

Manejo anestésico de paciente com trauma cranioencefálico em uso de clopidogrel: relato de caso e revisão de literatura

Anesthetic management of a patient with traumatic brain injury in use of clopidogrel: case report and literature review

Daniella Semino Tavares¹, Patrícia Rodrigues da Silva², Luciana de Souza Cota Carvalho Laurentys³

DOI: 10.5935/2238-3182.2014S020

RESUMO

Com o envelhecimento da população, os anestesiólogos têm se confrontado com um número crescente de pacientes do trauma que usam medicações antiplaquetárias e anticoagulantes. No caso do trauma cranioencefálico (TCE), o uso de agentes antiplaquetários pode estar associado ao aumento da extensão da lesão hemorrágica intracraniana (LHI) e da morbimortalidade. Além disso, a retirada desse medicamento expõe esses pacientes às complicações cardiovasculares. **Relato de caso:** paciente, sexo masculino, 74 anos, hipertenso e diabético, em uso de aspirina e clopidogrel devido à angioplastia coronariana, com *stent* farmacológico há seis meses. Sofreu queda da própria altura e foi diagnosticado hematoma subdural agudo volumoso, sendo indicada craniotomia de urgência. No perioperatório, recebeu duas plaquetaféreses, 12 UI de concentrado de plaquetas e desmopressina (0,3 mcg/kg) endovenosos, com o intuito de reduzir sangramento. Paciente recuperou sem sequelas neurológicas e sem complicações cardiovasculares no 13º dia de internação. Até o momento, a literatura é escassa de evidências sobre o manejo do paciente idoso com TCE em uso de agentes antiplaquetários, portanto, este relato de caso teve o objetivo de realizar a revisão de literatura e discutir opções terapêuticas em reverter a ação do clopidogrel.

Palavras-chave: Anestesiologia; Traumatismos Craniocerebrais; Anticoagulantes; Fatores Etários; Idoso.

ABSTRACT

Considering the aging of the population, anesthesiologists have been confronted with an increasing number of trauma patients using antiplatelet and anticoagulants medications. In the case of traumatic brain injury (TBI), the use of antiplatelet agents can be linked to increased extension of hemorrhagic intracranial lesion (LHI) and morbidity and mortality. In addition, the withdrawal of these drug exposes these patients to cardiovascular complications. Case report: male patient, 74 years old, hypertensive and diabetic, in use of aspirin and clopidogrel due to coronary angioplasty with drug-eluting stent for six months. He fell down over his own height and was diagnosed with acute bulky subdural hematoma; an urgent craniotomy was indicated. In the perioperative period, he received two plateletpheresis and intravenous 12 IU of platelet concentrate and desmopressin (0.3 mcg/kg) to reduce bleeding. The patient recovered without neurological sequelae and without cardiovascular complications in 13th day of hospitalization. So far, the literature shows scarce evidences of management of elderly patients with TBI in use of antiplatelet agents, therefore, this case report aimed to carry out a literature review and discuss treatment options to revert the action of clopidogrel.

Key words: Anesthesiology; Traumatic brain injury; Anticoagulants; Age Factors; Aged.

¹ Médica. Especialização em Anestesiologia pela Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Anestesiologista do Hospital Pronto-Socorro João XXIII da Fundação Hospitalar de Minas Gerais-FHEMIG e do Hospital Semper. Belo Horizonte, MG – Brasil.

² Médica. Especialização em Anestesiologia pela Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Anestesiologista do Hospital Pronto-Socorro João XXIII/FHEMIG, Hospital Luxemburgo, Núcleo de Cirurgia Ambulatorial da Prefeitura de Belo Horizonte. Belo Horizonte, MG – Brasil.

³ Médica. Doutora em Biologia Celular, Título Superior em Anestesiologia pela Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA). Anestesiologista do Hospital Pronto-Socorro João XXIII/FHEMIG e do Hospital Mater Dei. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Instituição:
Hospital Pronto-Socorro João XXIII/FHEMIG
Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor correspondente:
Daniella Semino Tavares
E-mail: danisemino@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares continuam a ser a principal causa de morte em países industrializados, apesar da melhora significativa na terapia das síndromes coronarianas agudas.¹ Anticoagulantes e agentes antiplaquetários são comumente prescritos com o intuito de reduzir a morbimortalidade cardíaca e cerebrovascular. Portanto, atualmente é cada vez mais frequente a anestesia em pacientes com doença cardíaca, em função do aumento da expectativa de vida.² Concomitantemente, essa população (acima de 65 anos) é a faixa etária sob maior risco de sofrer traumas, principalmente acidentes de trânsito e quedas da própria altura.³ Estudo recente mostrou o aumento de três vezes do número de pacientes em uso de drogas antiplaquetárias que apresentaram lesões traumáticas num período de cinco anos.⁴

A aspirina e o clopidogrel são os agentes antiplaquetários mais comumente prescritos. O clopidogrel, uma tienopiridina, foi introduzido na década de 90, mostrando-se mais efetivo que a aspirina para prevenção secundária de eventos cardiovasculares. O clopidogrel é uma pró-droga que, após administração oral, é absorvida (biodisponibilidade 50%) e sofre metabolismo em duas etapas, formando o metabólito ativo, que é responsável por inibir a agregação plaquetária em uma a duas horas. A variabilidade interpacientes dos efeitos antitrombóticos do clopidogrel é significativa, sendo a biodisponibilidade e as variações no genótipo das enzimas do metabolismo hepático (citocromo P450) os maiores responsáveis. O metabólito ativo do clopidogrel se liga ao receptor purinérgico P2Y₁₂ das plaquetas e inibe irreversivelmente o difosfato de adenosina (ADP), que induz a agregação plaquetária. A inibição da agregação plaquetária alcança aproximadamente 40 a 60% após três a sete dias da administração diária de 75 mg². O maior efeito adverso da administração do clopidogrel é o aumento de risco de sangramento⁵. Por esse motivo, seu uso durante o período perioperatório tem sido associado ao aumento da necessidade de reexploração cirúrgica e alta taxa de hemotransfusão.⁶

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente J.I.A., sexo masculino, 74 anos, ASA III, previamente hipertenso, diabético, coronariopata e com insuficiência renal crônica não dialítica, em uso

domiciliar de hidroclorotiazida, valsartan, anlodipina, metformina, glibenclamida, insulina NPH, sinvastatina, aspirina e clopidogrel. Relato de há seis meses ter realizado cinecoronariangiografia, que mostrou lesão coronariana trivascular, sendo submetido à angioplastia com dois *stents* farmacológicos em coronária descendente anterior e um *stent* convencional em ramo marginal de coronária circunflexa.

Paciente apresentou queda da própria altura com perda de consciência evoluindo com melhora do quadro espontaneamente, porém após 48 horas apresentou novo rebaixamento de sensório. Foi então admitido em Glasgow 5/15 no Hospital Pronto-Socorro João XXIII em Belo Horizonte, com oito horas de evolução. Na avaliação inicial, a tomografia computadorizada de crânio (TCC) evidenciou hemorragia subdural aguda volumosa com desvio de linha média e sinais de hipertensão intracraniana, sendo indicado craniotomia de urgência. Tomografia computadorizada de tórax mostrou consolidações pulmonares bibasais sugestivas de aspiração pulmonar. Admitido no bloco cirúrgico sedado, Ramsay 6, com pupilas isocóricas, instável hemodinamicamente, recebendo noradrenalina 0,12 mcg/kg/min. O paciente foi monitorizado com cardioscopia, oximetria de pulso, capnografia, espirometria e analisador de gases, pressão arterial invasiva em artéria radial e acesso venoso central em veia subclávia direita. Induzida anestesia geral com midazolam (0,1 mg/kg), fentanil (3 mcg/kg) e rocurônio (0,6 mg/kg) endovenoso e manutenção anestésica com sevoflurano a 0,5 CAM. Apresentou sangramento perioperatório aumentado, sendo necessária hemotransfusão: duas plaquetoféreses, 6 UI de concentrado de plaquetas, 600 mL de concentrado de hemácias e 600 mL de plasma fresco congelado. Além disso, também foi administrada desmopressina (0,3 mcg/kg) endovenosa na tentativa de melhorar a adesão plaquetária. Realizada craniotomia com drenagem do hematoma e inserido cateter intraventricular para monitorização de pressão intracraniana. Paciente foi encaminhado à unidade de terapia intensiva (UTI), intubado com parâmetros mínimos de ventilação mecânica, instável hemodinamicamente com noradrenalina endovenosa a 0,08 mcg/kg/min. Na UTI, precisou ainda de nova hemotransfusão de 600 mL de concentrado de hemácias e evoluiu com agudização da insuficiência renal crônica, necessitando de hemodiálise por dois dias. Quanto ao quadro neurológico, demonstrou oscilação do sensório, mas apresentou melhora, sendo extubado

com sucesso no 4º dia de internação, obtendo alta da UTI no 6º dia de internação. Com a estabilização do quadro clínico, retornaram-se as medicações antiplaquetárias e o paciente recebeu alta hospitalar no 13º de internação sem sequelas neurológicas e complicações cardiovasculares.

DISCUSSÃO

Apesar dos agentes antiplaquetários reduzirem as complicações trombóticas, essas medicações no momento de um trauma aumentam substancialmente a mortalidade. Muitos autores têm investigado os efeitos da terapia antiplaquetária em pacientes que sofreram trauma cranioencefálico (TCE) e o aumento da morbimortalidade nessa população, principalmente nos idosos.⁷⁻⁹ Ohm *et al.*⁷, em revisão retrospectiva de 90 idosos com hemorragia intracraniana traumática, demonstraram aumento no risco de mortalidade em pacientes em uso de agentes antiplaquetários. Similarmente, Wong *et al.*⁸ mostraram que pacientes em uso de clopidogrel têm chance 14,7 vezes maior de morrer comparados aos pacientes que não utilizavam clopidogrel. Outro estudo publicado por Major *et al.*⁹ encontraram evidências de que hemorragia intracraniana pós-traumática está associada à taxa de mortalidade de 21% em pacientes em uso de antiplaquetários. Acredita-se que esse aumento do risco de mortalidade possa ser devido à disfunção plaquetária causada pelo clopidogrel.¹⁰ No entanto, a literatura é controversa e alguns trabalhos não revelaram diferença na mortalidade entre pacientes em uso ou não de clopidogrel que sofreram TCE, assim como não observaram diferenças no tempo de internação hospitalar.¹¹ Apesar dos déficits dos estudos, as informações disponíveis sugerem que o paciente em terapia com antiplaquetário com TCE pode ter alto risco de morbimortalidade, assim sua avaliação inicial deve ser minuciosa e muitas vezes a repetição da propeidética com TCC pode prevenir piora do quadro neurológico.¹²

A expansão precoce da hemorragia intracraniana pós-traumática em pacientes tomando agentes antiplaquetários parece ser o mecanismo pelo qual esses agentes possam ser tão nocivos. Trabalho publicado em 2008 no *Journal of Trauma*⁸ comprovou que pacientes com TCE em uso de agentes antiplaquetários apresentam lesões hemorrágicas intracranianas de muita gravidade quando comparados com os casos-controle.¹³ Outros estudos mostraram que

pacientes com TCE em uso de antiplaquetários foram mais submetidos à intervenção neurocirúrgica, apresentaram elevada taxa de ressangramento da lesão e necessitaram de alto número de hemotransfusões que os pacientes que não utilizavam. Além disso, como no nosso caso relatado, pacientes idosos em uso de clopidogrel com TCE apresentaram mais tendência à expansão da lesão hemorrágica em 72 horas do que os casos-controle.¹¹ Corroborando esses resultados, Joseph *et al.*¹² ressaltaram, em trabalho prospectivo, que pacientes com TCE em uso de clopidogrel têm cinco vezes mais chance de expandir uma lesão hemorrágica intracraniana (LHI) e são 4,5 vezes mais submetidos à intervenção neurocirúrgica do que pacientes que não estavam em uso de clopidogrel. Sendo assim, os autores concluíram que a repetição da TCC nas primeiras 24 horas em todos os pacientes com TCE que fazem uso de clopidogrel estaria sempre indicada. Contestando esses resultados, outras investigações concluíram que o uso de agentes antiplaquetários não afeta o crescimento da lesão hemorrágica e questionam, portanto, a necessidade da repetição da TCC e as medidas para reverter a inibição plaquetária.¹⁴⁻¹⁶

Outro ponto importante é a avaliação da atividade plaquetária em pacientes em uso do clopidogrel. Infelizmente, os testes laboratoriais padrões de coagulação disponíveis não permitem avaliar a atividade plaquetária em pacientes com TCE. Já o tromboelastograma (TEG) é um método que permite a avaliação completa da hemostasia do paciente, incluindo a atividade plaquetária. Seu uso é sugerido no manejo de hemorragias agudas em vítimas de trauma para guiar a terapia hemostática. Estudos recentes mostraram que o TEG pode ter valor preditivo positivo nos resultados de pacientes com TCE grave.¹⁷ Outro teste específico para detectar a eficácia do clopidogrel na inibição plaquetária, chamado VerifyNow®-P2Y₁₂ (Accumetrics), também pode ser usado. Bansal *et al.*¹⁸ utilizaram esse método para avaliar em 46 pacientes a ação do clopidogrel em pacientes do trauma e concluíram que em expressiva porcentagem dos pacientes não foi detectável a inibição plaquetária pelo clopidogrel. Os resultados foram atribuídos à não adesão ao tratamento pelos pacientes e à variabilidade na farmacocinética da droga. Esse exame talvez fosse útil no manejo dos pacientes com TCE em uso de clopidogrel para guiar a terapêutica, evitando tratamentos desnecessários, no entanto, o TEG é ainda exame pouco disponível em nosso meio.

O manejo de pacientes com TCE em uso de antiplaquetários ainda apresenta escassas evidências, portanto, a terapêutica é baseada somente na experiência de anesthesiologistas. Além disso, em serviços em que não estão disponíveis recursos para estimar a atividade plaquetária de pacientes com TCE em uso de antiplaquetários, restam as intervenções empíricas no intuito de neutralizar os efeitos antiplaquetários e evitar piora do prognóstico. Na literatura existem alguns relatos de terapias com o objetivo de neutralizar a inibição da agregação plaquetária em pacientes com TCE e que apresentaram exacerbação do sangramento perioperatório: transfusão de plaquetas, desmopressina, fator recombinante VIIa e ácido tranexâmico.¹⁷

A transfusão de plaquetas tem sido sugerida como forma de reverter os efeitos antiplaquetários da aspirina e clopidogrel em pacientes com TCE e, dessa forma, limitar a progressão da LHI inicial. No entanto, o papel da transfusão de plaquetas nesses pacientes ainda é incerto.^{12,14,17} A intenção da transfusão de plaquetas é administrar plaquetas com atividade normal que permitam ativação e agregação plaquetária. Estudo em indivíduos saudáveis tratados com clopidogrel mostraram que transfusão de 10 UI de concentrado de plaquetas é capaz de reverter a inibição da agregação plaquetária induzida pelo clopidogrel *ex vivo*.¹⁹ Naidech *et al.*²⁰ demonstraram que a transfusão de plaquetas até 12 horas do trauma resulta em melhor atividade plaquetária, menores LHIs e melhores resultados a médio prazo. Porém, Washinton *et al.*²¹ não registraram diferença estatística em pacientes com TCE moderado em uso de antiplaquetários, que receberam transfusão de plaquetas, quanto ao impacto na expansão da LHI, rebaixamento do sensório e resultado neurológico a curto prazo. Com base nesses estudos, o questionamento quanto ao benefício da transfusão de plaquetas em pacientes com TCE em uso de clopidogrel permanece sem resposta. Na ausência de evidências que sustentem essa prática, a transfusão de plaquetas nessa situação não é recomendada de rotina.

A desmopressina (ou DDAVP) é uma droga hemostática amplamente utilizada em pacientes com sangramentos como hemofilia, doença de Von Willebrandt e outras desordens plaquetárias. Ela pode ser efetiva em reduzir o risco de sangramento a partir da liberação do fator VII e do fator de Von Willebrandt das reservas endógenas, aumentando a adesividade plaquetária. Em consequência às possibilidades de efeitos tromboembólicos, seu uso rotineiro em

vítimas de trauma com sangramento não é recomendado.²² No entanto, é conhecido seu potencial em reverter parcialmente a atividade plaquetária. Pesquisa salientou que o uso de desmopressina nasal em pacientes em uso de clopidogrel melhorou a hemostasia primária. Relato de caso em paciente submetido à endarterectomia de carótida em caráter de urgência concluiu que a desmopressina reverteu parcialmente os efeitos da aspirina e do clopidogrel, comprovado no TEG. Entretanto, a literatura é escassa sobre o uso de desmopressina em pacientes com TCE em uso de clopidogrel, mas sua aplicação pode ser considerada, especialmente em cirurgias com tendência a sangramento aumentado, sendo a dose recomendada a de 0,3 mcg/kg endovenoso; se necessário reaplicar após oito a 12 horas.¹⁷

O fator recombinante VII ativado (FVIIa) é um agente hemostático usado em várias desordens hemorrágicas, como hemofilia A ou B. Seu mecanismo de ação é baseado principalmente no aumento dos níveis de trombina, mas é reconhecida sua ação direta nas plaquetas, aumentando sua agregação. Alguns estudos enfatizaram que o uso do FVIIa pode reduzir a expansão da LHI, mas pode ter efeitos adversos, como trombose venosa profunda. Mais pesquisas são necessárias para definir o papel do FVIIa na reversão do clopidogrel em pacientes com TCE.¹⁷

O ácido tranexâmico (ATX) é uma droga antifibrinolítica que bloqueia os locais de ligação da lisina ao plasminogênio, impedindo seu acesso à fibrina. Seu uso está amplamente difundido em cirurgias cardíacas para reduzir sangramento intraoperatório. Recente ensaio multicêntrico – CRASH-2 – informou que o ATX é seguro em reduzir o risco de morte por sangramento em trauma. Porém, um subgrupo do CRASH-2 não evidenciou diferença no resultado com o uso de ATX em pacientes com TCE em uso de clopidogrel.²³ Portanto, também são necessárias novas investigações para definir o efeito terapêutico do ATX nesse tipo de paciente.

Outra questão que deve ser discutida nos pacientes que sofrem TCE em uso de agentes antiplaquetários é o momento de retornar essas medicações no pós-trauma. Sabe-se que até seis meses após implantação do *stent* coronariano o risco de trombose do *stent* aumenta 30 vezes com a descontinuação do clopidogrel. Portanto, a retirada do clopidogrel no período pós-trauma pode ser catastrófica, com incidência de infarto do miocárdio acima de 64% e de morte de até 45%.² Concluiu-se que o paciente com TCE em

uso de clopidogrel deve descontinuar seu uso, mas a monitorização para evento cardiovascular deve ser realizada minuciosamente, devido ao alto risco de mortalidade. O retorno dos agentes antiplaquetários deve ser feito o mais precocemente possível após discussão multidisciplinar com o neurocirurgião, cardiologista e intensivista, sempre pesando o risco e benefício caso a caso.¹⁷

No nosso relato de caso, o paciente apresentou a desvantagem de ser admitido já com quase 60 horas de evolução, conseqüentemente, a reversão da aspirina e do clopidogrel iriam contribuir muito pouco para reduzir a expansão do hematoma subdural agudo. Contudo, durante neurocirurgia, o paciente teve sangramento aumentado, sendo realizada a terapêutica descrita na literatura: transfusão de concentrado de plaquetas e desmopressina, evoluindo com bom resultado. Apesar do alto risco, o paciente não exibiu complicações cardiovasculares pós-trauma com a retirada dos agentes antiplaquetários, mesmo se tratando de momento crítico (menos de 12 meses) com alta taxa de trombose de *stent* coronariano. Por conseguinte, a readministração da terapia dupla antiplaquetária aconteceu o mais antecipadamente possível, logo após alta da unidade de terapia intensiva.

CONCLUSÃO

A ascensão da incidência das doenças cardiovasculares juntamente com a expectativa de vida tem aumentado o número de idosos em uso de agentes antiplaquetários. Vários estudos vêm demonstrando que, com isso, a ocorrência de TCE nesses pacientes pode trazer piores resultados neurológicos e piora da mortalidade. Algumas terapias são descritas, com o intuito de reverter parcialmente a inibição da agregação plaquetária nesses pacientes, como transfusão de concentrado de plaquetas e administração de drogas hemostáticas: desmopressina, fator recombinante VII ativado e ácido tranexâmico. No entanto, não existem evidências suficientes que embasem a recomendação desses medicamentos. Não se pode deixar de registrar que a retirada dos antiplaquetários aumenta significativamente o risco de eventos cardiovasculares e de mortalidade, portanto, sempre considerar avaliação multidisciplinar no manejo dos pacientes com TCE em uso de antiplaquetários. Novos estudos são necessários para determinar o impacto do uso de agentes antiplaquetários em pa-

cientes vítimas de TCE e estabelecer protocolos que otimizem a terapêutica desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Lopes RD. Antiplatelet agents in cardiovascular disease. *J Thromb Thrombol.* 2011; 31:306-9.
2. Hall R, Mazer CD. Antiplatelet drugs: a review of their pharmacology and management in the perioperative period. *Anesth Analg.* 2011; 112:292-318.
3. Moppett IK. Traumatic brain injury: assessment, resuscitation and early management. *Br J Anaesth.* 2007; 99:18-31.
4. Ferraris VA, Bernard AC, Hyde B, Kearney PA. The impact of antiplatelet drugs on trauma outcomes. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012; 73:492-7.
5. Serebruany VL, Malinin AI, Ferguson JJ, Vahabi J, Atar D, Henekens CH. Bleeding risks of combination vs. Single antiplatelet therapy: a meta-analysis of 18 randomized trials comprising 129,314 patients. *Fundam Clin Pharmacol.* 2008 Jun; 22(3):315-21.
6. Berger JS, Frye CB, Harshaw Q, Edwards FH, Steinhubl SR, Becker RC. Impact of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes requiring coronary artery bypass surgery: a multicenter analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52:1693-701.
7. Ohm C, Mina A, Howells G, Bair H, Bendick P. Effects of antiplatelet agents on outcomes for elderly patients with traumatic intracranial hemorrhage. *J Trauma.* 2005; 58:518-22.
8. Wong DK, Lurie F, Wong LL. The effects of clopidogrel on elderly traumatic brain injured patients. *J Trauma.* 2008; 65:1303-8.
9. Major J, Reed MJ. A retrospective review of patients with head injury with coexistent anticoagulant and antiplatelet use admitted from a UK emergency department. *Emerg Med J.* 2009; 26:871-6.
10. Nekludov M, Bellander BM, Blomback M, Wallen HN. Platelet dysfunction in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2007; 24:1699-706.
11. Jones K, Sharp C, Mangram AJ, Dunn EL. The effects of preinjury clopidogrel use on older trauma patients with head injuries. *Am J Surg.* 2006; 192:743-5.
12. Joseph B, Pandit V, Aziz H, Kulvatunyou N, Hashmi A, Tang A, *et al.* Clinical outcomes in traumatic brain injury patients on preinjury clopidogrel: a prospective analysis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014; 76(3):817-20.
13. Ivascu FA, Howells GA, Junn FS, Bair HA, Bendick PJ, Janczyk RJ. Predictors of mortality in trauma patients with intracranial hemorrhage on preinjury aspirin or clopidogrel. *J Trauma.* 2008; 65(4):785-8.
14. Flower O, Smith M. The acute management of intracerebral hemorrhage. *Curr Opin Crit Care.* 2011; 17:106-14.
15. Sansing LH, Messe SR, Cucchiara BL, Cohen SN, Lyden PD, Kasper SE, *et al.* Prior antiplatelet use does not affect hemorrhage growth or outcome after ICH. *Neurology.* 2009; 72:1397-402.
16. Moussouttas M, Malhotra R, Fernandez L, Maltenfort M, Holowicki M, Delgado J, *et al.* Role of antiplatelet agents in hematoma expansion during the acute period of intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2010; 12:24-9.

17. Beynon C, Hertle DN, Unterberg AW, Sakowitz OW. Clinical Review: Traumatic brain injury in patients receiving antiplatelet medication. *Crit Care*. 2012; 16:228-35.
 18. Bansal V, Fortlage D, Lee J, Doucet J, Potenza B, Coimbra R. A new clopidogrel (Plavix) point-of-care assay: rapid determination of antiplatelet activity in trauma patients. *J Trauma*. 2011; 70:65-70.
 19. Vilahur F, Choi BG, Zafar MU, Viles-Gonzales JF, Vorchheimer DA, Fuster V, et al. Normalization of platelet reactivity on clopidogrel-treated subjects. *J Thromb Haemost*. 2007; 5:82-90.
 20. Naidech AM, Liebling SM, Rosenberg NF, Lindholm PF, Bernstein RA, Batjer HH, et al. Early platelet transfusion improves platelet activity and may improve outcomes after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2011; 16:82-7
 21. Washington CW, Schuerer DJE, Grubb RL Jr. Platelet transfusion: an unnecessary risk for mild traumatic brain injury patients on antiplatelet therapy. *J Trauma*. 2011; 71:358-63.
 22. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care*. 2010; 14:R52.
 23. Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010; 376:23-32.
-