

**ADRIANA DE SIQUEIRA CARVALHO**

**OCORRÊNCIA DE TROMBOCITOPENIA EM  
PACIENTES EM USO DE HEPARINA INTERNADOS NO  
HOSPITAL DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA  
CATARINA**

**Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina, para a conclusão  
do Curso de Graduação em Medicina.**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2004**

**ADRIANA DE SIQUEIRA CARVALHO**

**OCORRÊNCIA DE TROMBOCITOPENIA EM  
PACIENTES EM USO DE HEPARINA INTERNADOS NO  
HOSPITAL DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA  
CATARINA**

**Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina, para a conclusão  
do Curso de Graduação em Medicina.**

**Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Edson José Cardoso**

**Professor Orientador: Prof. Dr. Gilmar Pacheco**

**Florianópolis**

**Universidade Federal de Santa Catarina**

**2004**

*Dedico este trabalho a  
Deus e a todas as pessoas  
que ajudaram para sua  
concretização*

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer aos meus pais, João Francisco Marques Carvalho e Elaine de Siqueira Carvalho, por sempre estarem ao meu lado, em todos os momentos.

Ao meu namorado, Artur Eduardo Knabben e a seus pais, Dr. Miguel Tancredo Knabben (*in memoria*) e Dra. Elizabeth Maria Binotto Knabben, por toda paciência e incentivo aos meus estudos.

Aos meus colegas da Med 98.2 por toda força e carinho que dedicam a mim.

Agradeço ao meu orientador, Dr. Gilmar Pacheco, por todo o conhecimento e experiência que a mim transmitiu.

Aos funcionários do SAME e da biblioteca do Hospital Universitário por toda dedicação e boa vontade com as quais realizam seus trabalhos.

## RESUMO

**Objetivo:** relatar a ocorrência de trombocitopenia em pacientes em uso de heparina não-fracionada internados nas Enfermarias de Clínica Médica e Clínica Cirúrgica do Hospital da Universidade Federal de Santa Catarina (HU –UFSC).

**Método:** trata-se de um estudo observacional analítico de uma série de casos de pacientes em uso de heparina não-fracionada. Foram incluídos no estudo 130 pacientes, os quais foram avaliados por um período mínimo de 10 dias. O estudo compreendeu análise de hemogramas seriados com contagem de plaquetas em três momentos: antes da heparinização (hemograma controle), no quinto ou sexto dia de heparinização e entre o décimo e décimo-segundo dia de heparinização (totalizando um número mínimo de três hemogramas por paciente). Trombocitopenia foi definida por: contagem de plaquetas menor que  $150.000/\text{mm}^3$  e/ou queda na contagem de plaquetas maior que 50%, quando comparada ao controle (antes da heparinização).

**Resultados:** dezesseis (16) pacientes preencheram os critérios para trombocitopenia. Destes pacientes, treze (13) apresentaram trombocitopenia transitória, que resolveu apesar da continuidade do uso de heparina. Três (3) pacientes desenvolveram trombocitopenia que persistiu até o momento da alta, sendo que um (1) teve a heparinização suspensa porém não houve resolução da trombocitopenia, os dois (2) pacientes restantes continuaram a receber heparina até o momento da alta.

**Conclusões:** a ocorrência de trombocitopenia em pacientes em uso de heparina é relativamente freqüente. Pacientes heparinizados devem ser monitorados quanto à contagem de plaquetas, devendo-se considerar a suspensão da heparina caso trombocitopenia ocorra.

**Palavras-chave:** trombocitopenia, plaquetas, heparina não-fracionada

## SUMMARY

**Objective:** to relate the occurrence of thrombocytopenia in inpatients treated with unfractionated heparin at the University Hospital of Federal University of Santa Catarina (HU-UFSC).

**Method:** in a study of a series of cases, 130 inpatients at the general medical and surgical wards of the HU-UFSC were included, who were evaluated for a minimum period of 10 days. Platelet counts from these patients were analyzed in three moments: before initiating heparin (baseline platelet count), on the fifth or sixth day and between the tenth and twelfth days after heparin was initiated. Thrombocytopenia was defined as platelet count less than  $150.000/\text{mm}^3$  and/or a decrease in platelet count of 50% or more from baseline.

**Results:** 16 patients met the criteria for thrombocytopenia. In 13 of them, thrombocytopenia was transient and it resolved spontaneously despite the continuation of heparin use. 3 patients had persistent thrombocytopenia until discharge, in 2 of them the heparin use was not interrupted; the other patient had heparin use discontinued but thrombocytopenia did not resolved.

**Conclusion:** the occurrence of thrombocytopenia in patients receiving heparin is relatively common. Patients receiving heparin should have frequent monitoring of platelet count; heparin discontinuation must be considered in patients who develop thrombocytopenia.

**Key words:** thrombocytopenia, heparin-induced, heparin-associated, platelets, unfractionated-heparin

# SUMÁRIO

|      |   |    |
|------|---|----|
| 1.   | <i>INTRODUÇÃO</i> .....                 | 1  |
| 2.   | <i>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</i> .....      | 4  |
| 3.   | <i>OBJETIVO</i> .....                   | 14 |
| 4.   | <i>METODOLOGIA</i> .....                | 15 |
| 4.1. | Delineamento da pesquisa.....           | 15 |
| 4.2. | Local.....                              | 15 |
| 4.3. | Pacientes .....                         | 15 |
| 4.4. | Procedimentos.....                      | 16 |
| 4.5. | Aspectos Éticos.....                    | 17 |
| 5.   | <i>RESULTADOS</i> .....                 | 18 |
| 6.   | <i>DISCUSSÃO</i> .....                  | 25 |
| 7.   | <i>CONCLUSÕES</i> .....                 | 32 |
| 8.   | <i>NORMAS ADOTADAS</i> .....            | 33 |
| 9.   | <i>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i> ..... | 34 |

# 1. INTRODUÇÃO

A trombocitopenia é uma alteração hematológica que pode indicar um grave distúrbio subjacente. A sua ocorrência no hemograma deve ser, portanto, valorizada. Muitos fármacos comumente usados são capazes de causar trombocitopenia. Os indivíduos expostos podem desenvolvê-la através de dois mecanismos distintos:

- Imunológico: certas substâncias podem estimular a formação de anticorpos, promovendo a excessiva destruição plaquetária. Neste caso, é observada trombocitopenia isolada ao hemograma, sem anemia ou leucopenia. Entre os fármacos que causam trombocitopenia por intermediação imunológica está a heparina.

- Mielossupressão: a aplasia de medula óssea é uma das mais graves reações que os fármacos podem provocar. Neste caso, leucopenia e anemia freqüentemente estão presentes. Neste grupo os quimioterápicos citotóxicos ocupam o primeiro lugar.

O exame físico destes pacientes com púrpura trombocitopênica induzida por drogas pode ser normal, eventualmente e na dependência da intensidade da trombocitopenia, petéquias, equimoses e sangramento por mucosas podem ser observados. Esplenomegalia não é esperada. Estes achados podem ser diferenciados da púrpura trombocitopênica idiopática apenas pela história de ingestão de drogas reconhecidamente causadoras de trombocitopenia. Um grande indicativo de que a trombocitopenia é fármaco-induzida é a melhora do quadro após a suspensão da droga, assim como sua recidiva quando a mesma é reintroduzida.

Causas diversas para o desenvolvimento da trombocitopenia devem ser consideradas e avaliadas. A ingestão de grandes quantidades de etanol pode evoluir com trombocitopenia transitória em decorrência de seu efeito depressor medular<sup>1</sup>. Geralmente coincide com os períodos de excessos alcoólicos.

O encontro de trombocitopenia associada a esplenomegalia sugere que se investigue outras causas diversas das acima relatadas. Em indivíduos normais, cerca de um terço da massa plaquetária encontra-se na circulação esplênica em troca dinâmica com os dois terços restantes que se mantêm na circulação sistêmica. Em situações de esplenomegalia, a proporção de plaquetas que circulam mais lentamente no baço em troca dinâmica com as da

circulação sistêmica é elevada, resultando em trombocitopenia. Estas situações envolvem: esplenomegalia congestiva, hepatopatia, doenças do armazenamento, tumores.

Outras condições, caracterizadas por redução da produção plaquetária a nível medular, tais como leucemias, linfomas, aplasias de medula óssea ou fibrose medular, podem evoluir clinicamente com aumento do baço em decorrência do estímulo à hematopoiese extramedular.

Uma transfusão de plaquetas pode ter como complicação uma trombocitopenia. É a chamada púrpura pós-transfusional, a qual geralmente ocorre de sete a dez dias após a transfusão, sendo de caráter imunológico. Novas transfusões tendem a agravar o quadro e, portanto, devem ser evitadas<sup>2</sup>.

Condições pré-analíticas podem causar contagem de plaquetas falsamente baixas; é a chamada pseudotrombocitopenia. O exemplo mais comum é a indução da agregação das plaquetas em torno dos neutrófilos, reduzindo a contagem de plaquetas. Este fenômeno é conhecido com o nome de satelitismo plaquetário.

Uma das principais reações adversas a drogas que os médicos podem presenciar é a chamada trombocitopenia induzida por heparina (TIH). A incidência deste evento durante a utilização da heparina é variada, geralmente situando-se em torno de 1 a 3%<sup>3</sup>. Apesar de sua baixa incidência, sua ocorrência não é rara, uma vez que a heparina é um medicamento amplamente utilizado na prática médica, especialmente a nível hospitalar. As principais indicações da heparina consistem na profilaxia ou tratamento de quadros trombóticos, sejam de origem venosa ou arterial.

As manifestações hemorrágicas (púrpuras ou sangramentos por mucosas) são raras na trombocitopenia induzida por heparina, entretanto são as principais manifestações de outras trombocitopenias induzidas por drogas<sup>4</sup>.

Por algum tempo a existência da trombocitopenia induzida por heparina era controversa, sendo desacreditada por parte de médicos mais céticos. No entanto, atualmente sua fisiopatologia já encontra-se bastante esclarecida, representando uma entidade clínico-patológica com elevada morbidade e mortalidade, decorrente do risco aumentado de reações tromboembólicas nos pacientes que a desenvolvem (trombofilia adquirida transitória<sup>5</sup>). Esta síndrome é peculiar e aparentemente contraditória devido a seus aspectos. Durante a heparinização, com o objetivo de prevenir ou tratar um quadro trombótico, surge trombose ou agrava-se a existente, como um aparente paradoxo. A pesquisa da fisiopatologia esclareceu

esta maior predisposição a quadros tromboembólicos simultaneamente a trombocitopenia, como parte de uma reação adversa ao uso de heparina.

A trombose venosa profunda e o tromboembolismo pulmonar estão entre as complicações mais freqüentes da trombocitopenia induzida por heparina<sup>6</sup>.

Todo profissional de saúde que assiste pacientes heparinizados deve estar consciente da existência e do manejo desta importante reação a droga, especialmente os médicos, clínicos ou cirurgiões, que usualmente prescrevem heparina.

Maiores esclarecimentos acerca desta tão importante e peculiar síndrome serão apresentados.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A heparina foi descoberta por McLean em 1916<sup>7</sup>, introduzida clinicamente em 1935<sup>8</sup> e seu uso como droga anticoagulante foi firmemente estabelecido a partir de 1960<sup>8,9</sup>. A heparina é um tipo de glicosaminoglicano, substância formada por um centro de proteínas ao qual estão aderidas cadeias de polissacarídeos. Os mastócitos são células ricas em heparina, sendo a mesma extraída de tecidos ricos em mastócitos (como a mucosa intestinal, por exemplo). Sua ação anticoagulante exige um cofator plasmático, a antitrombina III, atualmente referida simplesmente como antitrombina<sup>7</sup>. As cargas negativas da heparina são necessárias para sua ligação com a antitrombina. O complexo heparina-antitrombina inativa várias enzimas da coagulação, incluindo os fatores IIa, IXa, Xa, XIa e XIIa. Substâncias positivamente carregadas, como o sulfato de protamina, podem neutralizar a atividade da heparina, sendo esta droga usada terapeuticamente para reverter sua anticoagulação. As preparações atualmente disponíveis alcançam um peso molecular de 3.000 a 30.000 Da.

A heparina pode ser administrada com duas finalidades:

1 – Profilática: baixas doses são utilizadas para evitar a formação de um trombo. A via de administração usada é a subcutânea, sendo que a dose usualmente administrada é de 5.000 UI, a cada oito ou doze horas. O tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) é prolongado apenas discretamente.

2 – Terapêutica: doses mais elevadas são utilizadas, com o objetivo de interromper o crescimento de um trombo já formado. A via de administração escolhida é a endovenosa, de forma contínua ou através de injeção em bolo com intervalos de quatro a seis horas. A infusão contínua necessita de menos heparina e resulta em um efeito anticoagulante ainda maior. Geralmente se inicia com um bolo inicial de 5.000 a 10.000 UI e posteriormente o gotejamento é ajustado para 100 UI por hora. O TTPA deve ser ajustado para 1,5 a 2 vezes o valor normal.

As principais recomendações a seu uso estão resumidas no Quadro 1.

A heparina interage com as plaquetas e as células endoteliais, contribuindo para o desenvolvimento de sangramento por um mecanismo independente de seu efeito anticoagulante<sup>7</sup>.

### Quadro 1 – Principais indicações da heparina

|   |
|---|
| Tratamento do tromboembolismo venoso  |
| Profilaxia de tromboembolismo venoso  |
| Angina instável   |
| Infarto agudo do miocárdio  |
| Pós-angioplastia coronariana percutânea transluminal  |
| Fibrilação atrial (prevenção de acidente vascular cerebral isquêmico e embolismo sistêmico) |

FONTE: adaptado de *Guide to anticoagulant therapy: heparin*<sup>7</sup>

As manifestações hemorrágicas relacionadas ao seu uso representam as reações adversas mais comumente presenciadas nos pacientes heparinizados<sup>10</sup> e decorrem das seguintes situações:

- 1 – Superdosagem de heparina;
- 2 - Injeções intramusculares de heparina (esta via de administração está contra-indicada em decorrência do risco elevado de formação de hematomas);
- 3 - Procedimentos invasivos, tais como punção lombar, paracentese;
- 4 - Uso de drogas que interferem na função plaquetária, tais como a aspirina e drogas dela derivadas.

Além dos efeitos anticoagulantes, a heparina aumenta a permeabilidade dos vasos e suprime a proliferação da camada muscular, porém estas alterações não resultam em nenhum efeito clínico significativo<sup>7</sup>. Entretanto, pode diminuir a formação de osteoblastos e ativar osteoclastos, com conseqüente desenvolvimento de osteopenia<sup>7,2</sup>.

Uma possível reação adversa é a chamada trombocitopenia induzida por heparina (TIH). As primeiras pessoas a descreverem a ocorrência de trombose paradoxal de membros inferiores em pacientes heparinizados foram os cirurgiões vasculares Weissmann e Tobin em 1958 e Robert e colegas em 1964<sup>11</sup>. Em 1977 o caráter imunológico desta síndrome foi relatado<sup>8</sup>. Todos os tipos de heparina são considerados imunogênicos. Amiral *et al* descobriu, em 1992, o alvo antigênico desta síndrome, formado pelo complexo multimolecular entre a heparina e o fator plaquetário 4 (PF4)<sup>12</sup>.

Podem ocorrer duas formas de trombocitopenia induzida por heparina. A TIH tipo 1 (não-imune) manifesta-se precocemente, geralmente entre o primeiro e o terceiro dia de

heparinização<sup>13</sup> e, apesar da continuidade do uso de heparina, a plaquetometria volta ao normal espontaneamente. Sua fisiopatologia é pouco esclarecida, parece ocorrer devido a uma ativação direta das plaquetas pela heparina. Não há mecanismo imunológico envolvido, portanto a dosagem de anticorpos é negativa<sup>4,13</sup>. Esta condição requer uma adequada monitoração por meio de contagens de plaquetas seriadas. A interrupção do uso da heparina geralmente é desnecessária. É uma forma benigna, raramente evoluindo com complicações tromboembólicas<sup>13</sup>.

A TIH tipo 2 é uma reação adversa mediada por anticorpos, que pode resultar em trombose venosa ou arterial. O alvo antigênico desta síndrome é um complexo multimolecular formado pela heparina e pelo fator plaquetário 4 (PF4)<sup>12</sup>, presente nos grânulos alfa das plaquetas<sup>3</sup>. A função biológica do PF4 é incerta. A heparina e outros glicosaminoglicanos se ligam às moléculas de PF4 por causa de forças elétricas opostas<sup>3</sup>. Este complexo é altamente imunogênico, podendo induzir a formação de anticorpos em indivíduos susceptíveis, principalmente da classe IgG ou, mais raramente, IgM ou IgA<sup>14</sup>. Os anticorpos se ligam a regiões do PF4 que foram conformacionalmente modificadas pela heparina<sup>7</sup>. A interação antígeno-anticorpo promove a ativação plaquetária, a qual ocorre via ocupação dos receptores FcγIIa das plaquetas<sup>6,15</sup>. Esta ativação resulta na liberação de micropartículas pró-coagulantes derivadas das plaquetas<sup>3</sup>. O imunocomplexo também ativa a cascata da coagulação, que culmina com a geração da trombina<sup>6,3</sup>. A liberação de PF4 pode promover a neutralização do efeito anticoagulante da heparina<sup>5,16</sup>. Finalmente, o imunocomplexo é capaz de ativar as células endoteliais<sup>17</sup>, promovendo a liberação de fator tecidual<sup>3</sup>.

Em conjunto, estas alterações favorecem o desenvolvimento de trombocitopenia e eventos trombóticos, cuja incidência varia de acordo com a população em estudo.

Uma variedade de outros polissacarídeos sulfatados pode substituir a heparina nesta reação<sup>18</sup>.

Apesar do termo “trombocitopenia induzida por heparina”, o grau de trombocitopenia não se correlaciona nem com a taxa de formação de anticorpos nem com a severidade dos eventos clínicos associados<sup>8</sup>.

A etiopatogenia da trombose venosa profunda é clássica e baseia-se na tríade de Virchow, caracterizada por estase venosa, estado de hipercoagulabilidade e lesão endotelial<sup>19</sup>. Destas situações, a estase venosa é a mais facilmente encontrada em pacientes hospitalizados

(pacientes acamados, imobilizados em pós-operatórios), sendo que as demais, estado de hipercoagulabilidade e lesão endotelial, estão presentes na TIH tipo 2.

Os fenômenos trombóticos da TIH tipo 2 atingem a macro e microcirculação, ou seja, grandes vasos (veias e artérias), arteríolas, vênulas e capilares<sup>17</sup>.

Um número considerável destes pacientes trombocitopênicos poderá desenvolver trombose. Warkentin *et al*<sup>20</sup> mostra em seu estudo um risco de trombose em pacientes com trombocitopenia induzida por heparina de 52,8%, durante um período de trinta dias. Tromboembolismo pulmonar foi o evento trombótico mais comum, acometendo 25% destes pacientes.

Na TIH tipo 2 ocorre queda sustentada na plaquetometria, que só reverte após a interrupção do tratamento<sup>21</sup>. Esta queda geralmente é notada entre o quinto e décimo-quinto dia após a introdução da heparina, entretanto pode desenvolver-se antes disso em pacientes recentemente expostos a esta droga (principalmente nos três meses prévios)<sup>21</sup>. A normalização da contagem de plaquetas geralmente se processa em até dez dias após suspender o tratamento com heparina<sup>16</sup>. No entanto, pode ocorrer em até três semanas após a suspensão da heparinização<sup>22</sup>.

Um relato de Shah *et al* mostra um caso de uma paciente que, após dez dias de ter sido submetida a uma cirurgia cardíaca e seis dias após suspensão da heparina (cinco dias depois da alta hospitalar), desenvolveu trombose venosa profunda bilateral com contagem de plaquetas de 39.000/mm<sup>3</sup>. Durante a internação não houve trombocitopenia, sua contagem de plaquetas no momento da alta era de 172.000/mm<sup>3</sup> e a paciente não apresentou complicações tromboembólicas<sup>22</sup>. Uma possível explicação para esta situação é o desenvolvimento de um profundo estado de hipercoagulabilidade (elevada geração de trombina) que persiste por vários dias, apesar da interrupção da heparina<sup>6</sup>.

Os critérios diagnósticos habitualmente adotados para TIH tipo 2 são:

1- um ou mais eventos clínicos associados com esta síndrome, essencialmente trombocitopenia (Quadro 2);

2 – diagnóstico laboratorial de anticorpos dependentes de heparina<sup>4</sup>.

## Quadro 2 – Manifestações clínicas associadas à TIH tipo 2

- Alterações na plaquetometria:
  - Trombocitopenia
  - Queda maior que 50%
- Complicações venosas trombóticas:
  - Trombose venosa profunda
  - Tromboembolismo pulmonar
  - Infarto adrenal hemorrágico (secundário à trombose da veia adrenal)
- Complicações arteriais trombóticas:
  - Trombose arterial de membros
  - Acidente vascular cerebral
  - Infarto agudo do miocárdio
  - Trombose aórtica
  - Trombose de artéria mesentérica
  - Trombose de artéria renal
- Reações cutâneas nos sítios de injeção subcutânea:
  - Placas eritematosas
  - Necrose cutânea
- Sequelas que podem ocorrer após bolo endovenoso de heparina:
  - Reações sistêmicas agudas: inflamatórias / respiratórias
  - Amnésia global transitória

FONTE: adaptado de *Heparin-induced thrombocytopenia: towards consensus*<sup>4</sup>

Não há consenso quanto aos critérios diagnósticos da TIH tipo 2. Uma rápida queda na contagem de plaquetas, a ocorrência de novos eventos trombóticos ou resistência inexplicada à heparina são indicativos desta reação adversa. A recuperação da contagem de plaquetas uma vez que a droga é interrompida fortalece o diagnóstico. A ausência de um consenso acerca dos critérios diagnósticos explica em parte a grande variedade na incidência desta reação nos mais diversos estudos, já que ocorrem diversas definições para esta síndrome. Alguns autores consideram trombocitopenia quando a contagem de plaquetas é menor que  $150.000/\text{mm}^3$ , outros consideram menor que  $100.000/\text{mm}^3$ , além de alguns considerarem uma queda maior que 50% em relação à contagem de plaquetas antes da heparinização, outros já diagnosticam quando há uma queda de pelo menos 30%. Além destas diferentes definições, há muitos outros fatores que contribuem para esta grande variedade na incidência.

A frequência de TIH varia consideravelmente entre diversos estudos prospectivos. As razões para estas variações ainda não foram bem estudadas. Entre as possíveis destacam-se: as diferentes preparações da heparina, a via de administração adotada, a duração do tratamento, os fatores dependentes da população em estudo (situação clínica do paciente<sup>3</sup>) ou até mesmo

as diferentes técnicas laboratoriais usadas para detectar o anticorpo responsável por esta reação<sup>23</sup>. Um estudo de Francis *et al* comprova a maior incidência de anticorpos TIH em pacientes utilizando heparina de origem bovina (44,4%) em relação à suína (30,6%)<sup>13</sup>.

Sabe-se que a heparina de baixo peso molecular possui uma menor capacidade em causar a TIH em relação à heparina não-fracionada. Isto ocorre pois acredita-se que as moléculas de heparina com um peso molecular maior ou igual a 4.000Da sejam mais antigênicas<sup>3</sup>.

Há dois tipos de testes laboratoriais disponíveis para a confirmação diagnóstica. Os testes funcionais determinam a existência de ativação plaquetária dependente de heparina na presença de anticorpos antiplaquetários do paciente. Nestes testes são utilizadas plaquetas de doadores sãos. O SRA (*C<sup>14</sup>-Serotonin Release Assay*) possui alta sensibilidade e especificidade, entretanto requer o uso de material radioativo e plaquetas lavadas<sup>16,5</sup>, tornando-se dispendioso e indisponível em muitos laboratórios.

Os teste funcionais mais utilizados são o PAT (*Platelet Aggregation Test*) e o SRA (sendo este considerado o padrão-ouro<sup>24</sup>), no entanto despendem tempo e requerem marcadores radioativos para sua execução.

Um segundo tipo de teste laboratorial é composto pelos imunoensaios, como o ELISA (*Enzyme-linked Immunosorbent Assay*) que, ao contrário do SRA, é mais facilmente realizável. Os anticorpos antiplaquetários dependentes de heparina geralmente permanecem no soro ou plasma do paciente por quatro a seis meses.

Um resultado negativo nestes testes não exclui o diagnóstico, uma vez que o valor preditivo negativo dos mesmos é geralmente menor que 50%<sup>25</sup>.

Um ensaio clínico randomizado duplo-cego desenvolvido por Warkentin e colaboradores analisou pacientes em pós-operatório de cirurgias de quadril. A amostra foi composta de 665 pacientes, sendo que 332 fizeram uso de heparina não-fracionada e 333 de heparina de baixo peso molecular (Enoxaparin), todas em doses profiláticas. 9 pacientes do grupo da heparina não-fracionada (2,7%, 95% IC: 1,3%-5,1%) desenvolveram TIH, 8 com um ou mais eventos trombóticos associados. TIH não ocorreu naqueles pacientes que usaram heparina de baixo peso molecular. Um terceiro grupo foi avaliado, composto por 387 pacientes, para avaliar a soroconversão (utilizando-se o teste funcional SRA). Destes pacientes, 205 fizeram uso de heparina não-fracionada, encontrando-se uma frequência de anticorpos antiplaquetários dependentes de heparina de 7,8%. No outro subgrupo, composto

por 182 pacientes em uso de heparina de baixo peso molecular, esta taxa foi de 2,2%. Este estudo mostrou que trombocitopenia induzida por heparina, eventos trombóticos associados e formação de anticorpos dependentes de heparina são mais comuns em pacientes tratados com heparina não-fracionada.

Um estudo semelhante<sup>23</sup> com o objetivo de avaliar os efeitos de variáveis próprias de grupos de uma população de pacientes sobre o risco de TIH foi desenvolvido. Foram selecionados 744 pacientes, sendo estes divididos em três grupos. O grupo 1 era composto por 205 pacientes em pós-operatório de cirurgias ortopédicas recebendo heparina não-fracionada em doses profiláticas. O grupo 2 (n = 439) era semelhante ao 1, diferindo do primeiro grupo por receber heparina de baixo peso molecular em doses profiláticas. O grupo 3 era composto por 100 pacientes em pós-operatório de cirurgias cardíacas recebendo heparina não-fracionada em doses profiláticas. 18 dos 744 desenvolveram trombocitopenia (queda maior que 50%), sendo que 3 não preencheram os critérios para TIH (2 apresentaram trombocitopenia associada a perfuração de cólon e septicemia fatal, o outro desenvolveu um quadro de tromboembolismo pulmonar associado a trombocitopenia, que resolveram com a utilização de doses terapêuticas de heparina). Estes 3 pacientes apresentavam dosagens negativas de anticorpos. Os restantes 15 pacientes soroconverteram, 9 desenvolveram eventos tromboembólicos (7 apresentaram tromboembolismo venoso, 1 infarto adrenal hemorrágico bilateral e 1 trombose arterial).

Os testes utilizados para dosagem de anticorpos foram o SRA e o ELISA.

Os resultados encontrados neste trabalho estão dispostos na Tabela 1.

**Tabela 1 – Dosagem de anticorpos antiplaquetários dependentes de heparina:**

| POPULAÇÃO EM ESTUDO                            | ELISA | SRA  |
|--|-------|------|
| Cardíacos – heparina não-fracionada            | 50%   | 20%  |
| Ortopédicos – heparina não-fracionada          | 14,1% | 9,3% |
| Ortopédicos – heparina de baixo peso molecular | 7,5%  | 3,2% |

Com base nestes dados, observa-se que duas variáveis foram atribuídas ao aumento na frequência de anticorpos: pacientes em pós-operatório de cirurgias cardíacas e uso de heparina não-fracionada. Foi também observado que ocorreu uma dissociação entre a frequência de

formação de anticorpos e o risco de TIH, uma vez que 52,6% dos pacientes ortopédicos que tiveram testes positivos (SRA) desenvolveram TIH, somente 5% dos pacientes cardíacos que igualmente desenvolveram anticorpos apresentaram esta reação adversa.

Um outro estudo <sup>26</sup> demonstra uma incidência de 0,53% (95% IC: 0,06%-1,91%) de TIH em pacientes que utilizaram a heparina não-fracionada (tratamento por um período de sete dias). Esta reação não foi observada naqueles pacientes tratados com heparina de baixo peso molecular (tratamento por um período de sete e de vinte e oito dias). A dosagem de anticorpos encontrada, utilizando-se o método ELISA, foi de 9,1% (heparina não-fracionada, tratamento por sete dias) contra 2,8% e 3,7% (heparina de baixo peso molecular, tratamento por sete e vinte e oito dias, respectivamente).

Girolami *et al* <sup>27</sup> desenvolveu, em 2003, um estudo de coorte para determinar a incidência de TIH em pacientes clínicos em uso de heparina não-fracionada. Foram selecionados 598 pacientes consecutivos admitidos em duas enfermarias clínicas. Destes, 360 pacientes utilizaram doses profiláticas, enquanto 238 utilizaram doses terapêuticas. Os critérios diagnósticos adotados foram: queda da plaquetometria maior ou igual a 50% associada a presença de anticorpos dependentes de heparina. TIH ocorreu em 5 pacientes (0,8%, 95% IC, 0,1%-1,6%), todos utilizaram doses profiláticas (10.000 a 20.000 UI/dia, por via subcutânea). Complicações tromboembólicas ocorreram em 3 destes pacientes (acidente vascular cerebral fatal, trombose venosa profunda associada a infarto agudo do miocárdio fatal e oclusão arterial aguda de membro inferior).

Um outro estudo de coorte avaliou o desenvolvimento de TIH em pacientes clínicos<sup>24</sup>. O objetivo consistia em analisar a incidência de TIH em pacientes com doenças cardíacas ou cerebrovasculares. Foram selecionados 358 pacientes consecutivos em uso de heparina não-fracionada em doses terapêuticas (20.000 UI/dia ou doses superiores, via endovenosa). Somente um paciente (0,3%, 95% IC, 0,01%-1,5%) desenvolveu TIH, o qual apresentava uma doença cardíaca de base (infarto agudo do miocárdio).

Shuster *et al* publicou, em 2003, um trabalho no qual foram selecionados 10.348 pacientes hospitalizados durante o período de 1 ano e 7 meses em uso de heparina não-fracionada ou heparina de baixo peso molecular, dos quais 102 (0,99%) apresentaram testes positivos para a presença de anticorpos dependentes de heparina, associados a alterações clínicas compatíveis com TIH. A maior taxa de formação de anticorpos deu-se no subgrupo da heparina de baixo peso molecular (1,6% dos pacientes) em comparação ao subgrupo da

heparina não-fracionada (0,92%). Os 102 pacientes com TIH tiveram uma mortalidade de 6,9% (n = 7), sendo 6 do subgrupo da heparina não-fracionada e 1 do subgrupo da heparina de baixo peso molecular. 31 pacientes que apresentaram testes positivos para anticorpos dependentes de heparina evoluíram com complicações (61% trombose arterial, 23% trombose venosa e 16% complicações hemorrágicas).

Muitos trabalhos têm demonstrado a alta frequência de formação de anticorpos antiplaquetários dependentes de heparina em pacientes submetidos a cirurgias cardíacas. Um ensaio clínico randomizado<sup>28</sup> comparou a heparina não-fracionada de origem bovina com a de origem suína em pacientes submetidos a cirurgias cardíacas. 98 pacientes foram randomizados, sendo que 49 receberam heparina bovina e 49 receberam a suína. Dois tipos de testes foram utilizados para identificar a formação destes anticorpos: o SRA (*Serotonin Release Assay*) e o ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). Pelo SRA, 12% dos pacientes de cada grupo desenvolveu anticorpos antiplaquetários dependentes de heparina, sendo que pelo ELISA isto ocorreu em 29% e 35% para heparina suína e bovina, respectivamente.

Diante de tantas possíveis complicações e do risco de morte nestes pacientes, o diagnóstico precoce é a chave do tratamento da TIH, devendo-se suspender a heparinização naqueles pacientes que desenvolvem trombocitopenia e/ou trombose. Além disso, o manuseio inadequado pode complicar ainda mais esta reação adversa, tal como ocorre com a recentemente reconhecida síndrome da gangrena venosa induzida por cumarínico<sup>6,29</sup>.

O tratamento da trombose venosa profunda associada à TIH com anticoagulantes cumarínicos pode causar a gangrena do membro<sup>30</sup>. Isso ocorre devido à incapacidade da proteína C, um anticoagulante natural, em fazer o feedback negativo na geração da trombina, levando à trombose microvascular e à necrose tecidual<sup>6</sup>.

O esclarecimento acerca da fisiopatologia da TIH nos faz concluir que o tratamento fundamenta-se no uso de agentes inibidores diretos da trombina. Atualmente, há três drogas desta classe disponíveis para este uso: Argatroban, Hirudina e Danaparóide<sup>3,16</sup>. Além destas drogas, existem tratamentos alternativos (não agem diretamente na inibição da trombina) como os agentes antiplaquetários, a imunoglobulina endovenosa e a plasmaferese<sup>3</sup>.

No manejo da trombocitopenia induzida por heparina, é extremamente relevante saber o que não deve ser feito. As seguintes condutas estão contra-indicadas: 1- transfusão de plaquetas (pode piorar o quadro trombótico<sup>14</sup>); 2 - substituir a heparina não-fracionada por

heparina de baixo peso molecular (60 a 100% de reação cruzada *in vitro*<sup>14</sup>) e 3 - substituir a heparina por antagonistas da vitamina K (só devem ser prescritos após a resolução da trombocitopenia).

O reconhecimento precoce de suas manifestações em conjunto com a monitoração mais freqüente dos pacientes heparinizados contribuem para a gradativa redução tanto da mortalidade quanto da morbidade.

### **3. OBJETIVO**

Relatar a ocorrência de trombocitopenia em pacientes em uso de heparina não-fracionada internados nas enfermarias de Clínica Médica e Clínica Cirúrgica do Hospital Universitário – Universidade Federal de Santa Catarina.

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1. Delineamento da pesquisa**

Trata-se de um estudo observacional analítico de uma série de casos de pacientes em uso de heparina não-fracionada no qual foi observada a ocorrência de trombocitopenia.

### **4.2. Local**

Este estudo foi realizado com pacientes em regime de internação hospitalar nas Enfermarias de Clínica Médica e Clínica Cirúrgica do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina, HU-UFSC. O Hospital atende a pacientes provenientes da grande Florianópolis e de outras localidades do Estado.

### **4.3. Pacientes**

Foram selecionados 211 pacientes durante o período de março de 2003 a fevereiro de 2004, em uso de heparina não-fracionada. A seleção deu-se após consultas semanais a relações de pacientes em uso de heparina. A disponibilização para estas consultas foi obtida por meio do programa de Administração Hospitalar (disponível em todos os computadores do HU), mediante o uso de senha (liberada para acadêmicos de Medicina). Estas relações continham o nome de todos os pacientes aos quais havia sido prescrita heparina não-fracionada (através de prescrição computadorizada, não incluindo prescrições manuscritas). Ressalta-se que não constavam informações acerca das doenças de base ou doses usadas, estando presentes somente os seguintes dados referentes aos pacientes: número do prontuário, data de internação, enfermaria e leito em que estavam internados. Dos 211 pacientes, foram incluídos 130, que estavam fazendo uso de heparina por dez ou mais dias e que não preencheram os critérios de exclusão. Os demais 81 pacientes foram excluídos devido às seguintes causas (critérios de exclusão): ausência de hemograma controle antes da

heparinização; presença de trombocitopenia no momento da admissão; suspeita ou confirmação diagnóstica de leucemia, linfoma, síndrome mielodisplásica ou anemia aplásica; suspeita ou confirmação diagnóstica de coagulação intravascular disseminada, tratamento recente ou no momento com radiação ionizante ou quimioterápicos; interrupção do tratamento antes do décimo dia de heparinização (alta, licença hospitalar, óbito ou interrupção do tratamento por quaisquer outros motivos) ou recusa a participar do estudo.

#### **4.4. Procedimentos**

Foram analisados pelo menos três hemogramas com contagem de plaquetas seriados (hemogramas controle, um e dois) de cada paciente incluído no estudo, sendo dispostos da seguinte forma:

|                           |   |  |
|---------------------------|---|--|
| Hemograma controle        | – | é o hemograma obtido antes do início da heparinização  |
| Hemograma um              | – | no quinto ou sexto dia de heparinização                |
| Hemograma dois            | – | entre o décimo e o décimo-segundo dia de heparinização |
| Hemograma três (eventual) | – | entre o vigésimo e o trigésimo dia de heparinização    |

O acesso a estes hemogramas deu-se através de consulta aos prontuários dos respectivos pacientes. Na ausência destes hemogramas, providenciou-se perante a seus médicos assistentes a solicitação do dito exame, explicando-lhes a necessidade deste tipo de controle para o estudo proposto, além de possibilitar o diagnóstico precoce desta importante reação adversa, propiciando uma terapêutica precoce e correta.

No transcorrer do estudo, foram analisados os seguintes dados referentes aos pacientes: sexo, idade, doença de base e comorbidades, local (enfermaria) da internação, dose da heparina não-fracionada, motivo da heparinização (profilática ou terapêutica), presença ou não de reação tromboembólica associada. Além disso, foram avaliados diversos dados clínicos e laboratoriais disponíveis que pudessem orientar quanto a outras possíveis causas de trombocitopenia: outras citopenias associadas, manifestações hemorrágicas (púrpura trombocitopênica idiopática), transfusão sanguínea (púrpura pós-transfusional), desenvolvimento de sepse ou coagulação vascular disseminada.

Os dados obtidos foram analisados por somatório simples e os resultados colocados em porcentagens, números absolutos e médias.

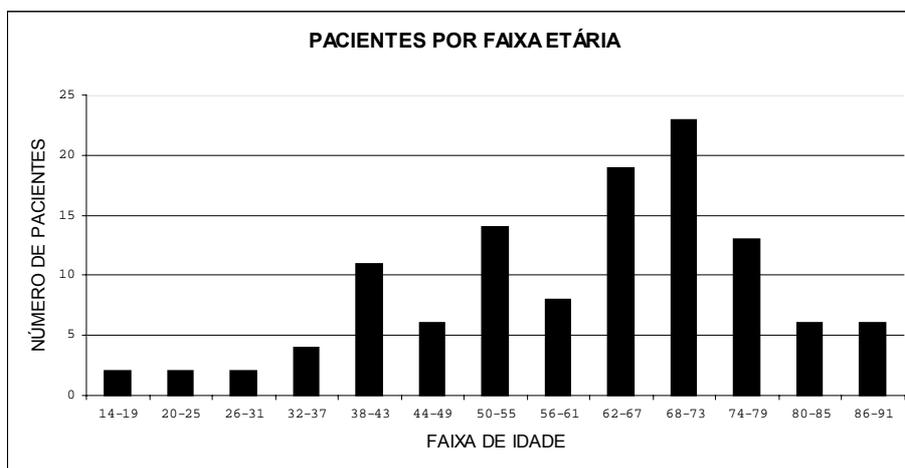
#### **4.5. Aspectos Éticos**

O projeto de pesquisa do presente estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética para Pesquisas com Seres Humanos da UFSC. Os pacientes que concordaram em participar assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O respeito à privacidade e o caráter confidencial das informações foram assegurados.

## 5. RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 130 pacientes, dos quais 53,85% eram homens (70 pacientes). A média de idade dos pacientes foi de 60,6 anos, com um desvio padrão de  $\pm 16,3$  anos, sendo a idade mínima de 18 anos e a máxima de 90 anos. O Gráfico 1 mostra a distribuição de pacientes por faixa etária, onde se observa a concentração da média de idade dos pacientes e a região de 1 (um) desvio padrão.

Gráfico 1- Distribuição de pacientes por faixa etária



Quatro pacientes receberam doses terapêuticas de heparina não-fractionada. As indicações terapêuticas da heparina nestes pacientes estão dispostas na Tabela 2. Os demais (126) fizeram uso de doses profiláticas (máximo de 20.000 UI / dia, por via subcutânea).

Tabela 2 - Indicações de doses terapêuticas de heparina nos pacientes em estudo

| INDICAÇÕES                         | NÚMERO DE PACIENTES |
|------------------------------------|---------------------|
| Angina instável                    | 1                   |
| Tromboembolismo pulmonar           | 1                   |
| Trombose venosa jugular            | 1                   |
| Trombose venosa profunda bilateral | 1                   |
| <b>TOTAL DE PACIENTES</b>          | <b>4</b>            |

72 (55, 38%) pacientes foram internados nas enfermarias de Clínica Médica, enquanto 58 (44,62%) na Clínica Cirúrgica. Quanto às características clínicas, os principais motivos de internação foram devidos a neoplasias (15 casos) e pneumonias (15 casos), seguidos de insuficiência vascular de membros inferiores (14 casos). Os motivos de internação, divididos por área, clínica ou cirúrgica, estão dispostos nas Tabelas 3 e 4.

Tabela 3 - Doenças que motivaram a internação nas enfermarias de Clínica Médica

| MOTIVO DA INTERNAÇÃO               | NÚMERO DE PACIENTES | %    |
|------------------------------------|---------------------|------|
| Pneumonia                          | 15                  | 20,7 |
| Acidente Vascular Cerebral         | 11                  | 15,2 |
| Insuficiência Cardíaca Congestiva  | 8                   | 11,0 |
| Neoplasias                         | 5                   | 6,9  |
| Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica | 3                   | 4,2  |
| Insuficiência Renal                | 3                   | 4,2  |
| Linfangite                         | 2                   | 2,8  |
| Sepse                              | 2                   | 2,8  |
| Síndrome Nefrótica                 | 2                   | 2,8  |
| Anemia                             | 1                   | 1,4  |
| Angina instável                    | 1                   | 1,4  |
| Bloqueio atrioventricular total    | 1                   | 1,4  |
| Cetoacidose diabética              | 1                   | 1,4  |
| Colelitíase                        | 1                   | 1,4  |
| Desnutrição                        | 1                   | 1,4  |
| Edema agudo de pulmão              | 1                   | 1,4  |
| Escara infectada                   | 1                   | 1,4  |
| Estenose aórtica                   | 1                   | 1,4  |
| Hérnia de hiato                    | 1                   | 1,4  |
| Hepatite C                         | 1                   | 1,4  |
| Histoplasmose                      | 1                   | 1,4  |
| Infecção do trato urinário         | 1                   | 1,4  |
| Lupus Eritematoso Sistêmico        | 1                   | 1,4  |
| Meningite                          | 1                   | 1,4  |
| Paracoccidiodomicose               | 1                   | 1,4  |
| Semi-afogamento                    | 1                   | 1,4  |
| Síndrome de Stevens-Johnson        | 1                   | 1,4  |
| Síndrome de Guillain-Barré         | 1                   | 1,4  |
| Tromboembolismo pulmonar           | 1                   | 1,4  |
| Trombose venosa jugular            | 1                   | 1,4  |
| TOTAL DE PACIENTES                 | 72                  | 100  |

Tabela 4 – Doenças que motivaram a internação nas enfermarias de Clínica Cirúrgica

| MOTIVO DA INTERNAÇÃO                         | NÚMERO DE PACIENTES | %    |
|--|---------------------|------|
| Insuficiência vascular de membros inferiores | 14                  | 24,2 |
| Neoplasias                                   | 10                  | 17,3 |
| Colecistite                                  | 5                   | 8,7  |
| Estenose de carótida                         | 4                   | 6,9  |
| Hiperplasia prostática benigna               | 3                   | 5,3  |
| Pancreatite aguda                            | 3                   | 5,3  |
| Apendicite                                   | 2                   | 3,4  |
| Linfangite                                   | 2                   | 3,4  |
| Politraumatizado                             | 2                   | 3,4  |
| Pseudocisto de pâncreas                      | 2                   | 3,4  |
| Úlcera péptica perfurada                     | 2                   | 3,4  |
| Abscesso retal                               | 1                   | 1,7  |
| Anemia hemolítica                            | 1                   | 1,7  |
| Fasceíte necrotizante                        | 1                   | 1,7  |
| Ferimento por arma branca                    | 1                   | 1,7  |
| Ferimento por arma de fogo                   | 1                   | 1,7  |
| Hérnia incisional                            | 1                   | 1,7  |
| Queimadura elétrica                          | 1                   | 1,7  |
| Trauma abdominal                             | 1                   | 1,7  |
| Trombose Venosa Profunda                     | 1                   | 1,7  |
| TOTAL DE PACIENTES                           | 58                  | 100  |

Dos 130 pacientes incluídos no estudo, 16 (12,5%) preencheram os critérios de trombocitopenia (plaquetometria menor que  $150.000/\text{mm}^3$  e/ou queda na contagem de plaquetas de 50% ou mais). Destes 16 pacientes, 3 persistiram com trombocitopenia até o momento da alta, sendo que os demais (13 pacientes) apresentaram trombocitopenia transitória. Nenhum destes pacientes trombocitopênicos teve o diagnóstico de sepse ou coagulação intravascular disseminada ou recebeu transfusões sanguíneas.

Cinco casos de pacientes trombocitopênicos merecem considerações à parte e serão relatados a seguir.

Caso 1: paciente de 57 anos, masculino. Interna com um quadro de icterícia progressiva. No período em que ficou internado foi diagnosticada hepatite B. Durante a investigação, foi encontrada uma massa pulmonar à radiografia de tórax, que posteriormente foi diagnosticada como neoplásica.

Dose de heparina prescrita: 5.000 UI SC 12/12 horas (dose profilática).

No momento da admissão e durante o período em que ficou internado, não apresentou visceromegalias ou linfadenomegalias.

As contagens de plaquetas encontradas foram as seguintes:

|                    |   |                         |
|--------------------|---|-------------------------|
| Hemograma controle | – | 310.000/mm <sup>3</sup> |
| Hemograma um       | – | 128.000/mm <sup>3</sup> |
| Hemograma dois     | – | 104.000/mm <sup>3</sup> |

Isto representa uma queda na plaquetometria de 66,46% (hemograma dois em relação ao controle).

Simultaneamente ocorreu queda do hematócrito de 45% (hemograma controle) para 35% (hemograma dois).

O uso de heparina foi interrompido, porém a contagem de plaquetas permaneceu entre 104.000 e 107.000/mm<sup>3</sup> entre o 20º e 30º dia após o início da heparinização (cerca de vinte dias após a suspensão).

O paciente não apresentou reações tromboembólicas ou hemorrágicas. Não houve história de perda ou transfusões sanguíneas durante a hospitalização.

Caso 2: paciente de 63 anos, feminina. Interna com o diagnóstico de pseudocisto de pâncreas.

Dose de heparina prescrita: 5.000 UI SC 12/12 horas (dose profilática).

|                    |   |                         |
|--------------------|---|-------------------------|
| Hemograma controle | – | 155.000/mm <sup>3</sup> |
| Hemograma um       | – | 118.000/mm <sup>3</sup> |
| Hemograma dois     | – | 137.000/mm <sup>3</sup> |
| Hemograma três     | – | 181.000/mm <sup>3</sup> |

Isto representa uma queda na contagem de plaquetas de 23,8% (hemograma um em relação ao controle).

O uso de heparina não foi interrompido.

A paciente não apresentou reações tromboembólicas ou hemorrágicas. Não houve história de perda ou transfusões sanguíneas. Durante a internação não apresentou visceromegalias ou linfadenomegalias.

Caso 3: paciente de 69 anos, feminina. Interna com um quadro de insuficiência cardíaca congestiva. Como comorbidade apresenta diabetes mellitus tipo 2.

Dose de heparina prescrita: 5.000 UI SC 12/12 horas (dose profilática).

|                    |   |                         |
|--------------------|---|-------------------------|
| Hemograma controle | – | 228.000/mm <sup>3</sup> |
| Hemograma um       | – | 193.000/mm <sup>3</sup> |
| Hemograma dois     | – | 140.000/mm <sup>3</sup> |
| Hemograma três     | – | 139.000/mm <sup>3</sup> |

Isto representa uma queda de 39,40% (hemograma três em relação ao controle).

O uso de heparina não foi interrompido.

A paciente não apresentou reações tromboembólicas ou hemorrágicas. Durante a internação não apresentou visceromegalias ou linfadenomegalias. Recebeu alta sem que houvesse resolução da trombocitopenia.

Caso 4: paciente de 85 anos, masculino. Interna com um quadro de insuficiência cardíaca congestiva e fibrilação atrial crônica.

Dose de heparina prescrita: 5.000 UI SC 12/12 horas (dose profilática)

|                    |   |                         |
|--------------------|---|-------------------------|
| Hemograma controle | – | 177.000/mm <sup>3</sup> |
| Hemograma um       | – | 88.000/mm <sup>3</sup>  |
| Hemograma dois     | – | 106.000/mm <sup>3</sup> |

Isto representa uma queda de 50,28% (hemograma um em relação ao controle).

A heparina não foi descontinuada e o paciente persistiu com estes níveis até o momento da alta. Não houve reações tromboembólicas ou hemorrágicas. Durante a internação não apresentou visceromegalias ou linfadenomegalias.

Caso 5: paciente de 64 anos, feminina. Paciente interna devido a neoplasia de pâncreas com metástases hepáticas e síndrome paraneoplásica. A heparina é iniciada em doses profiláticas, sendo utilizada com esta dose por dez dias. Durante a internação é diagnosticada trombose venosa profunda de membros inferiores bilateral, sendo então aumentada a dose de heparina para níveis terapêuticos (bolo inicial de 7.500 UI seguido de 100 UI/hora em bomba de infusão, por via endovenosa). Ocorre queda na contagem de plaquetas ( $117.000/\text{mm}^3$ , representando um queda de 27%) e o quadro trombótico torna-se inicialmente pouco responsivo ao tratamento, ocorrendo extensão do mesmo. Oito dias após a instituição de doses terapêuticas, foi notada melhora relativa do quadro, sendo então feita uma pausa na heparinização por três dias (período em que a paciente foi submetida a uma biópsia hepática), reiniciando-se após este período em doses profiláticas. A contagem de plaquetas aumentou para  $177.000/\text{mm}^3$  apesar de reiniciada a heparinização. Durante a evolução houve melhora parcial do quadro trombótico, porém sem resolução total. A paciente recebeu alta com heparina prescrita para uso domiciliar, com acompanhamento ambulatorial adequado.

Hemograma controle -  $161.000/\text{mm}^3$

Hemograma um -  $414.000/\text{mm}^3$

Hemograma dois -  $213.000/\text{mm}^3$

Hemograma três -  $117.000/\text{mm}^3$

Hemograma antes da alta (depois de reiniciada a heparinização):  $177.000/\text{mm}^3$

Dos pacientes estudados, 12 deles (incluindo o caso 5) apresentaram trombocitopenia transitória em apenas um dos hemogramas com contagem de plaquetas. Os dados referentes a estes pacientes (com exceção do caso 5, já supracitado) estão dispostos na Tabela 5. Nenhum destes pacientes apresentou alterações trombóticas ou hemorrágicas. Todos receberam doses profiláticas de heparina.

Tabela 5: Pacientes que desenvolveram trombocitopenia transitória

|         | DOENÇA DE BASE    | HMG - 0 | HMG - 1 | HMG - 2 | HMG - 3 | Queda (%) |
|---------|-------------------|---------|---------|---------|---------|-----------|
| Caso 6  | Histoplasmose     | 268.000 | 141.000 | 236.000 | 181.000 | 47,39     |
| Caso 7  | Isquemia mmiis    | 172.000 | 188.000 | 118.000 | 258.000 | 31,4      |
| Caso 8  | Neoplasia         | 166.000 | 147.000 | 176.000 |         | 11,45     |
| Caso 9  | Colecistite       | 189.000 | 137.000 | 426.000 |         | 27,51     |
| Caso 10 | Pancreatite aguda | 187.000 | 118.000 | 171.000 |         | 36,90     |
| Caso 11 | HPB               | 200.000 | 149.000 | 230.000 |         | 25,50     |
| Caso 12 | Cetoacidose diab. | 222.000 | 146.000 | 165.000 |         | 34,23     |
| Caso 13 | AVC               | 222.000 | 144.000 | 526.000 |         | 35,14     |
| Caso 14 | DPOC              | 241.000 | 140.000 | 210.000 |         | 41,91     |
| Caso 15 | BAVT              | 173.000 | 148.000 | 265.000 |         | 14,46     |
| Caso 16 | DPOC              | 200.000 | 148.000 | 179.000 | 173.000 | 26,00     |

HMG - 0 = hemograma controle; mmiis = membros inferiores; HPB = hipertrofia prostática benigna; AVC = acidente vascular cerebral; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; BAVT = bloqueio atrioventricular total

## 6. DISCUSSÃO

Do presente estudo verifica-se que a idade média dos pacientes girou em torno dos sessenta anos, com desvio padrão de  $\pm 16,3$  anos, o que representa um grupo etário cuja indicação da heparinização profilática encontra respaldo, uma vez que pacientes com estas idades (ou superiores) possuem maior risco de trombose, em comparação a pacientes mais jovens. Pacientes com idades superiores (mais de 80 anos) representaram uma proporção menor de pacientes incluídos no estudo, pois esta faixa etária está além da expectativa de vida média de nossa população. Entretanto, estes pacientes igualmente apresentam maior risco de trombose em relação aos jovens.

Outro dado encontrado que é de grande importância diz respeito ao motivo da heparinização nestes pacientes. O seu uso ocorreu visando a profilaxia na maioria dos casos, o que é bastante representativo, uma vez que a grande indicação da heparina em pacientes hospitalizados é justamente esta. Doses terapêuticas foram prescritas tão somente a quatro pacientes, no universo dos centos e trinta selecionados.

A prescrição de heparina teve indicação tanto em pacientes internados na Clínica Médica quanto na Clínica Cirúrgica. As doenças de base mais encontradas foram pneumonias, seguidas por acidentes vasculares cerebrais e doenças cardíacas, nas enfermarias de Clínica Médica. Já nas enfermarias de Clínica Cirúrgica, as principais doenças encontradas foram insuficiência vascular de membros inferiores e neoplasias. A indicação da heparinização encontra-se correta (seja em doses profiláticas ou terapêuticas), já que tais situações clínicas poderão estar relacionadas a episódios tromboembólicos, uma vez que estes pacientes poderão desenvolver um ou mais daqueles aspectos envolvidos na gênese da trombose: estase venosa, hipercoagulabilidade e lesão endotelial.

Foram adotados dois critérios para definir quais pacientes seriam considerados portadores de trombocitopenia, que passamos a defini-los: 1) contagem de plaquetas menor que  $150.000/\text{mm}^3$  e/ou 2) queda na contagem de plaquetas menor que 50% em relação ao hemograma de controle.

Estes critérios são abrangentes e incluem as plaquetometrias limítrofes (próximas ao limite inferior) e as variações da normalidade. A adoção destes critérios mais amplos se fez de forma proposital a fim de evitar que esta reação fosse subdiagnosticada, uma vez que não

se deve esperar uma contagem de plaquetas extremamente baixa para firmar o diagnóstico de trombocitopenia induzida por heparina. Esta síndrome pode ocorrer mesmo com níveis de plaquetas normais<sup>4</sup>, apesar de não ser típico ou característico da mesma. Isto pode acontecer naqueles pacientes que apresentam trombocitose reativa (para compensar a doença de base, tal como pode ocorrer após cirurgias de grande porte) que desenvolvem uma queda na plaquetometria superior a 50%.

Deve-se ressaltar que resultados falso-positivos podem ser encontrados já que, de acordo com o equipamento utilizado para a contagem de plaquetas, existem índices de variações que são considerados aceitáveis, geralmente em torno de  $\pm 20.000$  a  $25.000/\text{mm}^3$  (de acordo com o manual de cada aparelho). Ou seja, isto significa que, ao analisarmos o sangue de uma pessoa, poderemos encontrar uma contagem de plaquetas de, por exemplo,  $160.000/\text{mm}^3$  e, alguns instantes após, ao analisarmos o sangue do mesmo paciente, poderemos ter uma contagem de plaquetas de, por exemplo,  $140.000/\text{mm}^3$ , condição esta aceitável.

O diagnóstico da trombocitopenia induzida por heparina requer critérios clínicos e laboratoriais, sendo que estes incluem, além da plaquetometria, testes confirmatórios da presença de anticorpos antiplaquetários dependentes de heparina. Estes testes ainda não estão disponíveis no ambiente onde este trabalho foi realizado.

Observamos que dos dezesseis (16) pacientes que apresentaram trombocitopenia, treze (13) tiveram resolução espontânea, apesar da manutenção do uso de heparina. Destes treze pacientes, cinco (5) apresentaram trombocitopenias com valores entre  $117.000/\text{mm}^3$  e  $137.000/\text{mm}^3$  enquanto que oito (8) apresentaram contagem de plaquetas entre  $140.000/\text{mm}^3$  e  $149.000/\text{mm}^3$ , o que pode ser considerado muito próximo do limite inferior. Mais importante do que estes valores isoladamente, é relevante analisar a queda na contagem de plaquetas e a rapidez com que a mesma ocorreu. Pode-se observar que as quedas nas contagens de plaquetas variaram entre 11,45% e 47,39%. Os dados referentes a estes pacientes estão dispostos na Tabela 6.

Tabela 6 - Pacientes que apresentaram contagem de plaquetas próximas ao limite inferior

|         | DOENÇA DE BASE        | HMG - 0 | HMG -1  | HMG -2  | HMG-3   | Queda (%) |
|---------|-----------------------|---------|---------|---------|---------|-----------|
| Caso 6  | Histoplasmose         | 268.000 | 141.000 | 236.000 | 181.000 | 47,39     |
| Caso 8  | Neoplasia gástrica    | 166.000 | 147.000 | 176.000 | -       | 11,45     |
| Caso 11 | HPB                   | 200.000 | 149.000 | 230.000 | -       | 25,50     |
| Caso 12 | Cetoacidose diabética | 222.000 | 146.000 | 165.000 | -       | 34,23     |
| Caso 13 | AVC                   | 222.000 | 144.000 | 526.000 | -       | 35,14     |
| Caso 14 | DPOC                  | 241.000 | 140.000 | 210.000 | -       | 41,91     |
| Caso 15 | BAVT                  | 173.000 | 148.000 | 265.000 | -       | 14,46     |
| Caso 16 | DPOC                  | 200.000 | 148.000 | 179.000 | 173.000 | 26,00     |

HMG - 0 = hemograma controle; HPB = hipertrofia prostática benigna; AVC = acidente vascular cerebral; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; BAVT = bloqueio atrioventricular total

Podemos considerar que nestes casos em que ocorreram quedas transitórias da contagem de plaquetas menores que 30% (casos 8, 11, 15 e 16) como variações da normalidade, sendo esta condição aceitável. Nenhum destes pacientes apresentou manifestações trombóticas ou hemorrágicas.

Ao analisarmos os dados da Tabela 6, observamos que todas estas variações ocorreram no hemograma um (entre o quinto e sexto dia de heparinização), o que é compatível com a trombocitopenia tipo 1 (que é assintomática, precoce, transitória e benigna). A hipótese de erro laboratorial não deve ser descartada, uma vez que estas alterações não se repetem nos hemogramas subseqüentes.

A importância destes achados deve-se ao fato de que estes pacientes requerem uma monitoração mais minuciosa, tal como ocorreu neste estudo, a fim de confirmar o caráter transitório e benigno destas alterações, excluindo situações mais graves, como a trombocitopenia induzida por heparina do tipo 2.

O caso clínico 1 trata-se de um paciente portador de neoplasia pulmonar e hepatite B em uso de heparina em doses profiláticas, que desenvolveu trombocitopenia após 5 dias de heparinização, constatado através do hemograma um. No hemograma dois, foi observada a persistência da trombocitopenia, havendo uma queda importante de 66,46% em relação ao

controle. Após o décimo dia de heparinização, constatando-se a queda na contagem de plaquetas, foi interrompido o uso da heparina. Entretanto, não houve resolução dos níveis trombocitopênicos, mesmo após 20 dias da suspensão da heparinização, com os valores mantendo-se entre  $104.000/\text{mm}^3$  e  $107.000/\text{mm}^3$ . O paciente não apresentou quaisquer complicações trombóticas ou hemorrágicas. Simultaneamente a esta queda das plaquetas foi observada queda no hematócrito de 45% para 35%, apesar de não apresentar história de perda sanguínea.

Podemos presumir que a queda do número de plaquetas não foi consequência do uso da heparina, tendo em vista que, mesmo após 20 dias de sua suspensão, os níveis plaquetários continuavam baixos, quando se espera que os mesmos retornem a níveis normais em até 10 dias a partir da interrupção. Além disso, houve o desenvolvimento de outra citopenia (anemia), o que não faz parte do quadro clínico característico da trombocitopenia induzida por heparina.

O caso clínico 2 trata-se de uma paciente de 63 anos portadora de pseudocisto de pâncreas em uso de heparina profilática. Esta paciente desenvolveu trombocitopenia após 5 dias de heparinização (de  $155.000/\text{mm}^3$  para  $118.000/\text{mm}^3$ , representando uma queda de 23,8%), que persistiu durante 10 dias ( $137.000/\text{mm}^3$ ), havendo resolução espontânea sem que houvesse interrupção do uso de heparina (contagem de plaquetas de  $181.000/\text{mm}^3$  encontrada no hemograma três, entre o vigésimo e o trigésimo dia de heparinização).

Não houve nenhuma intercorrência tipo reações tromboembólicas e/ ou hemorrágicas. Não houve outras citopenias associadas.

Pode-se concluir que a trombocitopenia apresentada pela paciente, que foi confirmada por dois hemogramas consecutivos, teve caráter transitório, com resolução espontânea. Isto pode ocorrer na trombocitopenia induzida por heparina do tipo 1.

O caso clínico 3 trata de uma paciente de 69 anos portadora de insuficiência cardíaca congestiva e diabetes mellitus tipo 2 em uso de heparina profilática. Esta paciente desenvolveu uma trombocitopenia após o décimo dia de heparinização que persistiu durante toda a hospitalização, confirmada por dois hemogramas consecutivos. Houve uma queda de  $228.000/\text{mm}^3$  (hemograma controle), para  $140.000/\text{mm}^3$  (hemograma dois) e  $139.000/\text{mm}^3$  (hemograma 3), representando uma diminuição de 39,40%. O uso de heparina não foi interrompido.

Como previamente relatado, os níveis de trombocitopenia não são diretamente proporcionais à gravidade da trombocitopenia induzida por heparina<sup>4</sup>, presume-se que esta paciente poderia desenvolver complicações decorrentes desta reação com estes níveis de contagem de plaquetas, caso apresentasse este diagnóstico. Se houvesse disponibilidade, poder-se-ia solicitar testes confirmatórios da presença de anticorpos antiplaquetários dependentes da heparina.

A paciente recebeu alta sem que houvesse resolução da trombocitopenia, o que não nos permitiu uma avaliação posterior do comportamento de sua plaquetometria após a suspensão da heparina, quando de sua alta. Deve-se lembrar que o estado de hipercoagulabilidade desta síndrome pode persistir por vários dias após a interrupção do uso da heparina<sup>22</sup>. Neste caso em particular, a recomendação que se faz necessária seria um acompanhamento a nível ambulatorial e, caso houvesse persistência de baixos níveis de plaquetas, seria recomendada uma investigação mais minuciosa.

O caso clínico 4 trata de um paciente de 85 anos portador de insuficiência cardíaca congestiva e fibrilação atrial crônica em uso de heparina profilática. O hemograma controle encontra-se com contagem de plaquetas dentro dos valores normais ( $177.000/\text{mm}^3$ ). No hemograma um, já encontramos uma trombocitopenia, com redução para  $88.000/\text{mm}^3$  (queda de 50,28%), que persiste no hemograma consecutivo ( $106.000/\text{mm}^3$ ). O uso de heparina não foi interrompido e o paciente persistiu com estes níveis até o momento da alta. Não houve reações tromboembólicas ou hemorrágicas.

Neste caso, deve-se avaliar os riscos *versus* os benefícios da heparinização neste paciente. Tendo em vista que o paciente não apresentou sinais clínicos da trombocitopenia induzida por heparina além da queda na contagem de plaquetas isoladamente, a suspensão da heparinização neste paciente deve ser bem avaliada. Esta suspensão pode ser considerada um risco para o desenvolvimento de um quadro tromboembólico, uma vez que o mesmo é portador de fibrilação atrial crônica, que sabidamente pode favorecer essa situação.

Deve ser excluído o diagnóstico de TIH tipo 2 através da solicitação de testes confirmatórios (dosagem de anticorpos).

Um acompanhamento ambulatorial é recomendado a fim de se avaliar a plaquetometria após a suspensão da heparina, após a alta hospitalar.

O caso clínico 5 trata-se de uma paciente de 64 anos portadora de neoplasia de pâncreas com metástases hepáticas e síndrome paraneoplásica. O início da heparinização se

fez profilaticamente por dez dias. Após este período, a paciente desenvolveu um quadro de trombose venosa profunda em ambos os membros inferiores, tornando-se necessária a heparinização terapêutica. Ocorreu uma queda na contagem de plaquetas (de 161.000/mm<sup>3</sup> – hemograma controle - para 117.000/mm<sup>3</sup>) e o quadro trombótico torna-se pouco responsivo ao tratamento, com extensão do mesmo. Foi realizada uma pausa na heparinização por 3 dias, sendo então reiniciada em doses profiláticas. Ocorreu elevação dos níveis de plaquetas para 177.000/mm<sup>3</sup>.

Neste caso a paciente desenvolveu um quadro trombótico extenso durante o uso de heparina, ocorrendo uma trombocitopenia a partir do momento em que as doses profiláticas foram alteradas para níveis terapêuticos. A trombocitopenia induzida por heparina poderia explicar todas estas alterações apresentadas pela paciente em estudo, apesar de que a paciente apresenta uma doença de base, uma síndrome paraneoplásica, que pode, de maneira semelhante, evoluir com quadros trombóticos. A realização de testes confirmatórios da presença de anticorpos antiplaquetários dependentes de heparina deveria ser feita, caso houvesse disponibilidade dos mesmos.

A reintrodução da heparina nesta paciente não é recomendada, uma vez que a exclusão do diagnóstico de trombocitopenia induzida por heparina não pôde ser feita neste momento da evolução da paciente. A necessidade de uma anticoagulação nesta paciente é indubitável. O ideal seria optar por outras drogas anticoagulantes, como os inibidores diretos da trombina (Argatroban, Hirudina recombinante ou Danaparóide).

Considera-se a reintrodução da heparina um risco, pois poderia haver progressão do quadro trombótico. Felizmente este não foi o caso, ocorreu resolução da trombocitopenia e a pouca responsividade ao tratamento com heparina poderia ser explicada pelo estado pró-trombótico apresentado pela paciente, a síndrome paraneoplásica.

Dos 16 casos apresentados, 13 tiveram resolução espontânea apesar do uso de heparina. Outras causas para estas trombocitopenias não foram encontradas. Excluindo-se a hipótese de erro laboratorial e as variações da normalidade, uma possível causa para estas alterações poderia ser a trombocitopenia induzida por heparina do tipo 1. Esta reação é pouco estudada em decorrência de seu caráter benigno, entretanto é referido que um número de até 30% dos pacientes heparinizados podem desenvolvê-la<sup>4</sup>.

A importância da TIH tipo 1 é que a mesma requer uma monitoração adequada dos pacientes que a desenvolvem, através de hemogramas seriados com contagem de plaquetas, com o objetivo de excluir outros quadros mais graves que podem cursar com trombocitopenia.

Dos demais 3 pacientes que persistiram com trombocitopenia, 1 deles o fez mesmo com a suspensão do uso, o que torna pouco provável a relação causal entre a heparina e a trombocitopenia, já que se espera sua resolução em até 10 dias após a interrupção.

Os 2 paciente restantes persistiram com o uso de heparina e trombocitopenia até o momento da alta. Tais pacientes requerem um acompanhamento mais minucioso, principalmente nos primeiros dias após a alta, uma vez que a trombocitopenia induzida por heparina pode ocorrer mesmo após a suspensão de seu uso. Além disso, deve-se ressaltar que, como previamente relatado, o risco de trombose em pacientes que desenvolvem este efeito adverso situa-se em torno de 50%<sup>20</sup>, portanto nem todos os pacientes trombocitopênicos irão desenvolver complicações trombóticas.

Dentre todos os possíveis efeitos colaterais da heparina, sem dúvida a trombocitopenia é o mais freqüente e perigoso<sup>14</sup>, com elevada morbimortalidade. O presente estudo propõe um controle adequado de todos os pacientes que recebem heparina, ou seja, solicitações de hemogramas seriados, pelo menos um a cada cinco dias nas primeiras duas semanas de heparinização, avaliando-se sempre os riscos *versus* os benefícios do uso de heparina em pacientes que desenvolvem trombocitopenia. Uma vez que ocorra trombocitopenia, o diagnóstico deve ser confirmado com base em critérios clínicos e, se possível, pela demonstração *in vitro* de anticorpos antiplaquetários dependentes de heparina.

Quando disponível, deve-se optar pelo uso de heparina de baixo peso molecular em vez de heparina não-fracionada. Ensaios clínicos randomizados têm demonstrado que a heparina de baixo peso molecular é tão efetiva quanto à heparina não-fracionada no tratamento de trombose venosa profunda, com a vantagem de apresentar uma resposta anticoagulante estável e previsível, causando menos efeitos colaterais e não necessitando de monitoração hematológica<sup>31,32</sup>.

## **7. CONCLUSÕES**

1. A ocorrência de trombocitopenia em pacientes heparinizados é relativamente freqüente.
2. Todos os pacientes heparinizados devem ser monitorados quanto à contagem de plaquetas, devendo-se considerar a suspensão da heparinização caso trombocitopenia ocorra.

## **8. NORMAS ADOTADAS**

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão de curso de graduação em Medicina, resolução nº 001/2001, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina em 05 de julho de 2001.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gewirtz AM, Hoffman R. Transitory hypomegakaryocytic thrombocytopenia: aetiological association with ethanol abuse and implications regarding regulation of human megakaryocytopoiesis. *Br J Haematol* 1986;62(2):333-44.
2. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al. *Harrison - Medicina Interna*. 14ª ed. Rio de Janeiro: Mc Graw-Hill; 1998.
3. Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia: an overview. *Blood Rev* 2002;16(1):77-80.
4. Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: towards consensus. *Thromb Haemost* 1998;79(1):1-7.
5. Warkentin TE. Platelet count monitoring and laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126(11):1415-23.
6. Warkentin TE. Venous thromboembolism in heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6(4):343-51.
7. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy: Heparin : a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;103(24):2994-3018.
8. Thomas A, Shuster D, W. Ray Silliman M, Richard D, Coasts M, Leila Mureebe M, Donald Silver M. Heparin-induced thrombocytopenia: Twenty-nine years later. *Journal of Vascular Surgery* 2003;38:1316-22.
9. Nader HB, Pinhal MA, Bau EC, Castro RA, Medeiros GF, Chavante SF, et al. Development of new heparin-like compounds and other antithrombotic drugs and their interaction with vascular endothelial cells. *Braz J Med Biol Res* 2001;34(6):699-709.
10. Girolami B, Prandoni P, Stefani PM, Tanduo C, Sabbion P, Eichler P, et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized medical patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2003;101(8):2955-9.
11. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: a clinicopathologic syndrome. *Thromb Haemost* 1999;82(2):439-47.

12. Amiral J, Bridey F, Dreyfus M. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1992;68:439-47.
13. Francis JL, Palmer GJ, 3rd, Moroosse R, Drexler A. Comparison of bovine and porcine heparin in heparin antibody formation after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003;75(1):17-22.
14. Fabris F, Ahmad S, Cella G, Jeske WP, Walenga JM, Fareed J. Pathophysiology of heparin-induced thrombocytopenia. Clinical and diagnostic implications--a review. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124(11):1657-66.
15. Kelton JG, Sheridan D, Santos A, Smith J, Steeves K, Smith C, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: laboratory studies. *Blood* 1988;72(3):925-30.
16. Elalamy I, Lecrubier C, Horellou MH, Conard J, Samama MM. Heparin-induced thrombocytopenia: laboratory diagnosis and management. *Ann Med* 2000;32(Suppl 1):60-7.
17. Blank M, Shoenfeld Y, Tavor S, Praprotnik S, Boffa MC, Weksler B, et al. Anti-platelet factor 4/heparin antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia provoke direct activation of microvascular endothelial cells. *Int Immunol* 2002;14(2):121-9.
18. Kelton JG, Smith JW, Warkentin TE, Hayward CP, Denomme GA, Horsewood P. Immunoglobulin G from patients with heparin-induced thrombocytopenia binds to a complex of heparin and platelet factor 4. *Blood* 1994;83(11):3232-9.
19. Dusilek COL, Melek I, Guilheme CE, Iurkiv R. Profilaxia de tromboembolismo - avaliação de 200 pacientes internados em um hospital geral. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* 2000;12(1):24-7.
20. Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 1996;101(5):502-7.
21. Ansell J, Slepchuk N, Jr., Kumar R, Lopez A, Southard L, Deykin D. Heparin induced thrombocytopenia: a prospective study. *Thromb Haemost* 1980;43(1):61-5.
22. Shah MR, Spencer JP. Heparin-induced thrombocytopenia occurring after discontinuation of heparin. *J Am Board Fam Pract* 2003;16(2):148-50.
23. Warkentin TE, Sheppard JI, Horsewood P, Simpson PJ, Moore JC, Kelton JG. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2000;96(5):1703-8.

24. Kappers-Klunne MC, Boon DMS, Hop WCJ, Michels JJ, Stibbe J, Van Der Zwaan C, et al. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis: a prospective analysis of the incidence in patients with heart and cerebrovascular diseases. *B J Hematol* 1997;96:442-6.
25. Baglin TP. Heparin-induced thrombocytopenia thrombosis (HIT/T) syndrome: diagnosis and treatment. *J Clin Pathol* 2001;54(4):272-4.
26. Lindhoff-Last E, Nakov R, Misselwitz F, Breddin HK, Bauersachs R. Incidence and clinical relevance of heparin-induced antibodies in patients with deep vein thrombosis treated with unfractionated or low-molecular-weight heparin. *Br J Haematol* 2002;118(4):1137-42.
27. Girolami B, Prandoni P, Stefani PM, Tanduo C, Sabbion P, Eicher P, et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized medical patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2003;101(8):2955-9.
28. Konkle BA, Bauer TL, Arepally G, Cines DB, Poncz M, McNulty S, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: bovine versus porcine heparin in cardiopulmonary bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2001;71(6):1920-4.
29. Wallis DE, Quintos R, Wehrmacher W, Messmore H. Safety of warfarin anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Chest* 1999;116(5):1333-8.
30. Warkentin TE, Sikov WM, Lillicrap DP. Multicentric warfarin-induced skin necrosis complicating heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* 1999;62(1):44-8.
31. Breddin HK, Hach-Wunderle V, Nakov R, Vijay V. Effects of a low-molecular-weight heparin on thrombus regression and recurrent thromboembolism in patients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344(9):626-31.
32. Malhotra S, Karan RS, Bhargava VK, Pandhi P, Grover A, Sharma YP, et al. A meta-analysis of controlled clinical trials comparing low-molecular weight heparins with unfractionated heparin in unstable angina. *Indian Heart J* 2001;53(2):197-202.