



Leonardo Gregory

TRABALHO FINAL DE GRADUAÇÃO II
TROMBOCITOPENIA INDUZIDO POR HEPARINA
HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA

Santa Maria, RS

2020

Leonardo Gregory

**TROMBOCITOPENIA INDUZIDO POR HEPARINA
HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA**

Trabalho Final de Graduação II apresentado ao Curso de Medicina, Área de Ciências da Saúde, do Centro Universitário Franciscano, como requisito parcial para obtenção do grau de Médico – Bacharel em Medicina.

Orientadora: Dr. Luciele Medianeira Oliveira Schifelbain

Santa Maria- RS

2020

1. RESUMO

A heparina é um dos anticoagulantes mais usados na prática clínica e pode apresentar uma série de efeitos colaterais como: alteração da função hepática, alopecia, hipercalemia, hemorragia e trombocitopenia induzida por heparina, a qual pode levar a eventos trombóticos e morte. Neste relato, aborda-se um caso de trombocitopenia induzida por heparina do tipo 2 em um paciente submetido a laminectomia e artrodese lombar e suas subseqüentes complicações. Ademais, aborda-se o diagnóstico, o quadro clínico, a prevenção e o tratamento dessa complicação rara, mas com altos índices de morbimortalidade e gastos na internação hospitalar. Por fim, conclui-se que o controle plaquetário é necessário durante a exposição à heparina para fazer o diagnóstico preciso e precoce da complicação relatada. Além da necessidade de inibidores específicos da trombina para uso no tratamento.

Palavras-chave: Doença tromboembólica; Anticoagulante; Protamina; Enoxaparina.

ABSTRACT

Heparin is one of the most commonly used anticoagulants in clinical practice and can have a number of side effects such as: abnormal liver function, alopecia, hyperkalaemia, hemorrhage and heparin-induced thrombocytopenia, which can lead to amputations and death. In this report, we discuss a case of type 2 heparin-induced thrombocytopenia in a patient undergoing laminectomy and lumbar arthrodesis and its subsequent complications. In addition, the diagnosis, clinical picture, prevention and treatment of this rare complication are addressed, but with high rates of morbidity and mortality and hospitalization expenses. Finally, it will be concluded that platelet control is necessary during exposure to heparin to make an accurate and early diagnosis of the reported complication. In addition to the need for specific thrombin inhibitors for use in treatment.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	5
2. DESCRIÇÃO DO CASO	6
3. DISCUSSÃO COM REVISÃO DA LITERATURA	7
4. CONCLUSÃO	13
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	12

1. INTRODUÇÃO

Esse relato é de uma paciente com 70 anos, tabagista, portadora de diabetes mellitus tipo 2, com investigação de anemia a cerca de 1 ano, que foi submetida à laminectomia e artrodese lombar. Sua condição clínica durante a internação foi de grande preocupação, pois além de ser idosa, possuía várias comorbidades. O assunto mais abordado é o desenvolvimento da trombocitopenia induzida por heparina que acometeu essa paciente, vindo a desencadear vários obstáculos em seu manejo clínico.

As plaquetas presentes no sangue são constituintes da porção celular do sangue, atuam na hemostasia primária e no processo de formação dos coágulos quando há lesão em algum vaso sanguíneo. Além disso, apresentam participação em processos imunes. Em condições normais, o número de plaquetas no sangue periférico varia entre 150.000 e 350.000 por milímetro cúbico de sangue.

A trombocitopenia ou plaquetopenia é um fenômeno que pode ser definido como a diminuição do número de plaquetas circulantes (inferior a $150.000/\text{mm}^3$), podendo se expressar por tempo de sangramento prolongado. Vários fármacos podem gerar o aparecimento desta, inclusive a heparina.

A trombocitopenia induzida por heparina raramente é fatal e geralmente é assintomática. Raras são as manifestações hemorrágicas. Entretanto, trombose venosa profunda e o tromboembolismo pulmonar são algumas das complicações.

Em caso de suspeita de trombocitopenia, o tratamento com essa droga é suspenso e se observa se há melhora do quadro através da contagem de plaquetas. Pode-se realizar exames laboratoriais a fim de diagnosticar se a trombocitopenia é do tipo 2, através de testes que detectam anticorpos heparina-dependentes ou antígenos heparina/fator plaquetário 4.

Sendo assim, esse projeto foi desenvolvido por observar a lacuna existente na exploração acadêmica da cascata de coagulação sanguínea, bem como na fisiopatologia da trombocitopenia induzida por heparina. Também se notou a utilidade de elaborar um relato de caso com ênfase na disseminação do conhecimento sobre a trombocitopenia induzida por heparina e seu potencial no acometimento de diversos pacientes na área hospitalar. Além destas lacunas que geraram a oportunidade de fazer o projeto, existe a motivação pessoal da orientadora e do autor em disseminar o conhecimento que esse relato pode proporcionar. O projeto, portanto, tem o objetivo de verificar o progresso da trombocitopenia induzida por heparina do tipo 2 em um paciente característico, com propósito de resolução rápida da

enfermidade, a utilidades das informações presentes no trabalho para futuramente poder ser acessado e auxiliar na identificação e no tratamento da doença.

O presente trabalho foi realizado por meio de revisões na literatura médica e no prontuário eletrônico do Hospital Astrogildo de Azevedo, de Santa Maria. Bem como, na ajuda da orientadora.

Como visto, o trabalho foi realizado por meio da revisão da bibliografia especializada da área. A busca desta bibliografia ocorreu por meio da inserção de palavras-chave em *sites* especializados de literatura médica, como o *PubMed* e o Scielo - Biblioteca Eletrônica Científica. Entre estas palavras-chave, destacam-se: Trombocitopenia induzida por heparina; heparina; Novos anticoagulantes orais; Doença tromboembólica; Anticoagulante; Protamina; Enoxaparina.

Ademais, também foram consultados artigos disponíveis na internet.

2. DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente de 70 anos, aposentada, sexo feminino, internada na unidade de terapia intensiva em 15/09/2019, proveniente do pronto atendimento onde foi atendida com sintomas de diarreia e síncope pela manhã, e após, queixa de dor no peito e dispneia leve. Ao exame físico apresentava-se com edema e empastamento no membro inferior direito e vinha fazendo profilaxia de tromboembolismo venoso com enoxaparina (heparina de baixo peso molecular) desde o pós-operatório de laminectomia e artrodese lombar (16/08/19). A tomografia computadorizada de tórax mostrou presença de tromboembolismo pulmonar maciço e hemograma com plaquetopenia grave, com menos de 10.000 plaquetas/mm³. Sendo assim, foi realizado trombectomia mecânica, anticoagulação com etexilato de dabigatrana e após, Fondaparinux devido suspeita de trombocitopenia induzida por heparina do tipo 2, a qual foi confirmada.

No dia 16/09/20 o ecocardiograma transtorácico evidenciou leve disfunção sistólica do ventrículo direito, leve insuficiência tricúspide, fração de ejeção de 57%, leve aumento do átrio esquerdo, aneurisma septoapical e ectasia da aorta ascendente. Na tentativa de a paciente sair do leito, sofreu uma hipotensão ortostática e uma parada respiratória em 28/09/19.

O ultrassom com doppler (08/10/19) diagnosticou trombose venosa profunda (TVP) bilateral. Além de trombose arterial dos membros inferiores que foi tratado com amputação

bilateral (10 cm abaixo do joelho) e ainda, se identificou púrpura trombocitopênica induzida por heparina.

Nos dias posteriores a paciente teve má perfusão periférica, induzindo a uma forte agitação. Em 22/10/19 a mesma foi encaminhada para a unidade de terapia intensiva neurológica, pois teve uma queda considerável do sensório, confusão mental (Glasgow 08), escara estágio 2 em glúteo esquerdo e uma bolha rompida. Além de necrose do terceiro quirodáctilo da mão direita e lesão por pressão no cóccix estágio 3. A traqueostomia apresentava pouca secreção mucoide, mas grande quantidade purulenta.

No dia 24/10/19, a tomografia de crânio evidenciou extenso sangramento intraventricular. Como o prognóstico da paciente era reservado, não havia indicações de intervenção neurocirúrgica. Assim, os familiares foram comunicados acerca da gravidade do caso e foi iniciado as medidas de conforto para a paciente.

Em 25/10/19, a paciente diagnosticada com acidente vascular encefálico hemorrágico, sem indicação cirúrgica, com pupilas fixas há dois dias, sofre ausência de traçado no monitor cardíaco às 12 horas e 50 minutos, aliado a ausência de pulsos centrais, de batimentos cardíacos, com pupilas midriáticas e arreflexas, sem reflexo de tosse, de córneo-palpebral ou óculo-cefálico, assim, é constatado o óbito da paciente.

3. DISCUSSÃO COM REVISÃO NA LITERATURA

A heparina é um anticoagulante muito utilizado na prática médica, é mais comumente administrada na profilaxia trombótica. Existem 2 tipos de heparina, a não fracionada (HNF) e as heparinas de baixo peso molecular (HBPM), entre elas a Enoxaparina, que vinha sendo utilizada na profilaxia da paciente do caso. As indicações das heparinas são praticamente similares, mas as vantagens terapêuticas das heparinas de baixo peso molecular são esquemas de administração mais simples, uma relação dose-resposta mais confiável, menor incidência de trombocitopenia e sangramentos. A heparina é um anticoagulante que aumenta a atividade da antitrombina, conseqüentemente, inativa a trombina e outros fatores de coagulação. A resposta terapêutica dos pacientes varia de indivíduo para indivíduo, sendo assim, faz-se o monitoramento de sua efetividade por meio da análise de exames de Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa) ou de tempo de coagulação ativado (BARTHOLOMEW, 2005).

O uso terapêutico da heparina pode aumentar o risco de desenvolvimento de trombocitopenia e sequelas tromboembólicas como trombose venosa profunda, trombose arterial periférica, infarto agudo do miocárdio e choque. Há outras reações adversas como hipersensibilidade, tremores, cefaleia, osteoporose, eosinofilia, alopecia, reações cutâneas, alterações dos testes de função hepática, hiperpotassemia, priapismo e hemorragia, a qual é o principal evento adverso. O risco de hemorragia aumenta com a dose e com o uso concomitante de outro agente anticoagulante (alteplase, ácido acetilsalicílico) (SUH, 1997).

Pode-se classificar a trombocitopenia em duas: A trombocitopenia tipo 1 e tipo 2. A trombocitopenia tipo 1 é menos severa e também é a mais frequente, ocorrendo em 20 a 25% dos pacientes em tratamento com heparina. É definida como trombocitopenia leve e que inicia precocemente após o uso da heparina e raramente as plaquetas atingem valores menores que 100.000mm^3 (CHONG, 1998). Não existem eventos clínicos associados à trombocitopenia do tipo 1, que provavelmente é causada pelo efeito direto da heparina nas plaquetas, ocasionando a sua agregação (1,2,3,4). A trombocitopenia tipo 2, que é abordada nesse relato e se instalou na paciente, ocorre em 2 a 5% dos pacientes que recebem heparina (2,3,4,5,6), incluindo aqueles que recebem baixas doses da droga e até mesmo aqueles que recebem heparina para manter permeável a via de cateteres venosos (CHONG, 1998). Ela é caracterizada por uma trombocitopenia mais severa, normalmente, as plaquetas ficam abaixo de 100.000mm^3 , que ocorre de quatro a quatorze dias após o início da administração de heparina (1,2,6,7,8). Entretanto pode ocorrer antes se o paciente já foi exposto previamente à heparina.

No quadro abaixo podemos comparar as diferenças mais marcantes dos dois tipos de trombocitopenia induzida por heparina.

Quadro 1: Principais diferenças entre Trombocitopenia Induzida por Heparina tipo I e II.

Propriedades	TIH tipo 1	TIH tipo 2
Incidência	20 a 30%	2 a 5%
Gravidade	Baixa	Alta
Início	1 a 4 dias de heparinização	Entre 5° e 15° dia de heparinização
Contagem plaquetária	Até $100.000/\text{mm}^3$	30 a $80.000/\text{mm}^3$
Mecanismos	Pró-agregação plaquetária	Reação imune (hipersensibilidade tipo 2)
Sintomas	Assintomática	Tromboembolismos Venosos e embolia pulmonar
Tratamento	Não há	Protamina

A frequência de a trombocitopenia induzida por heparina é influenciada pela formulação da heparina e pelo contexto clínico em que a heparina é administrada. “A incidência de trombocitopenia induzida por heparina é aproximadamente dez vezes maior com heparina não-fracionada (3%) do que com heparina de baixo peso molecular (0,2%) em pacientes cirúrgicos tratados com doses tromboprolifáticas” (MARTEL, 2005, p.15) e (WARKETIN, 2005, p.96). Além disso, “É mais provável que a trombocitopenia induzida por heparina ocorra em certas populações clínicas de adultos (geral médica, cardiológica, cirúrgica e ortopédica), mas menos provável em outras (pacientes em hemodiálise crônica; populações obstétricas e pediátricas)” (AREPALLY, 2006) e (FRANCIS, 2003). As razões para esse risco variável não são conhecidas, mas presume-se que surjam de diferenças nos níveis basais de ativação plaquetária e nos níveis circulantes de fator plaquetário 4. Esse dado pode demonstrar a maior facilidade de a paciente do caso ter tido trombocitopenia induzida por heparina, devido ter sido submetida a cirurgia previamente. Outras influências menores na epidemiologia da trombocitopenia induzida por heparina foram observadas, incluindo a derivação tecidual de heparina bovina (utilizada no Brasil) maior que suína (utilizada na Europa), via intravenosa maior que subcutânea e sexo feminino maior que masculino. O aumento da duração da terapia com heparina de baixo peso molecular pode conferir um risco aumentado para trombocitopenia induzida por heparina.

Os métodos utilizados para se diagnosticar a trombocitopenia induzida por heparina dividem-se em clínicos e laboratoriais. O diagnóstico clínico apresenta muita importância e deve sempre ser realizado antes de se iniciar um diagnóstico laboratorial. Os métodos laboratoriais são análises que complementam suspeita baseada nos sintomas clínicos, são testes de confirmação ou descarte de suspeitas. Além disso, sempre que possível, o diagnóstico clínico de trombocitopenia induzida por heparina do tipo 2 deve ser confirmado através de testes laboratoriais capazes de detectar anticorpos heparina-dependentes ou antígenos heparina/fator plaquetário 4. “A confirmação de um diagnóstico clínico é importante para definir futuros tratamentos com heparina, mas não para decisão imediata, uma vez que há indicação de suspender a droga frente à suspeita de trombocitopenia induzida por heparina” (CHONG, 1998, p.35).

“Os métodos utilizados para detectar antígenos são métodos de imunoensaio, enquanto aqueles utilizados para detectar anticorpos são métodos funcionais” (CHONG, 1998). No presente caso, o método de imunoensaio que foi utilizado foi o ELISA. Ele detecta a ligação dos anticorpos aos complexos multimoleculares heparina/fator plaquetário 4. “A

sensibilidade do método ELISA é de aproximadamente 80 a 90% e, por isso, ele é capaz de detectar até mesmo ligação a anticorpos mais fracos. Entretanto, o método pode ter uma baixa especificidade, apresentando resultados falso-positivo” (KELTON, 1999).

Já “os métodos funcionais, medem a ativação plaquetária causada pelo anticorpo heparina-dependente *in vitro*” (CHONG, 1998). “O método padrão-ouro utilizado para confirmar o diagnóstico de trombocitopenia induzida por heparina tipo II é o que utiliza serotonina marcada com carbono 14” (WALENGA, 1998), (KELTON, 1999), (WARKETIN, 1995), (CHONG, 1998). Os anticorpos heparina-dependentes causam ativação plaquetária e consequente liberação de serotonina marcada com carbono 14 dos grânulos plaquetários no momento em que o soro do paciente é incubado com plaquetas radiomarcadas de um doador normal em concentrações terapêuticas de heparina. Esse método é altamente sensível e específico para trombocitopenia induzida por heparina tipo II, mas é utilizado frequentemente apenas para pesquisas” (CHONG, 1998)

Outros métodos funcionais são o de ativação plaquetária induzida por heparina e o de agregação plaquetária. Nesse método de ativação plaquetária induzida por heparina o soro do paciente é colocado em quatro frascos contendo plaquetas lavadas de quatro doadores normais na presença de duas concentrações diferentes de heparina. É considerado um resultado positivo quando houver agregação plaquetária em pelo menos dois frascos. Essa técnica também possui alta sensibilidade e, além disso, utiliza menos tempo (CHONG, 1998). O teste de agregação plaquetária consiste em incubar o soro ou o plasma do paciente com plasma rico em plaquetas de doadores normais e heparina. A ocorrência de agregação plaquetária confirma o diagnóstico de trombocitopenia induzida por heparina do tipo II. Esse método é amplamente utilizado por ser rápido e tecnicamente simples (WARKETIN, 1998).

A fisiopatologia da trombocitopenia tipo 2 ainda não está totalmente esclarecida, mas, admite-se que a administração da heparina por 4 dias ou mais pode levar a formação de anticorpos. Estes anticorpos têm sua gênese estimulada pelo complexo heparina/fator plaquetário 4 que é altamente imunogênico. O fator plaquetário 4 é uma proteína sintetizada no megacariócitos e armazenada nos alfa grânulos plaquetários que tem sua concentração aumentada com a infusão da heparina cuja função é neutralizá-la. A heparina se liga ao fator plaquetário 4 formando um novo antígeno que reage com anticorpos específicos (geralmente IgG) formando um imunocomplexo capaz de se ligar as plaquetas circulantes através da Fcγ RIIa do receptor plaquetário resultando na sua ativação. Esta ativação plaquetária promove nova liberação de fator plaquetário 4 que irá formar novos complexos heparina/fator plaquetário 4, gerando um feedback positivo cíclico. A ativação plaquetária promove, ainda,

a produção de adenosina difosfato (ADP) e micropartículas plaquetárias procoagulantes que induzem a formação de trombina. O complexo heparina/fator plaquetário 4 pode se ligar e ativar células endoteliais aumentando a liberação da interleucina 6, fator de Von Willebrand e outras moléculas de adesão. Tudo isso resulta em um estado de hipercoagulabilidade e formação de trombo. A trombocitopenia ocorre pela remoção prematura de plaquetas agregadas da circulação. (LEUNG, 2011), (COUTRE, 2011)

Postula-se que a ocorrência de anticorpos anti-complexo heparina/fator plaquetário 4 precoce possa ocorrer devido pré-imunização por antígenos que mimetizaram esse complexo, a variabilidade de manifestações clínicas também pode ser explicada pelo estado protrombótico do paciente, pelo polimorfismo dos glicosaminoglicanos plaquetários, pelo polimorfismo do receptor da porção Fc da IgG, pela gravidade do trauma ou a necessidade de cirurgias de grande porte. (LEUNG, 2011)

A prevenção da trombocitopenia induzida por heparina do tipo II pode ser feita a partir do uso criterioso da heparina, utilizando sempre que possível a heparina de baixo peso molecular, limitando o seu tempo de uso, de preferência menor que 5 dias, iniciando precocemente o anticoagulante oral (ACO) para aqueles pacientes que irão exigir anticoagulação por tempo prolongado (COUTRE, 2011)

O tratamento da trombocitopenia induzida por heparina do tipo 2 consiste na suspensão imediata de todas as formas de heparina que o paciente esteja em uso com o devido alerta em prontuário que nem a heparina não fracionada nem a heparina de baixo peso molecular podem ser administradas sob nenhuma circunstância no paciente com suspeita de HIT tipo II. Contudo, a suspensão da heparina não bloqueia o processo de geração de trombina e nem impede novos eventos trombóticos que podem ocorrer em até 50% dos casos (FRANCHINI, 2005). Por isso, deve ser iniciado uma terapia anticoagulante alternativa com Danaparóide, Hirudina recombinante ou Argratoban.

Ainda, segundo (Harenberg J. 2002, p.94):

“Como medida terapêutica, deve-se administrar no paciente sulfato (ou cloridrato) de protamina. A protamina é um agente neutralizante que reverte a ação da heparina por meio da ligação ácido-básica inespecífica (polianiónica-policatiônica) que resulta na formação de um complexo inativo. Tal neutralização é obtida imediatamente após a administração da protamina e tal fármaco é o único amplamente disponível para uso clínico.”

A heparina de baixo peso molecular não é indicada para o tratamento da trombocitopenia induzida por heparina, pois pode ocorrer reatividade cruzada (90 a 100% de chance) com os anticorpos formados (trombocitopenia induzida por heparina do tipo II). Tal reatividade cruzada pode resultar em quadro de trombocitopenia persistente e propiciar a ocorrência de novos ou recorrentes eventos trombóticos (AREPALLY, 2006), (ORTEL, 2006).

Já “os anticoagulantes orais, principalmente antagonistas da vitamina k, como a varfarina, devem ser evitados na substituição da heparina em pacientes com trombocitopenia induzida por heparina. Estes apresentam início lento de ação e promovem a queda nos níveis de proteína C, anticoagulante natural que inibe o processo de geração de trombina” (GREINACHER, 2003).

Como a trombina tem papel fundamental no desenvolvimento de complicações trombóticas, na trombocitopenia induzida por heparina, o tratamento (ou a prevenção) essencial para tais manifestações deve incluir uma droga que reduza a síntese de trombina. Entre tais drogas encontra-se o inibidor direto da trombina (hirudina, argatroban e dabigratana) e um inibidor indireto desta, o danaparóide. Esses fármacos, além de minimizarem o desenvolvimento de complicações trombóticas, também podem ser usados como substitutos da heparina. O tratamento com uma dessas drogas deve ser realizado num período de 5 a 14 dias (WARKETIN, 2004), (GREINACHER, 2004).

Sendo assim, nessa paciente o início do tratamento foi com “pulso” de Metilprednisolona e etexilato de dabigatrana. “A dabigatrana foi uma das primeiras drogas sintetizada dos chamados “novos anticoagulantes orais” e após a conversão no princípio ativo, se liga de maneira direta e reversível à trombina ativada (Fator IIa). Seu início de ação ocorre 2 h após a administração e sua meia-vida é de 12-17 h” (SJ Connolly, 2009). Além disso, é a única droga dos novos anticoagulantes orais que possui um antídoto (Idarucizumabe ou Praxbind). Sendo assim, a terapia da paciente foi modificada e foi utilizado Fondaparinux. Fondaparinux é um pentassacarídeo sintético análogo ao sítio de ligação da antitrombina presente nas moléculas de heparina. Age neutralizando o fator Xa e, assim, previne a geração de trombina. Apresenta excelente biodisponibilidade após injeção subcutânea e meia-vida plasmática de 17 horas, o que possibilita sua administração uma vez ao dia.

O uso de anticoagulantes orais como a warfarina só deve ser iniciado após normalização da contagem plaquetária posto que, antes disto ele se associa a piora das complicações tromboembólicas e necrose cutânea que se acredita que seja secundária a

redução da proteína C antes da adequada supressão dos níveis de protrombina. Assim, uma vez que a contagem plaquetária se normalizar, o uso de warfarina deve ser iniciado com adequado controle do INR, pois a anticoagulação destes pacientes terá que ser mantida por ao menos 2-3 meses para prevenção de recorrência de eventos trombóticos.

No quadro abaixo vemos os novos anticoagulantes orais aprovados no Brasil no ano de 2018.

Quadro 2: Propriedades farmacológicas dos NOACS aprovados no Brasil (2018).

Medicação	Inibição alvo	Pico de ação e meia-vida	antídoto	Dose e posologia	Interação	eliminação
Dabigratana (Pradaxa)	Trombina	1-3h e 12-17h	Idarucizumabe (Praxbind) 5g	150mg 2x	Rifampicina, quinidina, amiodarona	80% renal 20% hepática
Rivaroxabana (Xarelto)	FXa	2-4h e 7-13h	Em estudo	20mg 1x	Cetoconazol, rinatovir, rifampicina	35% renal 65% hepática
Apixabana (Eliquis)	FXa	1-3h e 9-14h	Em estudo	5mg 2x	Cetoconazol, rinatovir, rifampicina	25% renal 75% hepática
Endoxabana (Lixiana)	FXa	1-2h e 10-14h	Em estudo	60mg 1x	Ciclosporina, cetoconazol	35% renal 65% hepática

4. CONCLUSÃO

Conclui-se, então, que no uso de heparina, os pacientes devem ser monitorizados quanto a presença de plaquetopenia para que a intervenção seja precoce e correta, no objetivo de reduzir sequelas e eventos fatais em um quadro de trombocitopenia induzida por heparina do tipo 2.

É de grande importância saber que os anticoagulantes orais e as heparinas de baixo peso molecular não devem ser utilizados, pois além de piorar a trombocitopenia, podem levar a eventos trombóticos.

Observa-se, também, que os inibidores específicos da trombina são necessários para melhorar o prognóstico dos pacientes que vierem a desenvolver trombocitopenia induzida por heparina do tipo 2, além de serem devidamente anticoagulados.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Chong B.H., Eisbacher M. pathophysiology and laboratory testing of heparina-induced thrombocytopenia. *Semin Hematol* 1998; 35 (4 suppl 5): 3-8.

Robinson J.A., Lewis B.E. plasmapheresis in the management of heparina-induced thrombocytopenia. *Semin hematol* 1999; 36 (1 suppl 1): 17-21.

Ortel T.L., Chong B.H. New treatment options for heparina-induced thrombocytopenia. *Semin hematol* 1998; 35 (4 suppl 5): 26-34.

Warkentin T.E. Clinical presentation of heparina-induced thrombocytopenia. *Semin hematol* 1998; 35 (4 suppl 5): 9-16.

Walenga J.M., Bick R.L. Heparin-induced thromboembolism, and other side effects of heparina therapy. *Med Clin North Am* 1998; 82 (3): 635-58.

Kelton J.G. The clinical management of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Hematol* 1999; 36 (1 suppl 1): 17-21.

Greinacher A., Vopel H., Janssens U., et al. Recombinant birudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparina-induced thrombocytopenia. A prospective study. *Circulation* 1999, 99: 73-80.

Warkentin T.E., Levine M.N., Hirsh J., et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparina or unfractionated heparina. *N Engl J Med* 1995; 332 (20): 1330-5.

Suh J.S., Malik M.I., Aster R.H., Visentin G.P. Characterization of the humoral immune response in heparina-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* 1997;54: 196-201

LONGHI, Fernanda; LAKS, Dani; KALIL, Nelson GN. Trombocitopenia induzida por heparina. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 23, n. 2, p. 93-99, 2001.

Bartholomew R. Jonh, Begelman M. Susan et al, 2005, Heparin-induced thrombocytopenia: Principles for early recognition and management. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. Vol. 72, pp. S31-S36.

Greinacher A., Janssens U., Berg G., et al. Lepirudin (recombinant birudin) for parenteral anticoagulation in patients with heparina-induced thrombocytopenia. *Circulation* 1999; 100: 587-93.

Arepally G. M. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. Annu Rev Med, 2010.

Prontuário Eletrônico HCAA.

Warkentin TE, Makris M, Jay RM, Kelton JG. A spontaneous prothrombotic disorder resembling heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med*, 2008.

Ten Cate, H. Trombocytopenia: One of the Markers of Disseminated Intravascular Coagulation. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*, 2003.

Bakchoul, T. An update on heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2016

Arepally G, McKenzie SE, Jiang XM, et al. Fc gamma RIIA H/R 131 polymorphism, subclass-specific IgG anti-heparin/platelet factor 4 antibodies and clinical course in patients with heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Blood*, 1997.

LaMonte MP, Brown PM, Hursting MJ. Stroke in patients with heparin-induced thrombocytopenia and the effect of argatroban therapy. *Crit Care Med*, 2004.

Greinacher A. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*, 2015.

Warkentin TE. Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and its differentiation from non-HIT thrombocytopenia. *Thromb Haemost*, 2016.

Napolitano LM, Warkentin TE, Almahameed A, Nasraway SA. Heparin-induced thrombocytopenia in the critical care setting: diagnosis and management. *Crit Care Med*, 2006.

Linkins LA, Bates SM, Lee AY, et al. Combination of 4Ts score and PF4/H-PaGIA for diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: prospective cohort study. *Blood*, 2015.

Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood*, 2005.

Warkentin TE, Cook RJ, Marder VJ, et al. Anti-platelet factor 4/heparin antibodies in orthopedic surgery patients receiving antithrombotic prophylaxis with fondaparinux or enoxaparin. *Blood*, 2005.

Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N Engl J Med*, 2007.

Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*, 2006.

Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (eighth edition). *Chest*, 2008.

Francis JL, Palmer GJ 3rd, Moroosse R, et al. Comparison of bovine and porcine heparin in heparin antibody formation after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 2003.

Ministério da Saúde. Formulário Terapêutico Nacional. Ministério da Saúde. Brasília, 2010.

Wannmacher L. Heparinas de baixo peso molecular: evidências que fundamentam indicações. *Uso Racional de Medicamentos. Temas selecionados. Organização Panamericana da Saúde. Brasília; 4(2). 2007.*

Institute for Safe Medication Practice. Latest heparin fatality speaks loudly — What have you done to stop the bleeding? *ISMP Medication Safety Alert*. 2010;15(7):1-7.

Junqueira DR, Viana TG, Peixoto ER, Barros FC, Perini E. Heparin pharmacovigilance in Brazil. *Rev Assoc Med Bras.* 2011 May-Jun;57(3):322-6.

Appropriate Anticoagulant Use – A Patient Safety Priority. *ISMP Canada Safety Bulletin.* 2006;6(10).

Levine RL, Bauer KA. Heparin-Induced thrombocytopenia: Pathophysiology and Management (CME); *Medscape Today.* [acesso em 11 fev 2009]. Disponível em <http://www.medscape.com/viewprogram/8700>.

Franchini, Massimo, 2005, Heparin-induced thrombocytopenia: an update. *Thrombosis Journal.* Vol. 3, pp. 1-5.

Coutre, Steven -Heparin Induced thrombocytopenia –2011 acessado via Up to Date em 28/01/2011.

Leung Lawrence L K - Anticoagulants other than heparin and warfarin-, janeiro de 2011, acessado via Up to Date em 28/01/2011.