

Estudo Comparativo do Tempo de Sangramento Avaliado pelo Método Convencional de Ivy e do Tempo de Sangramento da Mucosa Bucal

Luiz Augusto Vanti*, Maria da Graça Naclério-Homem**,
 Maria Cristina Zindel Deboni***, Andréia Aparecida Traina****

Resumo: O acto cirúrgico deve ser sempre precedido de uma avaliação das condições de saúde local e sistémica do paciente, sendo os exames complementares o subsídio que utilizamos para confirmar as suspeitas clínicas e hipóteses de diagnóstico, adequando o paciente à terapêutica proposta. A literatura é ampla no que diz respeito a testes de hemostasia por meio de diferentes métodos, contudo, não há estudos na literatura revista, que comparem o tempo de sangramento pelo método de Ivy com o tempo de sangramento aferido na mucosa bucal. Propusemos neste estudo, a avaliação da técnica de aferição do tempo de sangramento na mucosa bucal e comparámos com o tempo de sangramento pelo método de Ivy convencional, em pacientes com história de diátese hemorrágica relacionada com procedimentos cirúrgicos anteriores. Tais pacientes apresentaram-se no ambulatório de Cirurgia da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo com a necessidade de procedimentos de cirurgia oral menor. Foi realizado o tempo de sangramento pelo método de Ivy previamente ao teste do tempo de sangramento da mucosa bucal em 30 pacientes. Os resultados avaliados pelo teste de KOLMOGOROV-SMIRNOV seguiram uma distribuição normal em ambas as variáveis ($p > 0,15$). O tempo médio de sangramento na pele e na mucosa bucal foi de 295 segundos e 291 segundos respectivamente, demonstrando semelhança entre os tempos aferidos. Concluiu-se que o tempo de sangramento da mucosa bucal não apresentou diferença estatística quando comparado com o tempo de sangramento de Ivy ($p = 0,755$).

Palavras-Chave: Sangue; Coagulação; Cirurgia; Exame laboratorial; Hemostasia

Abstract: Surgical procedures must be preceded by an accurate evaluation of the local and systemic health status and complementary exams can confirm or not clinical suspect and diagnosis hypothesis in order to adequate the patient to the proposed surgical treatment.

The literature is generous with respect of hemostasia tests employing several methodologies although there are not studies that compare the Bleeding Time Test by Ivy's method with bleeding time accessed at the oral mucosa.

We propose at this study the evaluation of a bleeding time method in the oral mucosa comparing the results with the conventional Ivy's test in patients with bleeding disorders history in past surgical procedures.

The patients were those attending the Oral Surgery Clinic of the Dental School of University of São Paulo which underwent oral minor surgery. The Ivy's Bleeding time test was previously obtained before the evaluation of the bleeding time of the mucosa in 30 patients. It was concluded that the bleeding time of the mucosa did not present statistical difference when compared to the Ivy's test ($p = 0,755$). The results evaluated by KOLMOGOROV-SMIRNOV's method followed a normal distribution in both samples ($p > 0,15$) and the mean bleeding time at the skin and at the oral mucosa was 295 seconds and 291 seconds respectively showing similarity between the groups.

Key-words: Coagulation; Bleeding; Oral surgery; Bleeding time tests; Hemostasis

(Vanti LA, Naclério-Homem MG, Deboni MCZ, Traina AA. Estudo Comparativo do Tempo de Sangramento Avaliado pelo Método Convencional de Ivy e do Tempo de Sangramento da Mucosa Bucal. Rev Port Estomatol Cir Maxilofac 2007;48:103-109)

* Pós graduando nível mestrado em Ciências Odontológicas área de concentração Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo-SP-Brasil. ** Profª. Associada Livre Docente da Disciplina de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo-SP-Brasil. *** Profª. Assistente Doutora da Disciplina de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo-SP-Brasil. **** Pós graduanda nível doutorado em Ciências Odontológicas área de concentração Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo-SP-Brasil.

INTRODUÇÃO

Todos os procedimentos cirúrgicos produzem a ruptura da integridade dos vasos sanguíneos com consequente extravasamento de sangue para fora do leito vascular, facto denominado hemorragia⁽¹⁾ (do grego *haima*-sangue ; *rhegnynai*-irromper)⁽²⁾.

A observação de que o sangue coagula quando se localiza fora dos vasos sanguíneos e o conhecimento das doenças hemorrágicas remontam a antiguidade e as primeiras tentativas para compreender as propriedades coagulantes do sangue datam de 1666, quando Malpighi observou a presença de "fibras" no coágulo⁽³⁾.

O ser vivo apresenta condições para a hemostasia fisiológica, através de mecanismos que o organismo dispõe para manter o sangue fluido no interior dos vasos, impedindo por um lado as trombozes, e por outro evitando as hemorragias. No equilíbrio entre a hemorragia e a hemostasia, colaboram os factores vasculares, o factor plaquetário, os factores plasmáticos da coagulação, a fibrinólise e os inibidores de anticoagulantes naturais⁽⁴⁾.

A quebra desse equilíbrio pode resultar numa hemorragia durante o trans ou pós-operatório de uma cirurgia de pequeno ou grande porte. Em especial a exodontia é um procedimento cirúrgico que representa um grande desafio para o mecanismo hemostático do organismo, devido a várias factores: os tecidos bucais são ricamente vascularizados; a avulsão dentária deixa uma ferida aberta em tecido mole e em tecido ósseo; nem sempre é possível realizar um bom tamponamento após a cirurgia; a língua é um órgão móvel que tende a perturbar a área da cirurgia ocasionando deslocamento do coágulo sanguíneo ou criando pequenas pressões negativas que podem deslocar o coágulo do alvéolo, o que ocasionaria sangramento adicional e finalmente, as enzimas salivares que podem ter papel de lise do coágulo sanguíneo antes da sua organização e do desenvolvimento de um tecido de granulação estável⁽⁵⁾.

Os testes de rastreamento de coagulação podem prevenir uma hemorragia pós-operatória da mesma forma que antes de cirurgias electivas, também deve ser levantada uma perfeita história médica do paciente^(6,7).

O Tempo de Sangramento (TS) é um dos testes que tem a função de avaliar a função plaquetária, primeiramente relatado por Milián⁽⁸⁾ em 1901, descrito por Duke⁽⁹⁾ em 1910 e modificado posteriormente por Ivy⁽¹⁰⁾. Foi o primeiro teste *in vivo* que se tem conhecimento para testar a função plaquetária e é até hoje muito utilizado na prática clínica

pela simplicidade de realização e como perfil laboratorial para identificar o paciente com desordens hemostáticas graves^(11,12).

Verificando a discussão literária acerca das provas de hemostasia para se avaliar o paciente que irá se submeter a um procedimento cirúrgico odontológico, não foram encontrados, na literatura revista, estudos que comparem o tempo de sangramento pelo método de Ivy com o tempo de sangramento aferido na mucosa bucal em humanos, objectivo do presente estudo.

MATERIAIS E MÉTODOS

O tempo de sangramento foi aferido em 30 (trinta) indivíduos de ambos os géneros, seleccionados entre os pacientes do ambulatório de Cirurgia da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP) com necessidade de cirurgia oral menor.

Todos os pacientes foram consciencializados da investigação e deram a sua anuência assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, após aprovação pelo Comité de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo – FOUSP.

Participaram pacientes maiores de 18 anos que não estivessem a utilizar medicamentos ou em tratamento médico, e que tivessem história de diátese hemorrágica anterior.

O TS na pele foi aferido utilizando o método convencional de Ivy, que consiste na realização de uma incisão obtida por meio de um dispositivo descartável automatizado, com o objectivo de se padronizar a incisão.

Após a anti-sepsia com solução aquosa de digluconato de clorhexidina a 2%, foi produzida uma incisão cutânea com o dispositivo descartável automatizado (Triplet® Bleeding Time Test Device, Helena Laboratories - E.U.A.) (Figura 1)., A incisão mediu 2,5mm de comprimento por 1,0mm de profundidade e foi realizada ao nível da face anterior do antebraço direito, cerca de 5,0 centímetros abaixo da prega do cotovelo e paralela a ela. Simultaneamente aplicou-se na parte superior do braço direito uma contra pressão permanente de 40mmHg, por meio de um manguito de esfigmomanómetro. O cronómetro foi ligado e foi colocado um disco de papel de filtro a poucos milímetros da incisão a cada 30 segundos com o objectivo de absorver o sangue que escorreu dos bordos da incisão até que o sangramento cessasse. Neste momento o cronómetro foi desligado e o resultado foi traduzido em segundos.

O TS da mucosa bucal foi realizado após anti-sepsia com solução aquosa de digluconato de clorhexidina a 2% na região perioral e na região intrabucal com digluconato de clorhexidina a 0,12%. O campo foi mantido seco de saliva por meio de isolamento relativo com gaze. A incisão foi realizada na gengiva inserida, paralela ao plano oclusal, entre o incisivo lateral superior direito e canino superior direito utilizando-se o dispositivo descartável automatizado (Tripplet® Bleeding Time Test Device, Helena Laboratories - E.U.A.) (Figura 1), que produziu uma incisão de 2,5mm de comprimento por 1,0mm de profundidade. Neste momento o cronómetro foi ligado, o sangue foi absorvido a poucos milímetros dos bordos da incisão, sem encostar na mesma, a cada 30 segundos com um disco de papel de filtro até o cessar do sangramento (momento em que o cronómetro foi desligado). O resultado foi traduzido em segundos.

Todos os exames foram realizados pelo mesmo operador para a padronização e obtenção de dados confiáveis. Os resultados foram submetidos aos métodos estatísticos de KOLMOGOROV-SMIRNOV e teste t de Student pareado^(13,14).

O programa utilizado foi o MINITAB *Statistical Software*®, versão 14.1,2003 Minitab Inc. Pennsylvania - E.U.A.



Figura 1 - Dispositivo descartável automatizado para realização do tempo de sangramento (Tripplet®) Bleeding Time Test Device, Helena Laboratories - E.U.A.

RESULTADOS

Os resultados obtidos foram comparados entre o mesmo grupo, uma vez que o próprio paciente foi controlo de si mesmo.

Do total de 30 pacientes, 36,67% pertenciam a pacientes do género masculino⁽¹¹⁾ e 63,33% pertenciam ao género feminino⁽¹⁹⁾. A idade média foi de 33,8 anos, sendo a idade mínima de 18 anos e máxima de 66 anos.

Quando da aferição do tempo de sangramento da pele,

a média obtida foi de 295 segundos (4 minutos e 55 segundos), variando entre 180 e 390 segundos (3 minutos e 6 minutos e 30 segundos respectivamente), como mostrado na tabela 1.

PACIENTE	TS PELE (S)	TS PELE (MIN)
1	330	5,30
2	270	4,30
3	390	6,30
4	300	5,00
5	300	5,00
6	330	5,30
7	240	4,00
8	390	6,30
9	330	5,30
10	300	5,00
11	240	4,00
12	240	4,00
13	300	5,00
14	210	3,30
15	390	6,30
16	300	5,00
17	330	5,30
18	300	5,00
19	210	3,30
20	330	5,30
21	300	5,00
22	270	4,30
23	330	5,30
24	240	4,00
25	180	3,00
26	390	6,30
27	300	5,00
28	240	4,00
29	330	5,30
30	240	4,00

Tabela 1 - Valores do Tempo de Sangramento da pele em Segundos e Minutos por Individuo

A análise da amostra do tempo de sangramento da pele segue uma distribuição normal conforme o teste de normalidade de KOLMOGOROV-SMIRNOV (Figura 2).

Considerando $\alpha = 0,05$, o valor de p foi $> 0,15$ o que permite não rejeitar a hipótese nula, ou seja, mostrou-se evidência de que os dados seguiram uma distribuição normal.

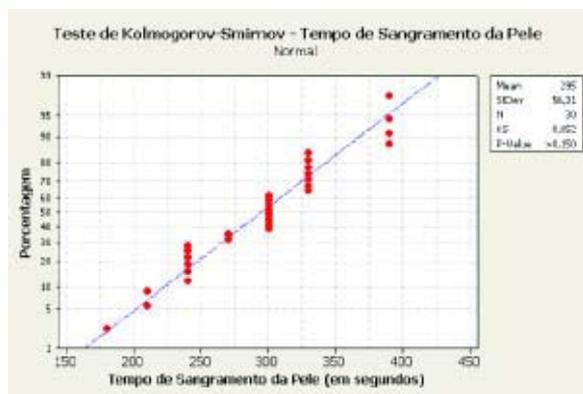


Figura 2 - Teste de normalidade de KOLMOGOROV-SMIRNOV, na amostra obtida no TS da pele.

A média obtida no tempo de sangramento da mucosa bucal foi de 291 segundos (4min e 51s), variando entre 120 e 390 segundos (2min e 6min e 30s respectivamente), conforme demonstrado na tabela 2.

Da análise dos resultados do tempo de sangramento da mucosa bucal mostrou-se uma distribuição normal da amostra conforme o teste de normalidade de KOLMOGOROV-SMIRNOV (Figura 3).

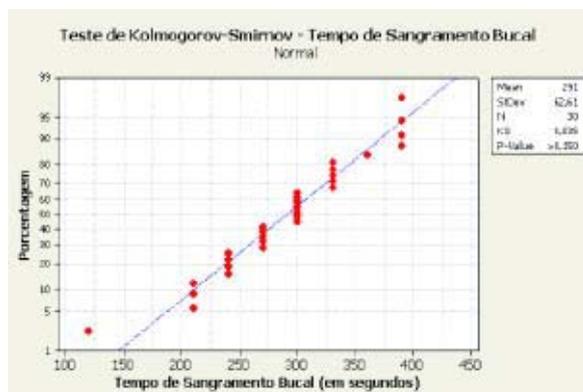


Figura 3 - Teste de normalidade KOLMOGOROV-SMIRNOV, na amostra obtida no TS da mucosa bucal.

Considerando $\alpha = 0,05$, como $p > 0,15$ mostrou-se não rejeitar a hipótese nula, ou seja, houve evidências de que os dados seguiram a distribuição normal.

Analisando os tempos obtidos, utilizando o teste *t* de Student emparelhado, constatou-se num intervalo de confiança de 95%, uma média obtida de 291 segundos para o TS bucal e 295 segundos para o TS da pele. Tendo-se obtido um $p=0,755$, evidenciou-se que a média do tempo de sangramento da pele é igual à média do tempo de sangramento da mucosa bucal, mostrando que não houve uma diferença estatisticamente significativa entre os dois tempos.

PACIENTE	TS BUCAL (S)	TS BUCAL (MIN)
1	300	5,00
2	270	4,30
3	270	4,30
4	210	3,30
5	330	5,30
6	300	5,00
7	300	5,00
8	360	6,00
9	240	4,00
10	330	5,30
11	270	4,30
12	300	5,00
13	240	4,00
14	210	3,30
15	390	6,30
16	120	2,00
17	240	4,00
18	210	3,30
19	240	4,00
20	390	6,30
21	330	5,30
22	330	5,30
23	390	6,30
24	270	4,30
25	300	5,00
26	300	5,00
27	330	5,30
28	270	4,30
29	390	6,30
30	300	5,00

Tabela 2 - Valores do Tempo de Sangramento da mucosa bucal em segundos e minutos por Indivíduo.

DISCUSSÃO

A hemostasia é o conjunto de mecanismos de que o organismo dispõe para manter o sangue fluido no interior dos vasos, impedindo, quer as trombozes, quer as hemorragias⁽⁴⁾.

O tempo de sangramento é um dos exames laboratoriais utilizados como rotina pré-operatória para prever o risco de hemorragia. É conceituado como o tempo que leva para estancar a hemorragia provocada por um estilete nos vasos de pequeno calibre. A prova avalia a reacção dos capilares à lesão que depende de plaquetas (qualitativamente

e quantitativamente), de factores plasmáticos, do endotélio e da contratilidade capilar⁽¹²⁾. Os resultados não normais são decorrentes de anomalias do factor vascular ou mais frequentemente, por alterações na qualidade e quantidade das plaquetas. É importante lembrar que a ruptura accidental de um vaso com maior calibre interfere no valor do tempo de sangramento e que o uso de algumas drogas, como o ácido acetilsalicílico, altera a função normal das plaquetas⁽¹⁶⁾.

O TS avalia a sequência de eventos até a formação da hemostasia primária com o estabelecimento do tampão plaquetário. Para que ocorra a hemostasia primária, há necessidade de um número adequado de plaquetas funcionais, de proteínas plasmáticas como o factor Von Willebrand, de um número adequado de células vermelhas, de colágeno e da resposta vascular. As evidências sugerem que para que ocorra a hemostasia secundária, há a necessidade da formação de um tampão plaquetário saudável. Assim, o tempo de sangramento apesar de simples, avalia um grande número de complexos eventos interrelacionados^(17,18).

Os testes de rastreio de coagulação podem prevenir uma hemorragia pós operatória da mesma forma que anteriormente a cirurgias electivas^(7,19).

O Tempo de Sangramento (TS) é um dos testes que avalia a função plaquetária. Foi o primeiro teste *in vivo* que se tem conhecimento que testa a função plaquetária e é até hoje muito utilizado na prática clínica pela simplicidade de realização e como prova laboratorial inicial para identificar o paciente com defeitos hemostáticos severos⁽¹²⁾. O tempo de sangramento tem sido muito utilizado para avaliar a hemostasia, e como um indicador *in vivo* de defeito da função plaquetária e também nas manifestações de doenças hemorrágicas hereditárias como Von Willebrand⁽²⁰⁻²²⁾.

A técnica do teste do TS primeiramente foi descrita por Duke⁽⁹⁾ e posteriormente modificada por Ivy⁽¹⁰⁾ que preconizava a prática de uma incisão cutânea padronizada, na face anterior do antebraço, aplicando-se ao mesmo tempo na parte superior do braço uma contra-pressão permanente de 40mmHg, por meio de um manguito de um esfigmomanómetro^(20,21,23). O tempo de sangramento normal com este método é inferior a 8 minutos. O tempo de sangramento é considerado normal entre 7 e 10 minutos e 30 segundos, sendo mais comum variar entre 9 a 10 minutos⁽²⁴⁾.

Para Harrison⁽²⁵⁾, os valores normais podem variar de 2 a 10 minutos até a paragem completa de saída de sangue pela incisão.

Allison *et al.*⁽²⁶⁾ estudaram o tempo de sangramento da mucosa gástrica, comparando com o tempo de sangramento da pele em pacientes que faziam uso de ácido acetilsalicílico não encontrando diferença estatística entre os testes.

Harrison⁽¹²⁾ afirmou que o tempo de sangramento avaliado pelo método de Ivy é muito utilizado na prática clínica pela simplicidade de realização e como perfil laboratorial para identificar o paciente com alterações hemostáticas severas e avaliar a função plaquetária. A grande vantagem deste exame é a possibilidade da avaliação da hemostasia do paciente, não sendo necessário centros específicos ou adição de substâncias anticoagulantes para a sua execução. Por outro lado, a realização deve ser cautelosa para que o resultado não seja alterado. A avaliação correcta da função plaquetária é extremamente importante não só em pacientes portadores de hipofunções ou hiperfunções plaquetárias, mas também para monitoramento das terapias anticoagulantes em pacientes com trombofilias.

Este tema despertou-nos profundo interesse, uma vez que a actuação do dentista ocorre na cavidade bucal, e a dúvida acerca do valor do tempo de sangramento convencional de Ivy ser compatível com o tempo de sangramento da mucosa da cavidade bucal ter sempre nos acompanhado.

A aferição do tempo de sangramento da mucosa gástrica realizada por Allison *et al.*⁽²⁶⁾, veio corroborar a nossa dúvida.

Os resultados obtidos no nosso estudo mostraram que as médias obtidas tanto dos tempos de sangramento da pele quanto dos tempos de sangramento da mucosa bucal foi estatisticamente semelhante ($p=0,755$), corroborando com o trabalho de O'Laughlin *et al.*⁽²⁷⁾, onde não foi encontrada diferença no tempo de sangramento da pele quando comparado com o tempo de sangramento da mucosa gástrica.

Porém, após a realização deste estudo, lembramos Burns e Lawrence⁽²⁰⁾, Blake *et al.*⁽²⁴⁾ e Lind⁽²⁸⁾ e compactuamos com suas dúvidas em relação ao valor prognóstico e o cálculo da especificidade e sensibilidade do teste do tempo de sangramento, pois neste estudo, todos os pacientes que afirmaram apresentar um histórico hemorrágico anterior não desenvolveram hemorragia pós-operatória.

A padronização do procedimento e o treinamento do operador que realiza o teste devem ser acurados para que as variáveis que cerceiam o procedimento deixem de existir e os resultados apresentados expressem de facto a capacidade real que as plaquetas tem, na formação da hemostasia primária.

Outros estudos deverão ser realizados procurando esta-

belecer o tempo de sangramento padrão da mucosa bucal, aplicando a metodologia de aferição do tempo de sangramento da mucosa bucal descrita neste estudo.

CONCLUSÕES

Pode-se concluir baseados na metodologia e na análise estatística empregada que o tempo de sangramento avaliado pelo método convencional de Ivy não apresentou diferença estatisticamente significativa quando comparado com

o tempo de sangramento da mucosa bucal.

A média para o tempo de sangramento de Ivy convencional foi de 295 segundos e a média do tempo de sangramento na mucosa bucal foi de 291 segundos. Considerando o valor de p ($p=0,755$) e o intervalo de confiança de 95%, conclui-se que existe semelhança entre os tempos de sangramento.

O teste do tempo de sangramento realizado na mucosa bucal é de fácil execução e desde que tomados os cuidados com a padronização na sua realização, é aplicável nos procedimentos de cirurgia buco-dento-alveolar.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Gregori C, Nosé AS. Manobras cirúrgicas fundamentais. In: Gregori C, Campos ACC. Cirurgia Buco-Dento-Alveolar. 2ª ed. São Paulo: Sarvier, 2004: 93-107.
- 2 - Dirckx JH, editor. Stedman's concise medical dictionary. 3a ed. Estados Unidos da América: Williams e Wilkins, 1997: 393.
- 3 - Vermynen J, Verstraete M. Exame do paciente que apresenta uma tendência aumentada para hemorragias. Hemostasia. 1ª ed. São Paulo: Sarvier/ EDUSP, 1982:1-38.
- 4 - Guerra CCC, Matsumoto M. Interpretação clínica das provas de hemostasia. In: Guimarães RX, Guerra CCC. Clínica e laboratório: interpretação das provas laboratoriais. 2ª ed. São Paulo: Sarvier, 1978: 54-77.
- 5 - Peterson LJ. Prevenção e Tratamento das Complicações Cirúrgicas. In: Peterson LJ, Ellis J, Hupp JR, Tucker MR. Cirurgia oral e Maxilofacial Contemporânea. São Paulo: Guanabara Koogan, 2000: 256-273
- 6 - Hupp JR. Avaliação do Estado de Saúde Pré-operatório. In: Peterson LJ, Ellis J, Hupp JR, Tucker MR. Cirurgia oral e Maxilofacial Contemporânea. São Paulo: Guanabara Koogan, 2000:2-21.
- 7 - Naclério-Homem MG. Avaliação da correlação da ação iatrogênica causada pelo cetoprofeno e pelo diclofenaco potássico com os valores de algumas provas laboratoriais de uso em cirurgia odontológica aferitivas da hemostasia [Tese de Livre-Docência]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 1997.
- 8 - Milian MG. Technique pour l'étude clinique du sang. Societe Medicale Des Hospitaux De Paris 1901; 18:777-9.
- 9 - Duke WW. The relation of blood platelets to hemorrhagic disease: description of a method for determining the bleeding time and coagulation time and report of 3 cases of hemorrhagic disease. JAMA 1910; 55:1185-1192.
- 10 - Ivy AC, Nelson D, Buchet G. The standardization of certain factors in the cutaneous "venostasis" bleeding time technique. J Lab Clin Med 1941; 26:1812-1822.
- 11 - Harker LA, Slichter, SJ. The Bleeding Time as a Screening Test for Evaluation of Platelet Function. N Eng J Med 1972; 287:155-159.
- 12 - Harrison P. Progress in the assessment of platelet function. BR J Haematol 2000; 111:733-744.
- 13 - Ayres M, Júnior MA, Ayres DL, Santos, AS. In Bioestat 4.0 Aplicações estatísticas das ciências biológicas e médicas. Pará: IOEPA; 2005. cap.10, p. 89-118.
- 14 - Donald MB. Critical thinking: understanding and evaluating dental research. Vancouver: Quintessence Publishing; 1996. cap.1, p.177-178.
- 15 - Gregori C, Andriolo A. Patologia clínica em cirurgia. In: Gregori C, Campos ACC. Cirurgia Buco-Dento-Alveolar. 2ª ed. São Paulo: Sarvier; 2004. cap.4, p.16-20.
- 16 - Gregori C, Naclério-Homem MG, Nosé AS. O binômio hemorragia-hemostasia. Rev Paul Odontol 1985; 7:34-51.
- 17 - Hamblin TJ. What about the bleeding time? Br Med J 1985; 291:91.
- 18 - Triplett DA. The Bleeding Time Neither Pariah or Panacea. Arch Pathol Lab Med 1989; 113:1207-1208.
- 19 - Scher KS. Unplanned reoperation for bleeding. Am Surg 1996; 62:52-55.

- 20 - Burns ER, Lawrence C. Bleeding time. A guide to its diagnostic and clinical utility. Arch Pathol Lab Med 1989; 113:1219-1224.
- 21 - Rand ML, Leung R, Packham MA. Platelet function assays. Transfus Apher Sci 2003; 28:307-317.
- 22 - Rossi SS, Glick M. Bleeding Time: An Unreliable Predictor of Clinical Hemostasis. J Oral Maxillofac Surg 1996; 54:1119-1120.
- 23 - Mielke CH, Kaneshiro MM, Maher IA, Weiner JM, Rapaport SI. The standartized normal Ivy bleeding time and its prolongation by aspirin. Blood 1969; 34:204-215.
- 24 - Blake JC, Sprengers D, Grech P, Mccornick PA, Mcintyre N, Burroughss AK. Bleeding time in pacients with hepatic cirrhosis. BMJ 1990; 301:12-15.
- 25 - Harrison P. Platelet function analysis. Bl rev 2005; 19:111-123.
- 26 - Allison MC, Fullarton GM, Brown IL, Crean PG, Mccoll KEL. Enhanced gastric mucosal haemostasis after upper gastrointestinal haemorrhage. Gastrointest Endosc 1991;32:735-739.
- 27 - O'Laughlin JC, Hoftiezer JW, Mahoney JP, Ivey KJ. Does aspirin prolong bleeding from gastric biopsies in man? Gastrointest Endosc 1981; 27:1-5.
- 28 - Lind SE. The bleeding time does not predict surgical bleeding. Blood 1991; 77:2547-2552.

