTAÇÃO: _____ No. DO PARTO: _____ No. DE FETO MORTO: _____

ABORTAMENTO

EXPONTANEO: [] PROVOCADO: [] AMBOS: []

PARTOS PREMATUROS

PARTO EUTOCICO: [] PARTO DISTOCICO: [] AMBOS: []

GESTAÇÃO MULTIPLA

SIM: [] NÃO: [] AMBOS: []

ANTECEDENTES PATOLOGICOS GESTACIONAIS

PRE-ECLAMPSIA: [] HEMORRAGIA: [] OUTRAS: []
ECLAMPSIA: [] COMPLICAÇÃO TROMBOEMBOLICAS: []

GRAVIDEZ ATUAL

DATA DA ULTIMA MESTRUAÇÃO: ____ / ____ / ____

DATA PROVAVEL DO PARTO: ____ / ____ / ____

PRÉ-NATAL: SIM: [] NÃO: []

HABITOS

USO DE DROGAS: SIM: [] NÃO: [] QUAIS: _____

USO DE ANTICOAGULANTES: SIM: [] NÃO: [] QUAIS: _____

USO DE ALGUM MEDICAMENTO: SIM: [] NÃO: [] QUAIS: _____

EXAMES LABORATORIAIS

CONTAGEM DE PLAQUETAS: _____ /MM3

DOSAGEM DE FIBRINOGENIO

TECNICA DE CLAUSS: _____ /Mg/Ml

TECNICA DE GORNALL: _____ /Mg/Ml

MULHERES NÃO GRAVIDAS

DATA: _____/_____/_____

No. DO PRONTUARIO: _____

DADOS PESSOAIS:

NOME: _____

IDADE: _____ RAÇA: _____ OCUPAÇÃO: _____

PATOLOGIA

TEM PROBLEMAS DE COAGULAÇÃO:

SIM: [] NÃO: [] OUTROS: []

HABITOS

USO DE DROGAS: SIM: [] NÃO: [] QUAIS:

USO DE ANTICOAGULANTE: SIM: [] NÃO: [] QUAIS:

USO DE ALGUM MEDICAMENTO: SIM: [] NÃO: [] QUAIS:

EXAME LABORATORIAIS

CONTAGEM DE PLAQUETAS: _____/MM3

DOSAGEM DE FIBRINOGENIO

TECNICA DE CLAUSS: _____/Mg/Ml

TECNICA DE GORNALL: _____/Mg/Ml

4 - RESULTADOS

Foram estudadas 30 pacientes com média de idade de 24,2 anos (Tabela 2). Destas, 5 (16,67%) apresentaram eclâmpsia no primeiro dia pós parto e 25 (83,33%) eram pacientes grávidas com pré-eclâmpsia. Nesse grupo, 11 (36,67%) eram primigestas (Tabela 3).

Para o grupo controle foram estudadas 30 mulheres com idade variando de 17 a 44 anos, com média de 24,8 anos (Tabela 4). Sendo 10 grávidas normais, 10 pacientes com cesárea eletiva, no primeiro dia pós cirurgia e 10 mulheres não grávidas.

Quanto aos resultados da pesquisa, na análise do fibrinogênio pelo método de Clauss e Gornall, observamos que 15 (50%) pacientes portadores de DHEG, apresentaram decréscimo na concentração do fibrinogênio plasmático. Sendo, 4 (26,67%) com eclâmpsia no primeiro dia pós-parto e 11 (73,33%) pacientes grávidas com pré-eclâmpsia.

A tabela 5 mostra os valores obtidos na análise do fibrinogênio, pelos métodos de Clauss e Gornall. Observou-se que em média não existe diferença estatisticamente significativa. Os métodos são equivalentes (figura 1).

As tabelas 6 e 7 ilustram a média, desvio padrão e coeficiente de variação da concentração de fibrinogênio em mg/dl obtida pelos dois métodos utilizados.

Analisando as médias dos valores da concentração de fibrinogênio plasmático pelos dois métodos para o grupo de pacientes com eclâmpsia no primeiro dia pós-parto, e o seu grupo controle, pacientes com cesárea eletiva no primeiro dia pós-cirurgia, constatou-se que não é estatisticamente significativa (tabela 8) (figura 02 e II).

Comparando o valor das médias encontradas na dosagem do fibrinogênio pelos dois métodos, para o grupo de pacientes grávidas com pré-eclâmpsia com o grupo controle, grávidas normais. Observou-se que a média da concentração do fibrinogênio do grupo estudado, foi menor que o seu grupo controle (tabela 9) (figura 3 e III).

Quando comparados os valores médios obtidos na dosagem de fibrinogênio pelos dois métodos, para o grupo de mulheres não grávidas e grávidas normais, verificamos que não apresentaram diferença significativa. Os valores apresentados estão nos limites normais, contrastando com a literatura que diz ocorrer uma elevação na concentração de fibrinogênio plasmático no decorrer da gestação (tabela 10) (figura 4 e IV).

Quanto a variável plaquetas, 20 (66,7%) pacientes portadoras de DHEG, apresentaram trombocitopenia, sendo 5 (25,0%) com eclâmpsia no primeiro dia pós-parto, e 15 (75,0%) pacientes grávidas com pré-eclâmpsia.

Os resultados expressos na tabela 11, analisam a variável plaquetas, nos grupos caso e controle.

O valor médio da contagem de plaquetas para o grupo de pacientes com eclâmpsia no primeiro dia pós-parto, foi significativamente inferior ao do grupo controle, pacientes com cesárea eletiva no primeiro dia pós-cirurgia (tabela 12) (figura 5).

Constatou-se que os valores médios da contagem plaquetária nos outros grupos quando comparados, não mostraram diferença significativa (tabela 13 e 14) (figura 6 e 7).

TABELA 2 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DE 30 PACIENTES COM DHEG DE ACORDO COM A IDADE EM ANOS.

IDADE	FREQUÊNCIA	%
10 — 20	09	30,0
20 — 30	15	50,0
30 — 40	05	16,7
40 — 50	01	0,33
TOTAL	30	100,0

*30
50
16,7
0,33
97,03
→ deve ser 3,3*

TABELA 3 - DISTRIBUIÇÃO DO N°. DE GESTAÇÕES NOS GRUPOS ESTUDADOS.

GRUPOS GESTAÇÕES	ECLÂMPSIA	PRÉ-ECLÂMPSIA	CESÁREA ELETIVA	GRÁVIDAS NORMAIS
PRIMÍPARAS	04	07	02	03
MULTÍPARAS	01	18	08	07
TOTAL	05	25	10	10

aqui é mais fácil *→ aqui deve ser outro*

TABELA - 4 DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DE 30 MULHERES GRUPO CONTROLE DE ACORDO COM A IDADE EM ANOS.

IDADE	FREQUÊNCIA	%
10 — 20	08	26,67
20 — 30	19	63,33
30 — 40	02	6,67
40 — 50	01	3,33
TOTAL	30	100,0

**TABELA 5 - VALORES OBSERVADOS DA DOSAGEM DE FIBRINOGÊNIO (mg/dl)
ANALISADOS POR DOIS MÉTODOS (CLAUSS E GORNALL)**

MÉTODO	
CLAUSS	GORNALL
254	225
196	187
198	187
197	187
102	100
274	268
210	200
224	218
274	237
236	206
254	237
198	193
176	156
224	218
131	131
210	200
172	169
172	169
221	187
196	181
196	187
116	106
210	200
224	218
176	156
236	206
224	218
210	200
176	169
196	187
258	250
268	268
240	237
224	218
217	206
292	287
204	200
224	218
252	231
249	244

*es fuen to
vou abasar
aquí e con
tina na
pag seguinte*

N.S / Poster

MÉTODOS	
CLAUSS	GORNALL
298	213
196	193
280	268
196	187
196	187
292	281
177	168
232	255
210	200
192	187
254	238
232	231
254	237
254	231
221	200
292	281
232	231
292	281
254	231
254	231
MÉDIAS	209,38
221,82	

TABELA 6 -ESTIMAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE FIBRINOGENIO EM mg/dl NO GRUPO DE PACIENTES COM DHEG.

PACIENTES MÉTODO	ECLÂMPسيا				PRÉ ECLÂMPسيا			
	AMPLITUDE	\bar{X}	S	CV%	AMPLITUDE	\bar{X}	S	CV%
MÉTODO DE CLAUSS	102,00-254,00	187,40	54,58	29,12	116,00-274,00	205,44	37,65	18,33
MÉTODO DE GORNALL	100,00-255,00	177,20	46,19	26,06	106,00-268,00	192,68	34,56	17,94

TABELA 7-ESTIMAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE FIBRINOGENIO EM mg/dl NO GRUPO DE PACIENTES CONTROLES.

CONTROL MÉTODO	CESÁREA ELETIVA				GRAVIDAS NORMAIS				NÃO GRAVÍDAS			
	AMP	\bar{X}	S	CV%	AMP	\bar{X}	S	CV%	AMP	\bar{X}	S	CV%
MÉTODO DE CLAUSS	177,00 298,00	226,90	45,94	20,24	221,00 292,00	253,9	23,44	9,23	204,00 292,00	242,80	26,45	10,89
MÉTODO DE GORNALL	168,00 281,00	210,90	37,07	17,58	200,00 281,00	239,2	24,43	10,21	200,00 287,00	235,90	27,40	11,61

TABELA 8 - VALORES ENCONTRADOS DE FIBRINOGENIO EM mg/dl NAS PACIENTES COM ECLÂMPISIA NO PRIMEIRO DIA PÓS PARTO COMPARADO AO CONTROLE.

GRUPO MÉTODO	CESÁREA ELETIVA			ECLÂMPISIA		
	\bar{X}	S	CV%	\bar{X}	S	CV%
MÉTODO DE CLAUSS	226,90	45,90	20,24	187,40	54,58	29,12
MÉTODO DE GORNALL	210,90	37,07	17,58	177,20	46,19	26,06

TABELA 9 - VALORES ENCONTRADOS DE FIBRINOGENIO EM mg/dl NAS PACIENTES GRÁVIDAS COM PRÉ ECLÂMPISIA, COMPARADO AO CONTROLE.

GRUPO MÉTODO	GRÁVIDAS NORMAIS			PRÉ ECLÂMPISIA		
	\bar{X}	S	CV%	\bar{X}	S	CV%
MÉTODO DE CLAUSS	253,90	23,44	9,23	204,44 *	37,65	18,33
MÉTODO DE GORNALL	239,20	24,43	10,21	192,68 **	34,56	17,94

* P < 0,05

** P < 0,001

TABELA 10 - VALORES ENCONTRADOS DE FIBRINOGENIO EM mg/dl NAS PACIENTES GRÁVIDAS NORMAIS, COMPARADO AO CONTROLE.

GRUPO MÉTODO	NÃO GRÁVIDAS			GRÁVIDAS NORMAIS		
	\bar{X}	S	CV%	\bar{X}	S	CV%
MÉTODO DE CLAUSS	242,80	26,45	10,89	253,90	23,44	9,23
MÉTODO DE GORNALL	235,90	27,40	11,61	239,20	24,43	10,21

VII
TABELA 11 - CONTAGEM DE PLAQUETAS/mm³ NO GRUPO DE PACIENTES, COMPARANDO AO CONTROLE

PACIENTES	AMPLITUDE	-- X	S	CV (%)
ECLÂMPSIA	45000 - 94000	63000	20940	33,24
PRÉ-ECLÂMPSIA	40000 - 302000	152320	71060	46,05
CONTROLE				
CESÁRIA ELEVADA	102000 - 276000	177400	59400	30,66
GRÁVIDAS NORMAIS	147000 - 310000	197800	52467	26,52
NÃO GRÁVIDAS	152000 - 270000	199600	47840	23,97

?

↓
 eletrota

fixar as linhas
 divisórias verticais

est

10
TABELA 12 - CONTAGEM DE PLAQUETAS / mm³ NAS PACIENTES COM ECLÂMPSIA NO PRIMEIRO DIA PÓS CIRÚRGIA, COMPARADO AO CONTROLE.

PACIENTES MÉTODO	CESÁREA ELETIVA			ECLÂMPSIA		
	\bar{X}	S	CV%	\bar{X}	S	CV%
DIRETO DE TODD E SANFORD	177400	54400	36,66	63000 **	20940	33,24

** P < 0,001

✓
TABELA 13 - CONTAGEM DE PLAQUETAS / mm³ NAS PACIENTES GRÁVIDAS COM PRÉ ECLÂMPSIA, COMPARADO AO CONTROLE.

PACIENTES MÉTODO	GRÁVIDAS NORMAIS			PRÉ ECLÂMPSIA		
	\bar{X}	S	CV%	\bar{X}	S	CV%
DIRETO DE TODD E SANFORD	197800	52467	26,52	152320	71060	46,05

✓
TABELA 14 - CONTAGEM DE PLAQUETAS / mm³ NAS PACIENTES GRÁVIDAS NORMAIS, COMPARADO AO CONTROLE.

PACIENTES MÉTODO	NÃO GRÁVIDAS			GRÁVIDAS NORMAIS		
	\bar{X}	S	CV%	\bar{X}	S	CV%
DIRETO DE TODD E SANFORD	199600	47840	23,97	197800	52467	26,52

** P < 0,001

estor

GRÁFICO 1 - MÉDIA DA DOSAGEM DE FIBRINOGENO (mg/dl) PELOS MÉTODOS CLAUSS E GORNALL

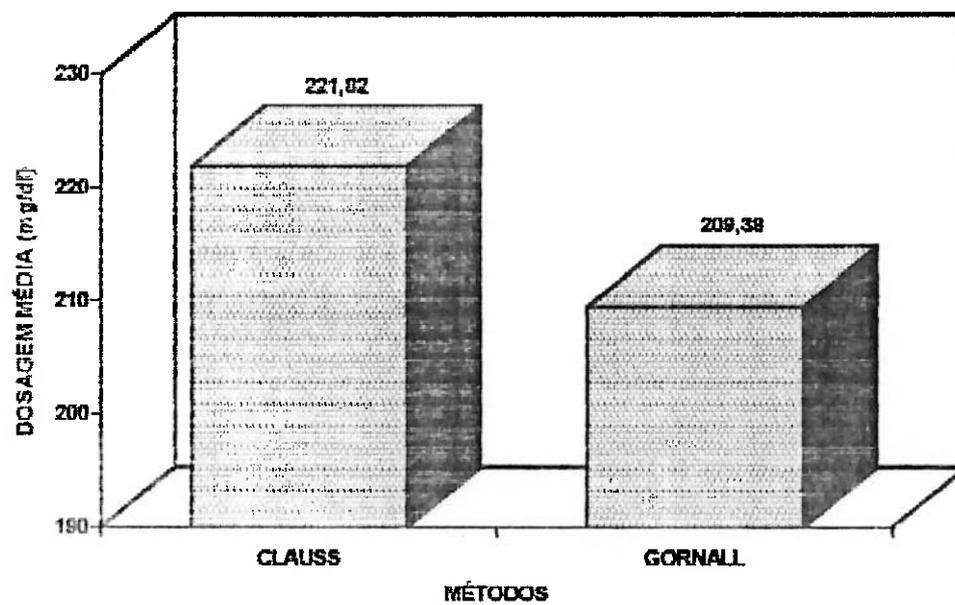


GRÁFICO 2- MÉDIAS DAS DOSAGENS DE FIBRINOGÊNIO (mg/dl) PELO MÉTODO DE CLAUSS NAS PACIENTES COM ECLÂMPسيا E COM CIRURGIA ELETIVA.

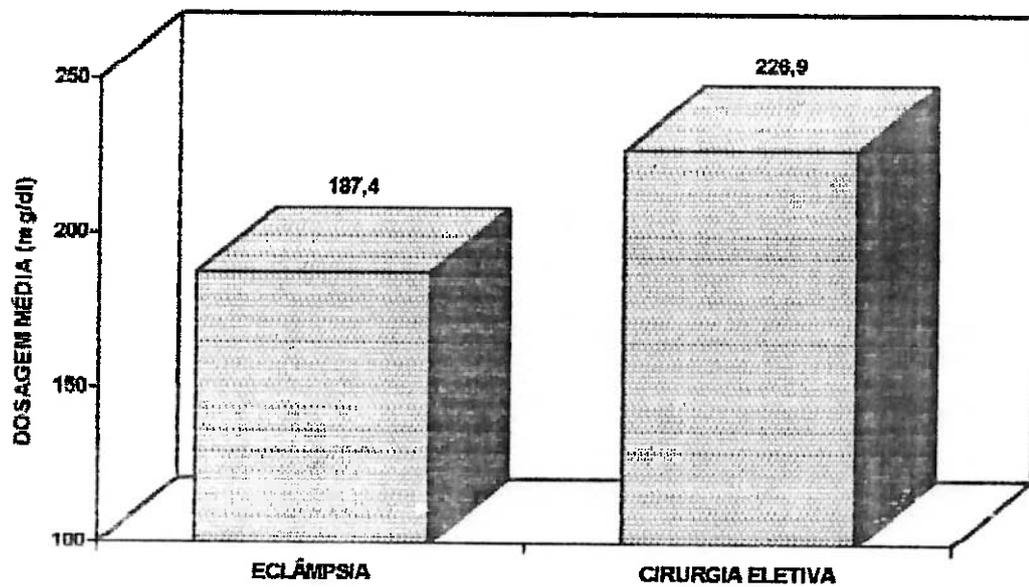


GRÁFICO 3 - MÉDIAS DAS DOSAGENS DE FIBRINOGÊNIO (mg/dl) PELO MÉTODO DE CLAUSS NAS PACIENTES COM PRÉ-ECLÂMPسيا E GRÁVIDAS NORMAIS.

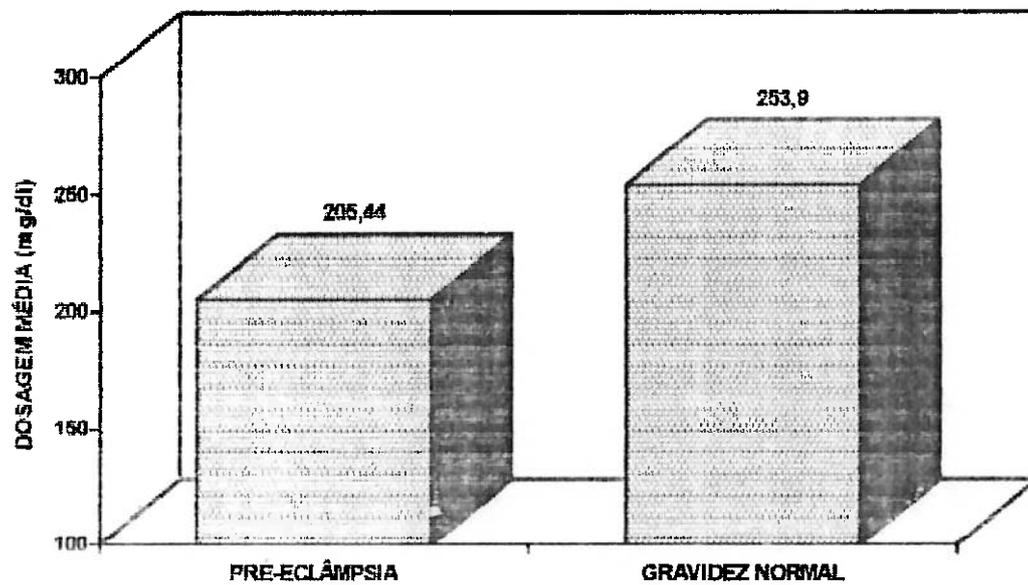


GRÁFICO 4 - MÉDIAS DAS DOSAGENS DE FIBRINO GÊNIO (mg/dl) PELO MÉTODO DE CLAUSS NAS PACIENTES NÃO GRÁVIDAS E GRÁVIDAS NORMAIS.

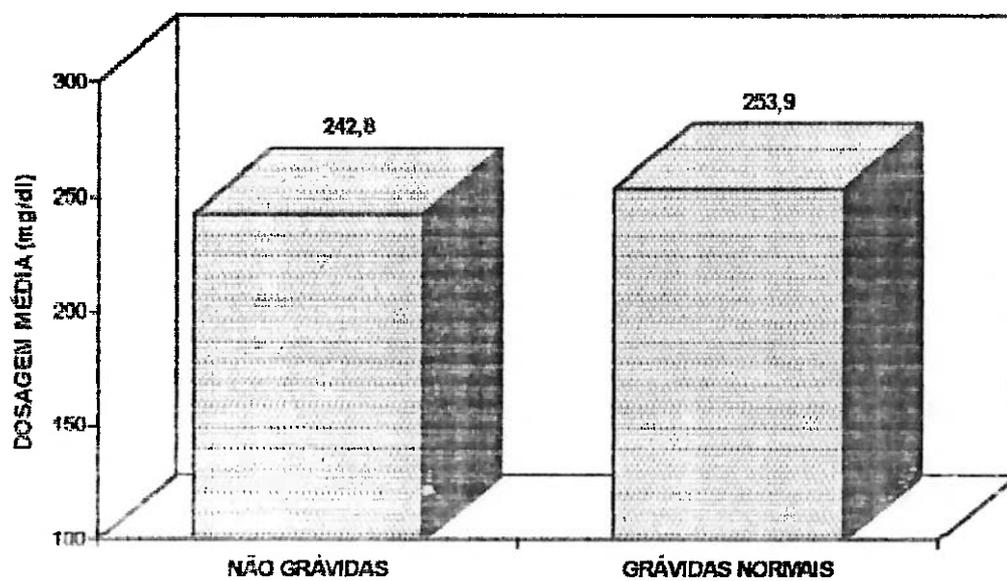


GRÁFICO II - MÉDIAS DAS DOSAGENS DE FIBRINOGENO (mg/dl) PELO MÉTODO DE GORALL NAS PACIENTES COM ECLÂMPسيا E COM CIRURGIA ELETIVA.

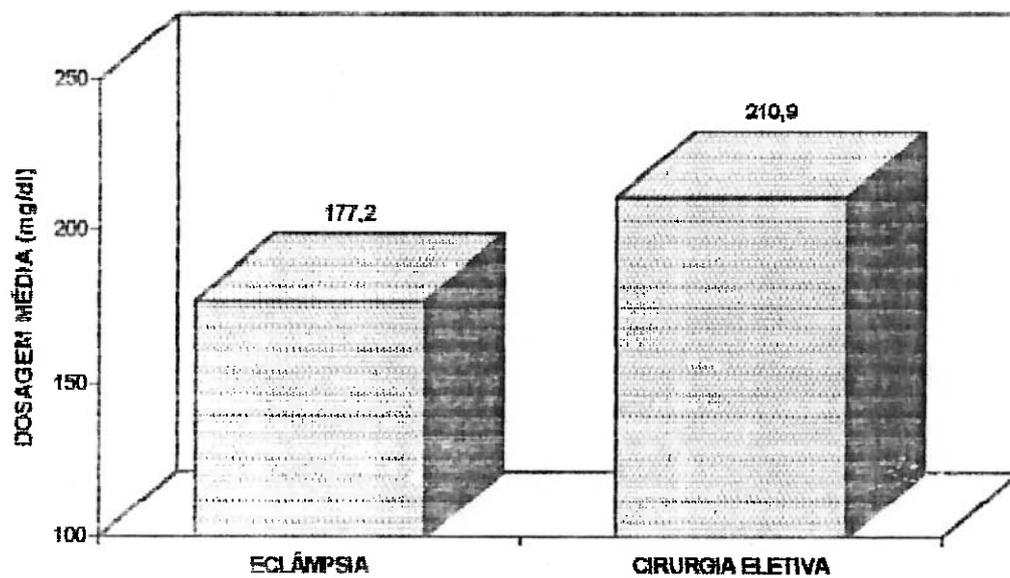


GRÁFICO III - MÉDIAS DAS DOSAGENS DE FIBRINOGÊNIO (mg/dl) PELO MÉTODO DE GORNALL NAS PACIENTES COM PRÉ-ECLÂMPسيا E GRÁVIDAS NORMAIS.

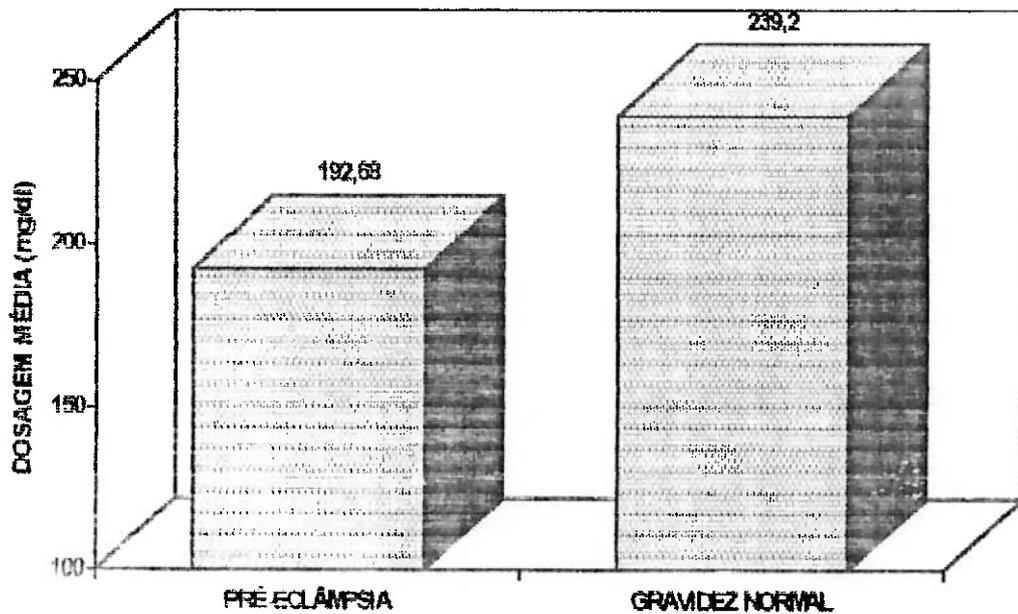


GRÁFICO IV - MÉDIAS DAS DOSAGENS DE FIBRINOGENO (mg/dl) PELO MÉTODO DE GOMALL NAS PACIENTES NÃO GRÁVIDAS E GRÁVIDAS NORMAIS.

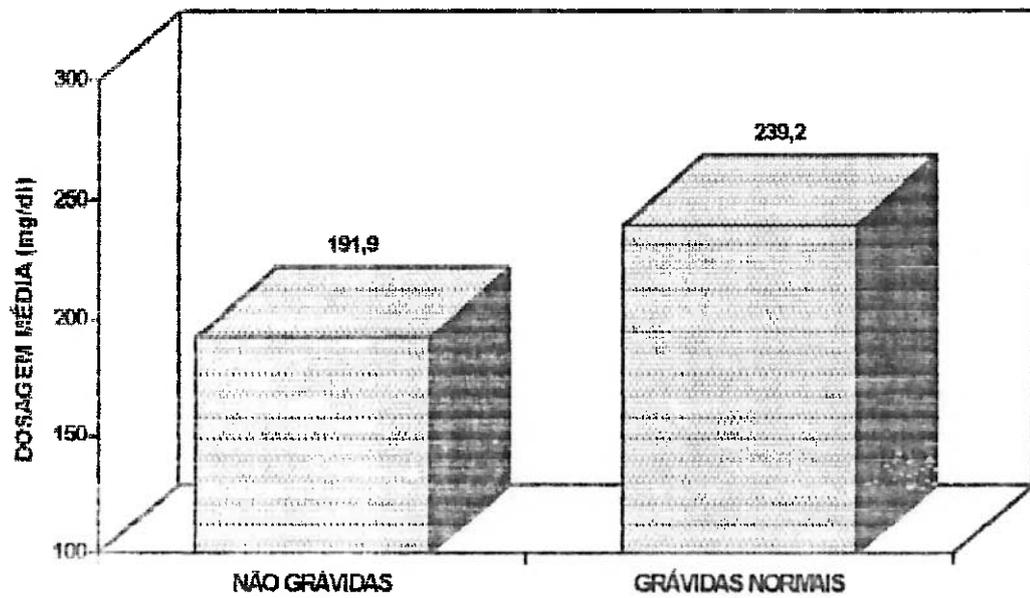


GRÁFICO 6 - MÉDIAS DO NÚMERO DE PLAQUETAS (mm³) EM PACIENTES COM ECLÂPSIA E CIRURGIA ELETIVA.

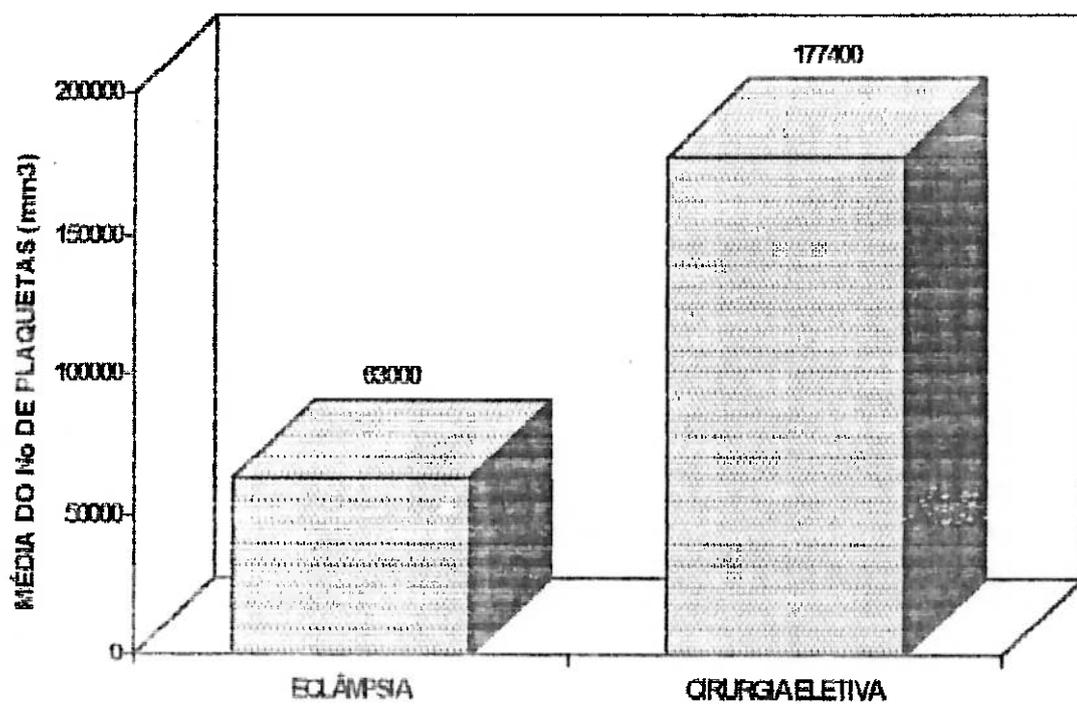


GRÁFICO 8 - MÉDIAS DO NÚMERO DE PLAQUETAS (mm³) EM PACIENTES COM PRÉ-ECLÂMPسيا E GRÁVIDAS NORMAIS.

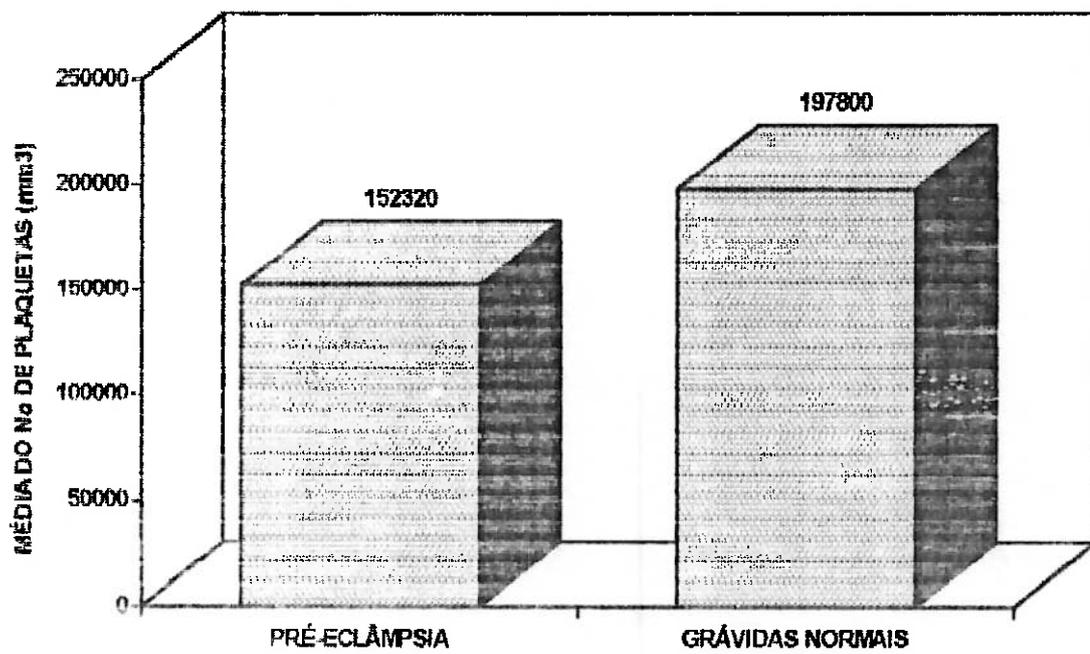
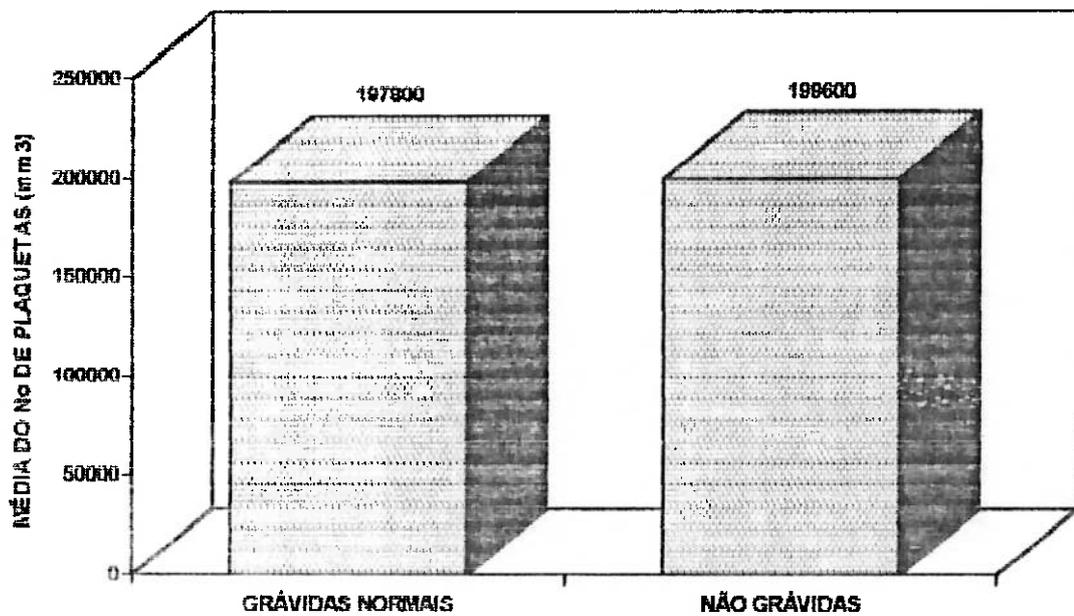


GRÁFICO 7 - MÉDIAS DO NÚMERO DE PLAQUETAS (mm³) EM PACIENTES GRÁVIDAS NORMAIS E NÃO GRÁVIDAS.



5 - DISCUSSÃO

A DHEG é uma patologia de séria gravidade e muitos esforços tem sido feitos para prevenir seu desenvolvimento, melhorar seu acompanhamento clínico.

Está associada a várias alterações da hemostasia. Podendo estar relacionada a uma coagulação intravascular crônica sub clínica (21).

Nessa condição, o estímulo para a coagulação intravascular crônica é leve. Inicialmente, há uma pequena redução do nível plasmático de fibrinogênio e em muitos dos outros fatores da coagulação. Logo em seguida, esses fatores serão mantidos acima dos valores normais, pelo processo crescente de produção, devido a super utilização continua no processo crônico de formação do coágulo. Devido a isso, fibrina solúvel e produtos da degradação do fibrinogênio, estão elevados no sangue circulante. As plaquetas são uma exceção à esse processo, seus números tendem a permanecer abaixo dos valores normais (21).

A concentração do fibrinogênio tem apresentado reduzido em algumas publicações (19,24,29). Neste estudo, ficou demonstrado que houve uma diminuição na sua concentração plasmática, principalmente nas pacientes adultas jovens, primigestas que apresentavam eclâmpsia. Nas pacientes grávidas com pré-eclâmpsia, a concentração do fibrinogênio foi variável e isso pode ter correlação com o nível de gravidade apresentada pela paciente (forma leve ou grave).

Os grupos controles se comportaram como o esperado, entretanto nesse grupo de grávidas normais estudado, a concentração do fibrinogênio plasmático, apresentou-se no parâmetro inferior de normalidade, o que contrasta com os dados descritos na literatura (21,40), que mostra uma tendência a aumentar progressivamente durante a gestação.

Analisando os resultados encontrados, e a metodologia utilizada para avaliação do nível de fibrinogênio plasmático, o método de Gornall apresentou uma tendência a diminuir os valores, entretanto a variação foi inferior a 10%, significando que os dois métodos são equivalentes.

Trombocitopenia é o achado mais frequente na DHEG. Este estudo mostrou uma diminuição no número de plaquetas não discordando de outros trabalhos, onde a maioria sugere que há uma discreta plaquetopenia associada à gravidez normal e à gravidez com DHEG (03,15,24,39). E isso pode ser justificado devido a substituição mais lenta das plaquetas no sangue circulante do que outros fatores da formação do coágulo e/ou que pequenas quantidades de trombina são necessárias para agregar grandes números de plaquetas (16,20,21,40).

De acordo com vários trabalhos (20,21,27,29) pacientes com DHEG apresentam uma coagulopatia de consumo, o que ficou caracterizado no presente estudo.

6 - CONCLUSÃO

Neste estudo, ficou evidente que os dois métodos (Clauss e Gornall) empregados para dosagem do fibrinogênio plasmático, mostrou-se equivalentes e confirmatórios, já que o índice de variação foi inferior a 10%.

Considerando os resultados obtidos, 66,7% de pacientes trombocitopênicas e 50,0% com decréscimo na concentração plasmática de fibrinogênio, constatou-se que esses exames laboratoriais são de grande importância no diagnóstico e acompanhamento clínico de pacientes com DHEG, visto que estas podem chegar a desenvolver um quadro clínico de C.I.V.D

Resta-nos afirmar a correlação forte e positiva entre DHEG e alteração patológica da hemostasia. Este estudo demonstrou de maneira evidente que pacientes portadoras de eclâmpsia e pré-eclâmpsia tem alteração plaquetária e hipofibrinogenemia o que aponta para o desenvolvimento possível de uma CIVD o que no entanto na maioria das vezes não ocorre; o porque de apenas poucas pacientes demonstrarem clinicamente através de trombose sistêmica e hemorragia incoercível ainda não está explicado, no entanto se detectado precocemente essas alterações poderemos melhor observar estas gestantes e oferecer melhores soluções diante de uma patologia tão grave e muitas vezes fatal.

OK

7 - REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS

- ✓ 1 - ANDREWS, J et al . Maternal and perinatal effects of hipertension at term. J. Reprod. Med. Obstet. Gynecol., 37:73, 1992.
- ✓ 2 - ANDREWS, J.; MC. GARRY. J. M. A community study of smoking in pregnancy. J. Obstet gynaecol Br. commonw, 79:1057, 1972.
- ✓ 3 - BURROWS, R.F et al. A prospective study investigating the mechanism of thrombocytopenia in pre-eclâmpsia. Obstet. Gynecol. 70:334, 1987.
- 4 - CHESLEY, L. C.; COOPER, D.W. Genetics of hypertension in pregnancy: possible single gene control of pre eclâmpsia and eclâmpsia in the descendentes of eclamptic women. Br. J. Obstet. Gynaecol.; 93:898, 1986.
- 5 - CLAUSS, A. Fibrinogênio: Acta Haematol., V.17,p.237-246, 1957.
- ✓ 6 -DE BOER,K et al. Enhanced Thrombin generation in normal and hipertensive pregnancy Am. J. Obstet. Gynecol., 160:95, 1989.
- ✓ 7 -DEKKER, C.A.; SIBAI, B.M. Pathophysiology of hipertensive disorders. IN: GLEICHER, N et al. principles and practice of medical therapy in pregnancy. Appleton e lange. Norwolk, p. 845, 1992.
- ✓ 8 - DIECMANN,W.J. Toxemias of pregnancy. St. Louis Missouri, Mosby, 1952.
- ✓ 9 - DUFFUS,G.M.,MAC GILLIVRAY, I. The incidence of pre eclamptic toxemia in smokers and nonsmokers. Lancet, 01:994, 1968.
- ✓ 10- FREITAS, F; COSTA, S.M. Rotinas em obstetria. Editora Artes Médicas Sul LTDA. Porto Alegre, p. 108-130, 1989.
- ✓ 11- GILABERT, J et al. Physiological coagulation inhibitors (Protein S, Protein C and anti-thrombin III) in severa pre eclamptic states and in users of oral contraceptives. Thromb. Res.; 49:319, 1988.
- ✓ 12- HALLEY, P.O. Fisiologia e patologia da coagulação sanguínea. In: Hematologia Clínica. 3. ed. Rio de Janeiro. Atheneu, Cap.22. p. 293-506, 1988.

Oliveira, K.P.

celina maria

- ✓ 13- HUGHES, T.D. Antenatal can and the prevention of eclampsia. Med. J. Aust. 02:48, 1956.
- ✓ 14-KARDICH, L.C; AVALOS, J.C.S; VIDAL,H.O; GUERRA, C.Fisiologia de la hemostasia. In: Manual de Hemostasis.2.ed. p. 3-17, 271-289, 1992.
- ✓ 15-KATZ, V.L et al - The natural history of thrombocytopenia associated with pre eclâmpsia. AmM. J. Obstet. Gynecol. 163:1142, 1990.
- ✓ 16-KELTON, J.G; NEAME, P.B, HUNTER, D; GIBSON B. Thrombocytopenia in pre eclâmpsia and eclâmpsia. Thrombosis and Hemostasis. 8:3; p 234-246, 1982.
- ✓ 17-LIMA, A. O; SOARES, J.B; GREGO, J.B; GALIZZI, J; CANÇADO, J.R. Hematologia; In: Métodos de laboratórios aplicados a clínica. técnicas e interpretação 5 ed.Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, cap 21, p.390-518, 1977.
- ✓ 18-LIMA, A.O. et. al. Hematologia ; In: Métodos de laboratórios aplicados à clínica. Técnicas e interpretação.; 6 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, p 425-427, 1985.
- ✓ 19-LORENZI, T.F. Patologia da Hemostasia. In: Manual de hamatologia-propedêutica e clínica. Rio de Janeiro, Medsi, cap. 02 p. 161-180, 1992.
- ✓ 20-MACKAY, D.G.; DEBACALAO, E.B. ; SEDLIS, A. Platelet adhesiveness in toxemia of pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 90: 1315, 1964.
- ✓ 21-MACKAY, D.G. Chronic intravascular coagulation in normal pregnancy and pre-eclampsia. 25; p. 108-119, 1981.
- ✓ 22-MACKAY, D.G. Hematologic evidence of disseminated intravascular coagulation in eclampsia. Obstet. Gynecol. Survey 27, p. 399-417, 1992.
- ✓ 23-MEULEMANS, O. Clin. Chim.Acta. 05: 757, 1960.
- ✓ 24-NEME, B. Patologia da gestação. In. Obstetrícia básica, São Paulo: Sarvie 1994.
- ✓ 25-OLIVEIRA, M.L. ALMEIDA, F.M; FEIJÃO,F.F; MAGALHÃES,A.C; OLIVEIRA,F;C; Eclampsia na MEAC. Revista da MEAC-UFC. 01: p. 23-26, 1994.
- ✓ 26-PAGE, W.E. On the pathogenesis of pre eclampsia and eclampsia. The Journal of Obstetrics and Gynecology. 79. p. 883-894, 1972.

- ✓ 27-PRITTCHARD, J.A; WEISMAN, R.Jr.; RATNOFF, O.D; VOSBURGH, G.
Intravascular hemolysis thrombocytopenia and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. N. Engl. J. Med. 250:87, 1954.
- ✓ 28-PRITTCHARD, J. A. et al. Hemostatic defects and increased red cell destruction in pre eclampsia and eclampsia. Obstet. Gynecology. 84:159, 1954.
- ✓ 29-PRITTCHARD, J.A; CUNNINGHAM, F.G.; MASON, R.A. Coagulation changes in eclampsia: Their frequency and pathogenesis. Texas, 1975.
- ✓ 30-PURANDARE, B.N et al. Plasma protein patterns in normal pregnancy and in toxemia of pregnancy by electrophoresis - La prophylaxia in Gynecologie et obstetrique. Librairie de l' Université Georg. Genève. p.865, 1954.
- ✓ 31-RAPAPORT, S.I. Mecanismos de hemostasia. In: Hematologia-Introdução 2. ed. San Diego, Califórnia: Roca, cap. 23. p. 330-352, 1990.
- ✓ 32-REZENDE, J. Obstetrícia. Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan S.A. 2. ed., 1969.
- 33-REZENDE, J. Toxemia gravídica e diabete. Rev. Ginecol Obstet. 49:223, 1955.
- ✓ 34-ROSENFELD, L.; SHINOWARN, G.Y. The fibrinogen content of stored plasma. Enzyme studies on human blood IX. 37:311, 1950.
- ✓ 35-RUSSELL, C.S. et al. Some effects of smoking in pregnancy. J. Obstet. Gynecol Br. Commonw. 73:742, 1966.
- ✓ 36-SABRAFEN, J.S. Fisiologia de la hemostasia. In: Hematologia clínica. 2. ed. Madrid:Doyma, cap 43. p. 547-560, 1988.
- ✓ 37-SAFTLAS, A.F. et al. Epidemiologia of pre eclampsia e eclampsia in the United States, 1979-1986. Am.J.Obstet Gynecol. 163:160, 1990.
- 38-SPELLACY, W.N. et al Pregnancy after 40 years of age. Obstet Gynecol. 68:452 1986.
- ✓ 39-STUBBI, T.M et al. Evidence of accelerated platelet production and consumption in non thrombocytopenic pre eclampsia AM. J. Obstetl Gynecol. 155: 263, 1986.
- ✓ 40-TODD, M.E; THOMPSON, J.H.Jr; BOWEL, E.J.W; OWEN, C.A, Jr. Changes in blood coagulation during pregnancy. Mayo clin. proc 40: 370, 1965.

Winn
Nour de
edu
na