

Uso de concentrado de antitrombina III em cirróticos com distúrbios de coagulação

A.A.F. RIBEIRO, D.M. LOURENÇO, C.F. TOLEDO, M.A.E. NOGUTI, D.R. BORGES

Disciplinas de Hematologia e Hemoterapia, e de Gastroenterologia Clínica da Universidade Federal de São Paulo — Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP.

RESUMO — A deficiência de antitrombina III (ATIII) é observada na hepatopatia grave e pode ser decorrente da redução de síntese ou de consumo aumentado, o que poderia ser compensado com o uso de concentrado de ATIII.

OBJETIVO. Avaliar a eficiência da administração de uma dose fixa de concentrado de ATIII, em pacientes com hepatopatia descompensada com distúrbio da hemostasia.

CASUÍSTICA E MÉTODO. Foram avaliados seis pacientes, com idade média de 44 anos, variando de 14 a 63 anos, portadores de cirrose (quatro de etiologia alcoólica, um viral e um doença de Wilson), com alteração de pelo menos dois dos parâmetros da hemostasia (TP > 1,40, TTPA > 1,25, fibrinogênio < 1,5g/L, plaquetas < 80.000/mm³). A média do nível de albumina foi de 2,6g/dL (1,9 a 3,8g/dL). O concentrado de ATIII (Kybernin®) foi administrado na dose de 50U/kg, em dias alternados. Foi colhido sangue antes da primeira infusão, 4 horas após e, depois, diariamente, antes da infusão do

dia, para medida da ATIII plasmática (amidolítico). Nenhum paciente recebeu hemoderivados.

RESULTADOS. As médias da dosagem de ATIII foram: inicial = 35,8%, 4 horas = 56,2%*, 2 dias = 48,7%*, 4 dias = 45,7%* e 8 dias = 42,3%. Após a infusão houve elevação significativa dos níveis de ATIII (* = p < 0,02, teste de Friedman), que se manteve até o 4º dia. Não houve alteração dos demais parâmetros de coagulação.

CONCLUSÕES. O uso de concentrado de ATIII na dose utilizada é suficiente para elevar os níveis desse inibidor na hepatopatia; entretanto, com essa dose não se obteve normalização de seus níveis. Esses dados sugerem que doses mais elevadas devem ser usadas em pacientes com hepatopatias graves, que apresentam não apenas redução de síntese, mas aumento de consumo dos fatores da coagulação e de seus inibidores.

UNITERMOS: Antitrombina III. Cirrose hepática. Coagulação intravascular. Coagulopatias.

INTRODUÇÃO

A antitrombina III (ATIII) é glicoproteína produzida pelo hepatócito, que atua como inibidor de serinoproteases da coagulação. Seu efeito inibidor se faz através de sítio localizado próximo à porção carboxiterminal da molécula, que se liga à serina do sítio ativo de diversas serinoproteases. Entretanto, em condições fisiológicas, seu efeito inibidor é eficiente contra a trombina e o fator X ativado. A porção aminoterminal da molécula de ATIII, rica em arginina, é capaz de interagir com mucopolissacarídeos, e essa interação aumenta muito sua eficiência inibitória. É mediante essa interação que a heparina, um mucopolissacarídeo, exerce seu efeito anticoagulante, ampliando a inibição da trombina e do fator Xa, pela própria ATIII¹.

A deficiência congênita de ATIII é uma das causas de "trombofilia", condição que pode ser definida como tendência a desenvolver fenômenos tromboembólicos, arteriais ou venosos. Clinicamente,

ela é caracterizada pela ocorrência de trombose, precocemente, na vida do indivíduo e de caráter recorrente. A trombofilia pode ser causada por defeitos genéticos, quando se observa incidência familiar de tromboembolismo. Dentre as causas hereditárias destacam-se a deficiência de ATIII, de proteína C e de proteína S, a resistência à proteína C ativada, determinada pela mutação da molécula do fator V (fator V de Leiden), além de outras causas mais raras, como a deficiência de plasmínogênio e algumas disfibrinogenemias. A síndrome do anticorpo antifosfolípide e a neoplasia são causas adquiridas de trombofilia². A deficiência congênita de ATIII tem herança autossômica dominante e se caracteriza pela presença de trombose venosa, recorrente, de início já na adolescência e com grande prevalência familiar³.

A deficiência adquirida de ATIII pode ser determinada por redução de síntese, como no caso da doença hepática e de neonatos; da administração de drogas como a L-asparaginase, a heparina e o

estrógeno; ou por consumo na coagulação intravascular disseminada e após cirurgia; ou, ainda, por perda, como ocorre na síndrome nefrótica e na doença inflamatória intestinal⁴.

Tanto as condições congênitas como as adquiridas podem se beneficiar do uso terapêutico do concentrado de ATIII. A reposição de ATIII foi, inicialmente, feita com a infusão de plasma fresco congelado, o que é eficiente, embora traga o problema da sobrecarga circulatória. Nos anos 80s, desenvolveram-se os concentrados de ATIII, obtidos por métodos de purificação em larga escala a partir de *pool* de plasma humano. O concentrado de ATIII é tratado pelo calor antes da liofilização, minimizando-se o risco de transmissão de doenças virais⁵. Após administração intravenosa do concentrado de ATIII, existe aumento linear dos níveis plasmáticos de ATIII, medidos imunologicamente ou por métodos funcionais⁴.

A doença hepática é causa conhecida de deficiência adquirida de ATIII, e, nos casos em que existe hipertensão portal, a ativação intravascular da coagulação pode agravar a deficiência de ATIII, piorando o consumo dos fatores da coagulação já deficientes⁶. A normalização dos níveis de ATIII em hepatopatas pode contribuir para melhora da hemostasia, mas o benefício do uso de concentrado de ATIII na hepatopatia ainda está para ser demonstrado.

O objetivo deste trabalho foi avaliar o uso terapêutico do concentrado de ATIII em pacientes portadores de cirrose descompensada, com comprometimento da hemostasia, analisando-se seu efeito sobre: 1) incremento do nível plasmático da ATIII; 2) alguns parâmetros da hemostasia; 3) a evolução clínica desses pacientes.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Pacientes

Foram selecionados seis pacientes hospitalizados por descompensação de cirrose, para avaliação do efeito da infusão de concentrado de ATIII. O critério de inclusão no estudo foi a presença de alteração de pelo menos dois dos seguintes parâmetros da coagulação: 1) tempo de protrombina (TP) superior a 1,40; 2) tempo de tromboplastina parcial ativado (TPA) superior a 1,25; 3) fibrinogênio (Fg) inferior a 1,5g/L; 4) contagem de plaquetas (Plq) menor que 80.000/mm³.

A causa da hospitalização foi infecção em cinco pacientes e hemorragia digestiva alta em um paciente, que, posteriormente, desenvolveu empiema (tabela 1). O tratamento instituído foi antibioticoterapia e medidas de suporte clínico.

Tabela 1 — Características clínicas e evolução dos seis pacientes que receberam concentrado de ATIII

| Paciente | Idade (anos) | Diagnóstico etiológico | Quadro clínico | Child-Pugh | Evolução |
|----------|--------------|------------------------|-----------------------------------|------------|-------------------------|
| SLS | 47 | Vírus | Equimose Pneumonia | C | Alta hospitalar |
| IGC | 48 | Álcool | Sangramento retal Pielonefrite | C | Óbito EAP |
| JVS | 52 | Álcool | Equimose Pneumonia | B | Óbito Sepse |
| JA | 40 | Álcool | Gengivorragia Celulite | C | Óbito Oligúria |
| UB | 63 | Álcool | Peritonite | C | Alta hospitalar |
| DJAA | 14 | Doença de Wilson | Ausente | C | Óbito HDA Empiema |

EAP = edema agudo de pulmão; HDA = hemorragia digestiva alta.

O concentrado de ATIII (*Kybernin*[®] — Behringwerke) foi purificado a partir de *pool* de plasma humano e apresentado na forma liofilizada. Após reconstituição com 10mL de diluente, cada frasco contém 1.000 unidades de ATIII. Uma unidade de ATIII é internacionalmente definida com a atividade presente em 1mL de plasma humano normal. Os seis pacientes, cinco homens e uma mulher, receberam concentrado de ATIII, infundido por via intravenosa, diluído em 100mL de soro glicosado 5%, a cada 48 horas. A dose utilizada foi de 3.000U por infusão, o que corresponde a cerca de 50U/kg/infusão. Realizou-se coleta de sangue para determinação da ATIII plasmática e de outros testes de coagulação, antes da primeira infusão, 4 horas após a primeira infusão, e depois no segundo, quarto e oitavo dias, imediatamente antes da próxima infusão.

Na tabela 1 estão representados os dados clínicos dos seis pacientes. Quatro pacientes tinham hepatopatia de etiologia alcoólica, um teve hepatite viral e um paciente era portador de doença de Wilson. Apenas dois pacientes não apresentavam sangramento no momento da internação, e quatro deles já tinham infecção. Todos apresentavam sinais de descompensação hepática, e, segundo a classificação de Child-Turcotte, modificada por Pugh, cinco foram classificados como C e apenas um como B. Essa classificação é baseada em dados clínicos e laboratoriais que permitem avaliar a gravidade da insuficiência hepática. Os critérios considerados pela classificação estão apresenta-

Tabela 2 — Classificação de Child-Turcotte, modificada por Pugh

| | 1 ponto | 2 pontos | 3 pontos |
|---------------------------------------|-----------|----------------|--------------|
| Ascite | Ausente | Leve/moderada | Tensa |
| Encefalopatia | Ausente | Graus I/II | Graus II/III |
| Albuminemia | > 3,5g/dL | 3,0 a 3,5 g/dL | < 3,0g/dL |
| Bilirrubinas | < 2,0g/dL | 2,0 a 3,0g/dL | > 3,0g/dL |
| Prolongamento do tempo de protrombina | < 4seg | 4 a 6 seg | < 6 seg |

Child A = 5 a 6 pontos; Child B = 7 a 9 pontos; Child C = 10 a 15 pontos.

Tabela 3 — Dados laboratoriais relativos à avaliação da função hepática dos seis pacientes do estudo, no momento da hospitalização

| Paciente | AST U/L | ALT U/L | γ-GT U/L | FA U/L | BT U/L | Albumina g/dL |
|----------|---------|---------|----------|----------|---------|---------------|
| SLS | 21 | 24 | 20 | 104 | 5,1 | 2,8 |
| IGC | 76 | 21 | 296 | 290 | 25,3 | 2,3 |
| JVS | 20 | 14 | 28 | 108 | 3,9 | 3,8 |
| JA | 45 | 10 | ND | ND | 11 | 2,5 |
| UB | 18 | 12 | 24 | 118 | 2 | 2,5 |
| DJAA | 76 | 56 | 23 | 101 | 24 | 1,9 |
| VN | até 18 | até 22 | 6 a 28 | 60 a 170 | 0,2 a 1 | 3,2 a 5,6 |

ND = não dosado; VN = valor normal.

Tabela 4 — Resultados da medida da ATIII plasmática (%) dos seis pacientes, antes da infusão do concentrado de ATIII e após 4 horas, 2, 4 e 8 dias

| Nome | Inicial | 4 horas | 2 dias | 4 dias | 8 dias |
|-------|---------|---------|--------|--------|--------|
| SLS | 31 | 76 | 48 | 50 | 42 |
| IGC | 40 | 48 | 48 | 62 | 47 |
| JVS | 45 | 48 | 48 | 51 | 46 |
| JA | 40 | 67 | 54 | 43 | 50 |
| UB | 37 | 42 | 59 | 29 | 38 |
| DJAA | 22 | 34 | 35 | 39 | 31 |
| Média | 35,8 | 56,2* | 48,7* | 45,7* | 42,3 |

* Teste de Friedman, p < 0,05.

dos na tabela 2⁷. Quatro pacientes evoluíram a óbito e dois tiveram alta hospitalar.

Na tabela 3 estão relacionados os dados laboratoriais obtidos no momento da hospitalização dos seis pacientes selecionados para o estudo. À exceção de um paciente, todos tinham hipoalbuminemia. Todos os pacientes apresentavam colestase e algum grau de elevação de aminotransferases.

Métodos

A coleta do sangue venoso foi feita de veia periférica, com o mínimo de estase, e anticoagulado com citrato de sódio 100mM na proporção de 9:1 (v/v). A contagem de plaquetas foi realizada no sangue total citratado, em câmara de Neubauer, usando-se microscopia de fase⁸. Os resultados foram expressos em número de plaquetas/mm³. O plasma pobre em plaquetas (PPP) foi obtido após centrifugação a 3.000rpm por 15 minutos. O TP foi realizado segundo o método de Quick⁹, usando-se tromboplastina de cérebro de coelho, com ISI de 1,51. O TTPA foi realizado com cefalina de origem humana e caulim como ativador¹⁰. Esses resultados foram expressos pela relação entre o tempo obtido com o plasma a testar e aquele obtido com um pool de plasmas normais. O fibrinogênio foi dosado pelo método funcional de Clauss¹¹ e os resultados foram expressos em g/L. A ATIII foi dosada pelo método funcional amidolítico, usando-se o substrato cromogênico Tos-Gly-Pro-Arg-NAN¹². Os resultados foram expressos em percentagem.

As enzimas alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (ASP), gamaglutamiltranspeptidase (γ-GT) e fosfatase alcalina (FA) foram dosadas por método colorimétrico de cinética enzimática em UV, segundo padronização da Sociedade Alemã de Química Clínica. Os resultados expressos em U/mL. A dosagem da bilirrubina total (BT) e direta (BD) foi feita pelo método do ácido sulfanílico diazotado, com leitura colorimétrica a 350nm. Os resultados foram expressos em mg/dL. A dosagem da albumina foi feita por densitometria após eletroforese em acetato de celulose, e os resultados foram expressos em g/dL.

A análise estatística foi feita por meio do teste de Friedman para análise de variância, comparando-se os valores dos testes antes da infusão do concentrado de ATIII com aqueles obtidos após 4 horas, 2, 4 e 8 dias.

RESULTADOS

Os resultados da dosagem de ATIII antes e após a infusão do concentrado estão representados na tabela 4. O teste de variância de Friedman mostrou ter havido elevação significativa dos níveis plasmáticos médios de ATIII na quarta hora, no segundo e quarto dias após a infusão. A elevação observada no oitavo dia não foi estatisticamente significativa.

Na tabela 5 estão apresentados os resultados para TP, TTPA, fibrinogênio e plaquetas no momento da hospitalização. Todos os pacientes apre-

Tabela 5 — Resultados dos testes da coagulação realizados no momento da hospitalização dos seis pacientes estudados

| Paciente | TP relação | TTPA relação | Fibrinogênio (g/L) | Plaquetas/mm ³ |
|----------|---------------|-----------------|-----------------------|---------------------------|
| SLS | 1,59 | 1,49 | 1,10 | 22.500 |
| IGC | 1,82 | 1,42 | 2,60 | 108.000 |
| JVS | 1,43 | 1,30 | 1,95 | 66.500 |
| JA | 1,97 | 1,75 | 2,10 | 9.500 |
| UB | 1,73 | 1,73 | 3,00 | 101.000 |
| DJAA | 3,65 | 2,19 | 0,72 | 46.000 |
| VN | < 1,20 | < 1,25 | 2 a 4 | 150.000 a 350.000 |

VN = valor normal.

Tabela 6 — Médias dos resultados obtidos em todos os pacientes para TP, TTPA, fibrinogênio e plaquetas nos diferentes tempos de observação

| | TP relação | TTPA relação | Fibrinogênio (g/L) | Plaquetas/mm ³ |
|---------|---------------|-----------------|-----------------------|---------------------------|
| Inicial | 2,03 | 1,65 | 1,93 | 68.900 |
| 4 horas | 1,85 | 1,77 | 1,51 | 72.500 |
| 2 dias | 2,11 | 1,78 | 1,87 | 57.600 |
| 4 dias | 1,82 | 2,04 | 1,75 | 72.600 |
| 8 dias | 2,05 | 1,76 | 1,86 | 67.000 |

sentavam alteração importante desses parâmetros, especialmente aquele portador de doença de Wilson.

A média dos resultados obtidos para os parâmetros da coagulação de todos os pacientes, nos diferentes tempos de observação, estão representados na tabela 6. Não houve variação significativa dos parâmetros da hemostasia durante o período de estudo, embora houvesse melhora do sangramento retal em um paciente.

DISCUSSÃO

Este estudo não controlado, incluindo apenas seis pacientes, não fornece dados conclusivos sobre o papel do uso do concentrado de ATIII em alterar significativamente a evolução da doença em pacientes com hepatopatia descompensada. Entretanto, pôde-se demonstrar que a infusão da dose de 50U por quilo de peso a cada dois dias, em pacientes com grave comprometimento da hemostasia, foi capaz de elevar significativamente os níveis plasmáticos de ATIII, embora não os normalizando.

A dose de 50U/kg de peso por infusão foi sufici-

ente para manter níveis normais de ATIII em pacientes com deficiência congênita por ocasião de cirurgia^{13,14}, ou na gravidez e trabalho de parto^{15,16}. A dose necessária para correção dos níveis de ATIII em pacientes com deficiência congênita pode variar de 27 a 117U/kg¹⁴. Na verdade, os pacientes congenitamente deficientes apresentam níveis plasmáticos de ATIII em torno de 50%, isto é, mais elevados do que os níveis encontrados nos pacientes com hepatopatia grave, tanto no presente estudo, como em outros trabalhos¹⁷.

Além disso, os pacientes hepatopatas apresentam certo grau de ativação intravascular da coagulação, com consumo aumentado tanto da ATIII como de fatores da coagulação⁶. A redução desse inibidor acelera o ritmo de produção intravascular de fibrina, o que justifica o uso do concentrado na tentativa de normalizar sua concentração e limitar o processo. Isso foi em parte demonstrado em alguns estudos com pacientes com coagulação intravascular disseminada (CIVD)¹⁸, em pacientes septicêmicos¹⁹, em CIVD de causa obstétrica²⁰, em recém-nascidos²¹ e na púrpura fulminante da meningococcemia²². Entretanto, esses estudos não permitem conclusões definitivas por problemas metodológicos.

A elevação dos níveis de ATIII observada 4 horas após a primeira infusão foi mantida até o oitavo dia, e esse dado está em acordo com as estimativas feitas da meia-vida do inibidor quando infundido em indivíduos com deficiência congênita como sendo de 20 a 60 horas^{14,23}.

Vários estudos foram feitos com o uso de concentrado de ATIII em hepatopatias graves. A dose necessária para elevar os níveis de ATIII variou de 1.000 a 4.400U/dia²⁴⁻²⁶. Em alguns pacientes é necessário o uso de doses maiores de concentrado de ATIII, como demonstrado por Buller *et al.*²⁷, que administraram ATIII em infusão contínua, após dose de ataque de 2.000U, a fim de manter níveis acima de 100% em pacientes cirróticos, no momento da colocação da válvula de Le Veen. Da mesma forma, pacientes com hepatopatias agudas necessitam de doses maiores do que pacientes com doença crônica, como demonstrado por Tada *et al.*²⁸, que observaram menor meia-vida da ATIII administrada a pacientes com hepatite fulminante (11,7 horas), quando comparados com pacientes com cirrose (19,6 horas) ou com hepatite crônica (25,2 horas). Em outro estudo, Langley *et al.*²⁹ usaram dose de ataque de 3.000U, seguida de infusão de 1.000U a cada 6 horas para manter níveis de ATIII de até 82%, em pacientes com insuficiência hepática fulminante. Finalmente, Sche-

rer *et al.*³⁰ observaram que a dose média necessária para normalização da ATIII em hepatopatas agudos foi de 1,5U/dia, maior do que para hepatopatas crônicos, 0,8U/dia. Esses dados suportam o achado do presente estudo, quando houve aumento significativo dos níveis de ATIII, mas não houve normalização em nenhum paciente. Todos os seis pacientes estudados tinham deficiência grave da função hepática, como demonstrado pelos baixos níveis de albumina, e com acentuado comprometimento da hemostasia.

A evolução clínica dos pacientes não parece ter sido modificada pela infusão de concentrado de ATIII. Dos seis pacientes estudados, quatro evoluíram para o óbito e apenas dois tiveram alta hospitalar: um deles (S.L.S.) após 20 dias de internação e outro (U.B.), após 15 dias. Mesmo naqueles pacientes que receberam alta hospitalar, não ocorreu melhora significativa dos parâmetros da coagulação. Embora não estatisticamente significativa, os níveis de ATIII foram maiores nos dois pacientes que sobreviveram (59%) do que nos quatro que foram a óbito (49%), o que está de acordo com o observado por Fujiwara *et al.*²⁶ em estudo multicêntrico, em que a infusão de 3.000U/dia foi suficiente para manter níveis normais de ATIII em 14 pacientes com coma hepático que sobreviveram, ao contrário do observado em 12 pacientes que morreram, nos quais a ATIII nunca foi maior que 80%.

A ausência de modificação dos parâmetros de avaliação da hemostasia ao longo do estudo sugere que a elevação da ATIII obtida não pôde compensar a deficiência dos demais fatores da coagulação. É possível que a dose administrada tenha sido insuficiente, e, neste caso, não se pode avaliar esse efeito, como o observado por Schipper *et al.*²⁵, que demonstraram prolongamento da meia-vida do fibrinogênio marcado em pacientes cirróticos. É possível, ainda, que a coagulação intravascular associada à fibrinólise, e não devidamente compensada pela síntese hepática das proteínas da coagulação, tenha levado a tal grau de alteração da hemostasia, nesses pacientes, que o processo não poderia ser controlado apenas com a elevação dos níveis plasmáticos de ATIII.

É importante salientar que, apesar de apresentarem níveis tão baixos de ATIII, em torno de 35%, esses pacientes não mostraram fenômenos tromboembólicos, em decorrência da redução concomitante dos demais fatores da coagulação, seja por redução de síntese ou por consumo acelerado no processo de coagulação intravascular associado à hipertensão portal.

Os resultados obtidos neste trabalho levam-nos a sugerir que a administração de concentrado de ATIII a pacientes com hepatopatia deve ser feita em doses altas, acima daquelas preconizadas para outras situações clínicas com a deficiência congênita.

SUMMARY

Antithrombin III concentrate administration in patients with severe hepatic failure

BACKGROUND. Patients with severe hepatic failure present acquired deficiency of antithrombin III (ATIII) owing to reduced synthesis associated with intravascular activation of blood coagulation, which may be corrected by ATIII infusion.

OBJECTIVE. The aim of this uncontrolled trial was to verify the effect of a standard dose of ATIII concentrate (Kybernin™), that is, 50U/kg of body weight per day, every 2 days, on ATIII levels in patients with severe hepatic failure and hemostatic imbalance.

PATIENTS AND METHODS. Six cirrhotic patients were studied: mean age of 44 years (14 to 63 years), who presented at least 2 abnormal coagulation tests (PT > 1.40, APTT > 1.25, Fibrinogen < 1.5g/dL, Platelet count < 80,000/mm³). Mean serum albumin was 2.6g/dL (1.9 to 3.8g/dL). Blood was drawn before infusion, 4h after the first infusion, and just before the next infusion. ATIII levels were measured by amidolytic method.

RESULTS. Mean ATIII levels were: initial = 35.8%, 4th h = 56.2%*, 2th d = 48.7%*, 4 dth = 45.7%*, and 8th d = 42.3%. ATIII levels increased significantly after infusion of this standard dose in all patients, although they have not been fully corrected (Friedman test, *p < 0.02), which has been sustained till the 4th day. There was no improvement on the clinical outcome.

CONCLUSIONS. These findings suggest that doses of ATIII concentrate higher than 50U/kg/infusion must be administered to patients with severe hepatic failure, to guarantee normal levels of the inhibitor, in order to verify its influence on the hemostatic mechanism. [Rev Ass Med Brasil 1997; 43(3): 189-94.]

KEY WORDS. Antithrombin III. Hepatic failure. Cirrhosis. Disseminated intravascular coagulation. Acquired coagulopathies.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bauer KA, Rosenberg RD. Role of antithrombin III as a regulator of in vivo coagulation. *Semin Hematol* 1991; 28: 10-8.

2. Walker ID. Thrombophilia: how far should a clotter be investigated? *Postgrad Med J* 1994; 70: 411-7.
3. Hathaway WE. Clinical aspects of antithrombin III deficiency. *Semin Hematol* 1991; 28: 19-23.
4. Buller HR, Ten Cate JW. Acquired ATIII deficiency: laboratory diagnostic, incidence, clinical implications, and treatment with ATIII concentrate. *Am J Med* 1989 (suppl 3B): 44-8.
5. Hoffman D. Purification and large scale preparation of antithrombin III. *Am J Med* 1989; 87 (suppl 3B): 23S-26S.
6. Oliver J-M, Gruel Y, Bacq Y. Anomalies de l'hémostase au cours des hépatopathies. *Gastroenterol Clin Biol* 1991; 15: 679-88.
7. Parise ER, Parisi FH, Carvalho L. Cirrose. In: Prado FC, Ramos J, Valle JR. *Atualização terapêutica*. 17ª ed, São Paulo, Editora Artes Médicas, 1995; 310-3.
8. Brecher G, Cronkite MP. Morphology and enumeration of human blood platelets. *J Appl Physiol* 1950; 3: 365-77.
9. Quick AJ, Stanley-Brown M, Bancroft FW. A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice. *Am J Med Sci* 1935; 190: 601-11.
10. Proctor PR, Rapaport SI. The partial thromboplastin time with kaolin: a simple screening test for first stage plasma clotting factor deficiencies. *Am J Clin Pathol* 1961; 36: 212-9.
11. Clauss A. Gerinnungs physiologische schnell methode zur bestim. *Acta Haematol* 1957; 17: 237-46.
12. Odegard OR, Lie M, Abildgaard U. Heparin cofactor activity measured with an amidolytic method. *Thrombos Res* 1975; 6: 287-90.
13. Mannucci PM, Boyer C, Wolf M et al. Treatment of congenital ATIII deficiency with concentrates. *Br J Haematol* 1982; 50: 531-5.
14. Menache D, O'Malley JP, Schorr JB et al. Evaluation of the safety, recovery, half-life, and clinical efficacy of antithrombin III (Human) in patients with hereditary antithrombin III deficiency. *Blood* 1990; 75: 33-9.
15. Hellgren M, Tengborn L, Abildgaard U. Pregnancy in women with congenital ATIII deficiency: experience or treatment with heparin and ATIII concentrate. *Gynecol Obstet Invest* 1982; 14: 127-41.
16. Samson D. Management of planned pregnancy in a patient with congenital ATIII deficiency. *Br J Haematol* 1984; 56: 243-9.
17. Rodriguez-Cuartero A. Antithrombin III and liver cirrhosis. *Rev Esp Enferm Dig* 1991; 79: 21-3.
18. Hellgren M, Javelin L, Hagnevik K et al. Antithrombin III concentrate as adjuvant in DIC treatment. A pilot study in 9 severely ill patients. *Thrombos Res* 1984; 35: 459-66.
19. Seitz R, Wolf M, Egbring R et al. The disturbance of hemostasis in septic shock: role of neutrophil elastase and thrombin. *Eur J Haematol* 1989; 43: 22-8.
20. Maki M, Terao T, Ikenoue T et al. Clinical evaluation of ATIII concentrate (BI 6.013) for disseminated intravascular coagulation in obstetrics. *Gynecol Obstet Invest* 1987; 23: 230-40.
21. von Kreis R, Stannigel H, Gobel U. Anticoagulation therapy by continuous heparin- ATIII infusion in newborns with disseminated intravascular coagulation. *Eur J Pediatr* 1985; 144: 191-4.
22. Fourrier F, Lestavel P, Chopin C et al. Meningococemia and purpura fulminans in adults: acute deficiency of proteins C and S and early treatment with ATIII concentrates. *Intens Care Med* 1990; 16: 121-4.
23. Schwartz RS, Bauer KA, Rosemberg RD et al. Clinical experience with ATIII concentrate in treatment of congenital and acquired deficiency of ATIII. *Am J Med* 1989; 87 (suppl 3B): 53S-60S.
24. Egbring R. Antithrombin III substitution in acute hepatic failure due to CCl₄ intoxication. *Thrombos Haemost* 1981; 46: 373.
25. Schipper HG, ten Cate JW. ATIII transfusion in patients with hepatic cirrhosis. *Br J Haematol* 1982; 52: 25-33.
26. Fujiwara K, Kokita K, Akamatsu K et al. Antithrombin III concentrate in the treatment of fulminant hepatic failure. *Gastroenterol Japon* 1988; 23: 423-7.
27. Buller HR, ten Cate JW. ATIII infusion in patients undergoing peritoneovenous shunt operation: failure in preventing DIC. *Thrombos Haemost* 1983; 49: 128-31.
28. Tada K, Akamatsu K, Konno T et al. Importance of measuring plasma antithrombin III - Thrombin complex levels when using ATIII concentrate therapy in fulminant hepatic failure. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 1.188-92.
29. Langley PG, Keays R, Hughes A et al. Antithrombin III supplementation reduces heparin requirements and platelet loss during hemodialysis of patients with fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1993; 14: 251-6.
30. Scherer RU, Gille A, Erhard J et al. The effect of substitution with antithrombin III and PPSB concentrates in patients with terminal liver insufficiency. *Anaesthesist* 1994; 43: 178-82.