

Samantha Carlos de Oliveira

**Trombocitopenia induzida por heparina:
aspectos clínicos e laboratoriais**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título Doutor em Ciências

Área de concentração: Alergia e Imunopatologia
Orientador: Prof. Dr. Sérgio Paulo Bydlowski

São Paulo
2008

“Disciplina: eis a mais alta das virtudes. Graças a ela, a força e o desejo se equilibram, e o esforço do homem pode produzir seus frutos.”

Nikos Kazantzakis

ÍTACA

“Quando começares a tua viagem para Ítaca,
reza para que o caminho seja longo,
repleto de aventuras e de conhecimento.

Não temas monstros como os Cíclopes ou o zangado Poseidon:

nunca os encontrarás no teu caminho
enquanto mantiveres o teu espírito elevado,
enquanto uma sutil emoção tocar o teu corpo e o teu espírito.

Nunca encontrarás os Ciclopes ou o bravo Poseidon
a não ser que os traga contigo dentro da tua alma,
a não ser que a tua alma os crie em frente a ti.

Deseja que o caminho seja bem longo.

Para que haja muitas manhãs de verão em que,
com quanto prazer, com tanta alegria,
entres em portos que vês pela primeira vez;
para que possas visitar comércio fenícios
e comprar belas mercadorias.

Madrepérolas, corais, âmbares,
e perfumes sensuais de todos os tipos – tanto quantos puderes encontrar;

e para que possas visitar muitas cidades egípcias
e aprender e continuar sempre a aprender com os seus escolares.

Tenha sempre Ítaca na tua mente.

Chegar lá é o teu destino.

Mas não te apresses absolutamente nada na tua viagem.

Será melhor que ela dure muitos anos
para que sejas velho quando chegares à ilha,
rico com tudo o que encontraste no caminho,
sem esperares que Ítaca te traga riquezas.

Ítaca deu-te a tua bela viagem.

Sem ela não terias sequer partido.

Não tem mais nada a dar-te.

E, sábio como te terás tornado,
tão cheio de sabedoria e experiência,
já terás percebido, à chegada, o que significa Ítaca.”

Constantino Kavafis

Dedicatória

A Deus.

A minha família, por me apoiar em todas as decisões da minha vida.

*Ao meu pai, Mário, que deixou o exemplo de garra, determinação, e
honestidade como ser humano e pai.*

*A minha mãe, Maristela, que sempre incentivou o estudo desde pequenina,
pelo amor e carinho incondicional.*

Ao meu irmão, Mário, pelo afeto, compreensão e apoio aos meus estudos.

A minha irmã, Flávia, pelo convívio, carinho e por sua capacidade de alegrar.

Ao meu sobrinho, Marinho, pela alegria, ternura e encanto de vida.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Sérgio Paulo Bydlowski, pela oportunidade, orientação, confiança e amizade.

Ao Prof. Dr. Jorge Kalil, pelo apoio, contribuição e ensinamentos.

Ao Prof. Dr. Dalton de Alencar Fischer Chamone, pelo incentivo à pesquisa.

Ao Dr. Cyrillo Cavalheiro Filho, mentor do meu desenvolvimento científico e intelectual, pela amizade, confiança e respeito.

Ao Dr. Roberto Abi Rached, pelo incentivo inicial deste projeto.

Ao Prof. Dr. Christos Kroupis, (University of Athens, GR), pela contribuição e incentivo a minha carreira científica.

Aos professores Dr. Jose Carlos Nicolau, e Dra Silvia G. L. Pasqualucci, por permitirem a realização deste estudo nas unidades coronariana e de terapia intensiva do InCor – HC FMUSP.

A DiaMed, em especial à Sueli e ao Dr. Jordão, pelo incentivo à pesquisa e pela gentil contribuição de doação de kits.

A Stago, pela cordial colaboração através da doação de kits, em especial à sra. Brigitte e ao sr. Olivier pela gentil atenção.

Ao InCor – HC FMUSP, e seus funcionários, que de forma direta ou indireta colaboraram neste estudo.

À todos os colegas do Laboratório de Genética e Hematologia Molecular, LIM31.

À Cleide, pelo carinho e pela atenção, nesta importante jornada.

Ao Laboratório de Imunopatologia do HCFMUSP, Dra. Juliana Pereira, Graciela, Adriano e Carla pela atenção e amizade.

À Márcia, do Laboratório de Controle de Qualidade – Sorologia da FPSH SP, pela atenção e auxílio prestado.

À Tânia Joyce Mota, secretária, pela contribuição, disposição e paciência sempre que necessários.

Aos grandes amigos e companheiros na pós-graduação: Rose, Débora, Jorge, Evelyn, Keiti, Rosa, Rita, Helena, Durval, Mônica, e Giovane.

A tia Cristina e a Bruna, por terem me estimulado na difícil etapa final.

Ao Ioannis, que incentivou, admirou, e respeitou o meu projeto profissional, ainda que pela distância, o seu apoio foi fundamental.

Ao CNPq pelo apoio financeiro.

Sobretudo aos pacientes, por permitirem e contribuírem para a realização deste estudo.

Este trabalho foi realizado com
auxílio de bolsa da CNPq processo
nº: 140856/2005-6

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Heparina (HNF).....	3
1.2 Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM).....	4
1.3 Efeito adverso.....	5
1.4 Trombocitopenia induzida por heparina tipo – I.....	6
1.5 Trombocitopenia induzida por heparina tipo – II.....	6
1.5.1 Incidência.....	7
1.5.2 Fisiopatologia.....	8
1.5.3 Diagnóstico clínico – laboratorial.....	11
1.5.4 Polimorfismo genético.....	14
1.5.5 Complicações trombóticas.....	17
1.5.6 Tratamento	22
2. OBJETIVOS.....	24
3. MÉTODOS.....	26
3.1 Casuística.....	27
3.1.1 Critério de inclusão.....	27
3.1.2 Critérios de exclusão.....	27
3.2 Processamento das amostras.....	29

3.3 Contagem plaquetária.....	30
3.4 Método imunológico para detecção do anticorpo anti-fator 4 plaquetário/heparina.....	31
3.4.1 Teste de imunoaglutinação para detecção do anticorpo anti- fator 4 plaquetário/heparina.....	31
3.4.2 Teste imuno-enzimático de detecção do anticorpo anti-fator 4 plaquetário/heparina.....	33
3.5 Estudo do polimorfismo da FcγRIIIa de receptores plaquetários.....	35
3.5.1 Extração de DNA genômico a partir de células de sangue periférico.....	35
3.5.2 Genotipagem da FcγRIIIa - H/R ¹³¹ pelo método de digestão com enzima de restrição alelo específica (ASRED).....	38
3.6 Análise estatística.....	39
4. RESULTADOS.....	40
4.1 Análise da população estudada.....	41
4.2 Gênero dos pacientes.....	45
4.3 Contagem plaquetária.....	46
4.4 Trombocitopenia (redução maior ou igual a 50% da contagem plaquetária).....	46
4.4.1 Heparina prévia.....	48
4.4.2 Tipo de heparina.....	50
4.5 Trombocitopenia (redução maior ou igual a 30% da contagem	

plaquetária).....	52
4.5.1 Tipo de heparina.....	53
4.6 Trombose.....	54
4.7 Genotipagem da FcγRIIa (H/R ¹³¹) de receptores plaquetários.....	57
4.8 Óbito.....	60
5. DISCUSSÃO.....	63
6. CONCLUSÕES.....	72
7. ANEXOS.....	75
8. REFERÊNCIAS.....	120

Lista de Figuras

Figura 1 - Modelo molecular do complexo ternário de AT, trombina e heparina.....	3
Figura 2 - Modelo da patogênese de TIH.....	9
Figura 3 – Microscopia eletrônica de plaquetas em estado normal, e incubadas com soro TIH e heparina.....	10
Figura 4 – Representação esquemática da Fc γ R1IIa de plaqueta.....	16
Figura 5 - Esquema da cascata da coagulação.....	18
Figura 6 – Representação do modelo “iceberg” de TIH.....	20
Figura 7- Isquemia e necrose de membro superior e membro inferior.....	22
Figura 8. Fluxograma da pesquisa.....	29
Figura 9 - Representação esquemática do princípio do teste ID-PaGIA.....	32
Figura 10: Representação esquemática da metodologia e da interpretação dos resultados do teste ID-PaGIA.....	33
Figura 11 - Desenho esquemático demonstrando a fase sólida F4P/heparina por método imunoenzimático (EIA).....	34
Figura 12 - Etapas da extração inorgânica do DNA.....	37
Figura 13 - Demonstração do modelo obtido na eletroforese do gel de agarose para o produto de PCR amplificado sem enzima de restrição e digerido pela <i>Bst</i> I para cada genótipo.....	39
Figura 14 - Eletroforese em gel de agarose 3% dos produtos de PCR do gene Fc γ R1IIa.....	58

Tabela 1 - Sistema de pontuação “4 T’s” para pacientes com suspeita de TIH.....	13
Tabela 2 - Genotipagem da Fc γ RIIa (H/R ¹³¹) de receptores plaquetários.....	17
Tabela 3 - Complicações trombóticas em TIH.....	21
Tabela 4 - Descrição dos pacientes estudados.....	45
Tabela 5 - Descrição dos gêneros dos pacientes estudados, segundo trombose, resultado dos testes de detecção do anticorpo TIH, e trombocitopenia.....	46
Tabela 6 - Descrição da trombocitopenia segundo as variáveis categorizadas e resultado dos testes de associação.....	48
Tabela 7 - Descrição das medidas observadas nos pacientes que utilizaram heparina prévia.....	49
Tabela 8 - Descrição dos pacientes que receberam heparina prévia e tiveram trombocitopenia entre o 0 e o 5 ^o dia.....	50
Tabela 9 - Resultado do teste de associação da trombocitopenia com o tipo de heparina isolado.....	50
Tabela 10 - Trombocitopenia analisada em comparação por junção dos grupos de tipo de heparina	51
Tabela 11 - Análise do tipo de heparina em comparação aos resultados dos testes de detecção do anticorpo TIH.....	52
Tabela 12 - Descrição da trombocitopenia (redução \geq 30%) segundo as variáveis categorizadas e resultado dos testes de associação.....	53

Tabela 13 - Resultado do teste de associação da trombocitopenia (redução $\geq 30\%$) com o tipo atual de heparina isolado.....	54
Tabela 14 - Análise da junção de grupos de tipo de heparina em relação à trombocitopenia (redução maior igual a 30%).....	54
Tabela 15 - Descrição da presença de trombose segundo o resultado dos testes de detecção do anticorpo TIH.....	56
Tabela 16 - Análise da presença de trombose em relação ao tipo de heparina.....	56
Tabela 17 - Descrição dos critérios de TIH (trombocitopenia, detecção do anticorpo anti-fator 4 plaquetário/heparina e trombose).....	57
Tabela 18 - Descrição da genotipagem segundo trombocitopenia (redução $\geq 50\%$ da contagem plaquetária), resultado dos testes de detecção do anticorpo TIH e trombose.....	59
Tabela 19 - Resultado dos testes de associação entre alelo e trombocitopenia e trombose.....	59
Tabela 20 - Genotipagem relacionada ao gênero dos pacientes.....	60
Tabela 21 - Associação dos alelos da Fc γ R11a com o genótipo dos pacientes.....	60
Tabela 22 - Descrição dos óbitos segundo redução da contagem plaquetária.....	61
Tabela 23 - Descrição dos óbitos com os critérios de TIH.....	62

Gráfico 1 - Características clínicas dos pacientes estudados.....	42
Gráfico 2 - Demonstração dos tipos de cardiopatias diagnosticadas como doença de base nos pacientes estudados.....	43
Gráfico 3 - Demonstração dos tipos de insuficiência renal e trombozes, diagnosticadas como doença de base nos pacientes estudados.....	44
Gráfico 4 - Demonstração dos tipos de trombose apresentada nos pacientes estudados.....	55

Resumo

Oliveira S.C. Trombocitopenia induzida por heparina: aspectos clínicos e laboratoriais [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2008.

A trombocitopenia induzida por heparina (TIH) é uma síndrome imuno-hematológica mediada por um anticorpo que causa ativação plaquetária na presença de heparina, induz à agregação plaquetária e pode estar associada a graves e paradoxais complicações trombóticas e morte. A frequência de TIH nos pacientes que recebem heparina por mais de cinco dias é de 1% a 5%, e está relacionada a vários fatores. Este é um estudo pioneiro no Brasil, que objetivou avaliar aqui a frequência de TIH nos pacientes em uso de heparina, a relação ao gênero, ao tipo de heparina e a associação do genótipo da Fc γ RIIa de receptores plaquetários. Foram selecionados 278 pacientes das Unidades de Terapia Intensiva e Unidades Coronariana do InCor-HCFMUSP, que receberam anticoagulação por heparina não fracionada (HNF) e/ou heparina de baixo peso molecular (HBPM), por pelo menos 5 dias, e excluídas as possíveis causas conhecidas de trombocitopenia. Foi realizada a contagem plaquetária pré e pós terapia com heparina, e o teste de detecção do anticorpo anti-fator 4 plaquetário/heparina (ID-PaGIA, DiaMed; e Asserachrom[®]-HPIA, Stago). O estudo da genotipagem da Fc γ RIIa de receptores plaquetários foi realizado pelo método de digestão com enzima de restrição alelo específica. A frequência de TIH encontrada foi de 6 (2,2%), e a frequência de trombocitopenia com a presença do anticorpo anti-fator 4 plaquetário foi de 24,3%. A análise do gênero do paciente não demonstrou correlação com a TIH, nem com a trombocitopenia e nem com o anticorpo anti-fator 4 plaquetário. As mulheres apresentaram mais trombose do que os homens. A trombocitopenia ocorreu com maior frequência nos pacientes que utilizaram os dois tipos de heparina (HNF-HBPM) e, com menor frequência, nos que utilizaram apenas HBPM. O genótipo da Fc γ RIIa de receptores plaquetários não apresentou relação com o gênero, nem com a TIH. Este estudo

determinou a freqüência de TIH em uma população brasileira com uso de heparina e auxiliou no diagnóstico. O melhor teste para detectar o anticorpo anti-fator 4 plaquetário/heparina, na presença de trombocitopenia e trombose, foi o teste de imunoaglutinação ID-PaGIA (DiaMed). A utilização dos dois tipos de heparina promoveu uma maior freqüência de trombocitopenia. Porém, novos estudos precisam confirmar as relações entre o tipo de heparina, com a trombocitopenia e com a TIH.

Descritores: 1. Heparina/efeitos adversos 2. Trombocitopenia 3. Plaquetas 4. Fator plaquetário 4/imunologia 5. Trombose/complicações

Summary

Oliveira S.C. Heparin induced thrombocytopenia: clinical and laboratory aspects [Thesis]. "São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2008.

Heparin induced thrombocytopenia (HIT) is an immune-hematologic syndrome mediated by a heparin dependent antibody that causes platelet activation, platelet aggregation, and can be associated with thrombosis and death. HIT occurs in about 1-5% of patients receiving heparin therapy up to 5 days or more. Many factors influence on the frequency of HIT. This is a pioneer Brazilian study to determine the frequency of HIT on patients under heparin therapy, and the relationship of HIT with gender, heparin type and the Fc γ RIIa platelet receptor genotype. 278 patients from the Intensive Care Unit and Cardiac Care Unit at InCor-HCFMUSP treated with Unfractionated Heparin (UFH) and/or Low Molecular Weight Heparin (LMWH) for 5 or more days were studied. Known causes of thrombocytopenia were excluded. Platelet count was monitored pre and post heparin therapy. All selected patients were tested for detection of anti-heparin/PF4 antibody (ID-PaGIA, DiaMed; and Asserachrom[®]-HPIA, Stago). HIT frequency found was 6 (2,2%) and the frequency of thrombocytopenia (determined by a decrease in the platelet count below 50%, after the introduction of heparin therapy) and positive anti-heparin/PF4 antibody test was 24,3%. Patient's gender was not related to TIH, neither to thrombocytopenia nor to the presence of anti-heparin/PF4 antibody. Thrombosis events were more frequent in women than in men. Thrombocytopenia, related to the type of heparin, was more frequent in patients that had used both types of heparin and less frequent in those that used only LMWH. Fc γ RIIa platelet receptor genotype was associated with neither HIT nor with gender. This study has provided the frequency of HIT in a Brazilian patient population under heparin therapy and auxiliary in the HIT diagnosis. The ID-PaGIA (DiaMed) was shown to be the best test to correlate the presence of anti-heparin/PF4 antibody to thrombocytopenia and thrombosis event. The use of both heparin types promotes more

thrombocytopenia. New studies are needed to confirm the relationship between heparin type and thrombocytopenia with HIT.

Descriptors: 1. Heparin/adverse effects 2. Thrombocytopenia 3. Blood platelets 4. Platelet factor 4/immunology 5. Thrombosis/complications

1. Introdução

A heparina é um eficiente anticoagulante rotineiramente indicado no tratamento e profilaxia das afecções tromboembólicas, de qualquer etiologia e localização, assim como no tratamento de trombólise venosa, embolismo pulmonar, angina instável, infarto agudo do miocárdio, em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea, cirurgia vascular, cirurgia ortopédica, durante e após o procedimento de angioplastia coronariana, hemodiálise e em alguns casos de coagulação intravascular disseminada (Hirsh et al., 1998).

A heparina está incluída entre os medicamentos mais prescritos nos Estados Unidos, com mais de 1 trilhão de unidades utilizadas e 12 milhões de pacientes tratados anualmente (Jang & Hursting, 2005). Na Alemanha, o uso é de aproximadamente 80 milhões de doses de heparina por ano (Greinacher & Lubenow, 2003). De acordo com levantamento realizado pelo Departamento Nacional de Seguro Saúde da França, no período de 1999-2000, a heparina foi provavelmente a droga mais freqüentemente utilizada em pacientes hospitalizados. O número de pacientes tratados com heparina de baixo peso molecular (HBPM) foi 13,6 vezes maior do que aqueles tratados com heparina não fracionada (HNF) (Gerotziafas et al., 2004). No Brasil, aproximadamente 170.000 brasileiros, por ano, apresentam algum fenômeno tromboembólico (Datusus, 2004). No período de Maio/2007 a Abril/2008, o complexo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) utilizou 25.929 frascos/ampolas de HNF e 23.415 seringas de HBPM, ambas de origem porcina (SAM, 2008).

1.1 Heparina (HNF)

A heparina é um glicosaminoglicano composto de cadeias de resíduos alternados de D-glucosamino e ácido urônico, extraída do tecido pulmonar, da mucosa intestinal porcina ou bovina. Recebe esta denominação por ser encontrada em abundância no tecido hepático (Kort et al., 2005). O mecanismo de ação da heparina foi elucidado no final dos anos 70 (Rosenberg & Lam, Lindahl et al., 1979).

O efeito anticoagulante da heparina é mediado pela interação com a anti-trombina (AT), o que produz uma mudança conformacional na AT, marcando assim a aceleração na sua habilidade de inativar as enzimas de coagulação: trombina (fator IIa), fator Xa e fator IXa. Destas três enzimas, a trombina é a mais sensível à inibição pela heparina/AT. A heparina catalisa a inativação de trombina pela AT, por agir como uma matriz onde, tanto a enzima como o inibidor, se ligam para formar um complexo ternário (Figura 1). Após esta ligação a heparina se dissocia do complexo e poderá ser reutilizada.

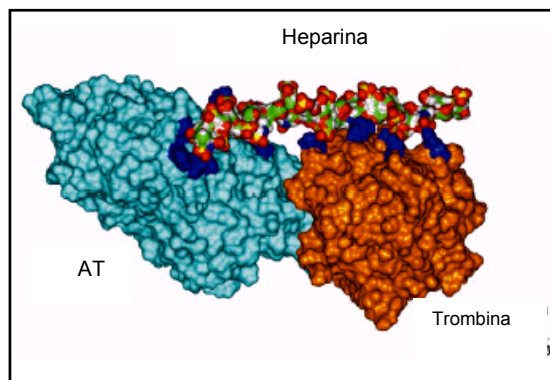


Figura 1 - Modelo molecular do complexo ternário de AT, trombina e heparina (Kort M., 2005)

As moléculas de heparina que contêm menos de 18 sacarídeos são incapazes de ligarem trombina e AT simultaneamente e, portanto, incapazes de catalisar a inibição da trombina. Porém, um pequeno fragmento de heparina (um pentassacarídeo) conserva a habilidade de catalisar a inibição do fator Xa pela AT. A heparina também inativa a trombina por um segundo mecanismo, através da ativação do co-fator heparina II. Este segundo efeito anticoagulante da heparina é específico para a trombina, independe da ligação polissacarídica, e necessita de maior concentração de heparina do que a necessária para a inativação mediada pela AT (Hardman et al., 2001).

A HNF é heterogênea em relação ao tamanho molecular, atividade anticoagulante e propriedade farmacocinética. O peso molecular varia de 5.000 a 30.000 daltons (Da), sendo o peso médio de 15.000 Da (uma cadeia de aproximadamente 50 monossacarídeos). Possui carga altamente negativa e se liga às proteínas plasmáticas, assim como às proteínas secretadas por plaquetas (fator 4 plaquetário) e células endoteliais, de forma independente da região pentassacarídea de catalisação à AT. A meia vida biológica da heparina no plasma depende da dose administrada. (Hirsh & Raschke, 2004).

1.2 Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM)

A HBPM é derivada da HNF, através do processo de despolimerização química ou enzimática, onde são obtidos fragmentos com aproximadamente 1/3 do tamanho da molécula de heparina, que resulta em 5 principais cadeias (pentassacarídica), a principal responsável pelo efeito

anticoagulante. A HBPM possui propriedade de reduzir a ligação às proteínas plasmáticas ou às células endoteliais. Possui meia vida biológica maior do que a HNF, e o peso molecular varia de 1.000 a 10.000 Da; sendo o peso médio de 4.500 Da (uma cadeia de 15 unidades de monossacarídeo) (Hirsh & Raschke, 2004).

1.3 Efeito adverso

Apesar dos benefícios a terapia anticoagulante com heparina pode desencadear uma série de efeitos adversos ou complicações; entre eles a hemorragia, a osteopenia, a alopecia e a trombocitopenia (Raskob & George, 1997).

A trombocitopenia transitória após injeção intravascular de heparina foi primeiramente descrita em estudos experimentais em cães, por Copley e Robb em 1942. O desenvolvimento de complicações trombóticas em pacientes recebendo terapia por heparina foi primeiramente mencionado em 1958 (Weismann & Tobin, 1958). A associação entre o desenvolvimento de trombocitopenia e a ocorrência de tromboembolismo em pacientes recebendo terapia por heparina foi relatada no início da década de 70 (Rhodes et al., 1973). Estudos subseqüentes demonstraram que a incidência de trombocitopenia induzida por heparina era menor que a encontrada em estudos anteriores e foi então reconhecido que a heparina pode causar uma diminuição na contagem plaquetária por dois mecanismos (Chong, 1988). Estes mecanismos foram descritos como trombocitopenia induzida por heparina (TIH): tipo I e tipo II (Ortel, 1998).

1.4 Trombocitopenia induzida por heparina tipo – I

Conhecida também por trombocitopenia não imune associada à heparina, é a forma mais freqüente e ocorre em até 30% dos pacientes que recebem heparina. Caracteriza-se por uma supressão não imunológica, transitória e moderada, da produção e do número das plaquetas. O diagnóstico clínico e laboratorial é definido nos dois primeiros dias após o início da terapia com heparina, onde ocorre uma moderada trombocitopenia. Raramente a contagem plaquetária é inferior a 100.000 mm^3 (Daneschvar, 2007). O mecanismo de TIH tipo I está provavelmente relacionado ao efeito pró-agregação plaquetária, o que resulta no aumento de seqüestro de plaqueta pelo baço e trombocitopenia. A queda na contagem plaquetária não apresenta significância clínico-laboratorial e o incremento plaquetário pode se normalizar, mesmo que a administração da heparina seja continuada (Chong, 1995).

1.5 Trombocitopenia induzida por heparina tipo – II

Denominada também trombocitopenia imunológica induzida por heparina é uma síndrome imuno-hematológica mediada por um anticorpo que causa ativação plaquetária na presença de heparina e induz à agregação plaquetária. Na primeira exposição à heparina, entre o 5º e o 14º dia de terapia, ocorre uma grave trombocitopenia. A contagem plaquetária pode sofrer redução superior ou igual a 50% em relação à contagem plaquetária pré-heparina (geralmente inferior a $100.000/\text{mm}^3$) e pode estar

associada a graves e paradoxais complicações trombóticas e morte (Warkentin & Greinacher, 2001).

1.5.1 Incidência

Vários fatores diferentes influenciam na incidência de TIH:

- o tipo de heparina utilizado (HNF bovina > HNF porcina > HBPM),
- a população de pacientes avaliados (pós-cirúrgicos > clínicos > obstétricos),
- a duração da terapia com heparina (5 ou mais dias), e a dose de heparina administrada (a mudança de dose profilática para dose terapêutica pode causar alteração brusca na contagem plaquetária)
- a definição de trombocitopenia utilizada (a redução da contagem plaquetária proporcional a 50% é mais sensível para detectar TIH do que o parâmetro absoluto de 100.000 a 150.000/mm³ plaquetas/L)
- o teste laboratorial utilizado para diagnóstico (imunológico e funcional)
- e o gênero do(a) paciente (feminino > masculino).

Tem sido demonstrado que pacientes tratados com heparina não fracionada (HNF) têm maior probabilidade de desenvolver TIH tipo II, em comparação com a heparina de baixo peso molecular (HBPM) (Warkentin & Greinacher, 2001; Walenga et al., 2004; Warkentin et al., 2006). Os pacientes cardíacos apresentam maior prevalência (50%) de anticorpo TIH,

comparados aos pacientes ortopédicos (14%); porém, estes apresentam maior incidência de TIH (Warkentin, 2003; Warkentin et al., 2000).

1.5.2 Fisiopatologia

Após a infusão da heparina, ocorre um aumento da concentração do fator 4 plaquetário (F4P). O F4P é uma proteína natural, sintetizado no megacariócito e armazenado no α grânulo da plaqueta. A propriedade mais característica do F4P é possuir alta afinidade de ligação com a heparina e outros glicosaminoglicanos (GAG), presentes principalmente na superfície da célula endotelial (Warkentin, 2003).

A heparina se liga ao F4P formando um “neo epítipo”, o complexo fator 4 plaquetário-heparina, que resulta em um “neo antígeno”, reconhecido como imunogênico pelo sistema imunológico (Warkentin, 2003). Anticorpos específicos, geralmente de classe IgG, reagem com o complexo (fator 4 plaquetário-heparina), formando um imunocomplexo, denominado “anticorpo anti – fator 4 plaquetário/heparina” (anticorpo TIH) (Figura 2). A ligação máxima do complexo F4P-heparina ocorre quando o F4P e a heparina estão presentes em uma ótima proporção estequiométrica, de aproximadamente 2:1 de F4P-heparina. Este imunocomplexo se liga às plaquetas circulantes através da Fc γ R1IIa do receptor plaquetário, causando ativação plaquetária (Visentin et al., 1994; Horne & Hutchison, 1998).

A ativação plaquetária promove liberação de F4P adicional (que por sua vez irá formar novos complexos F4P-heparina), produção de adenosina difosfato (ADP) e micropartículas plaquetárias procoagulantes que induzem

à geração de trombina. A formação de trombina leva a um estado de hipercoagulação e formação de trombo. O F4P adicional liberado também pode se ligar aos glicosaminoglicanos presentes na superfície da célula endotelial, tornando-se alvo para a ligação do anticorpo. Este processo induz à lesão da célula endotelial imunologicamente mediada, estimulação de agregação plaquetária por leucócito e liberação de fator tecidual dos monócitos. Todo este processo resulta na geração de trombina, o que explica a forte associação entre TIH e eventos trombóticos (Newman & Chong, 2000; Warkentin, 2003; Jang & Hursting, 2005).

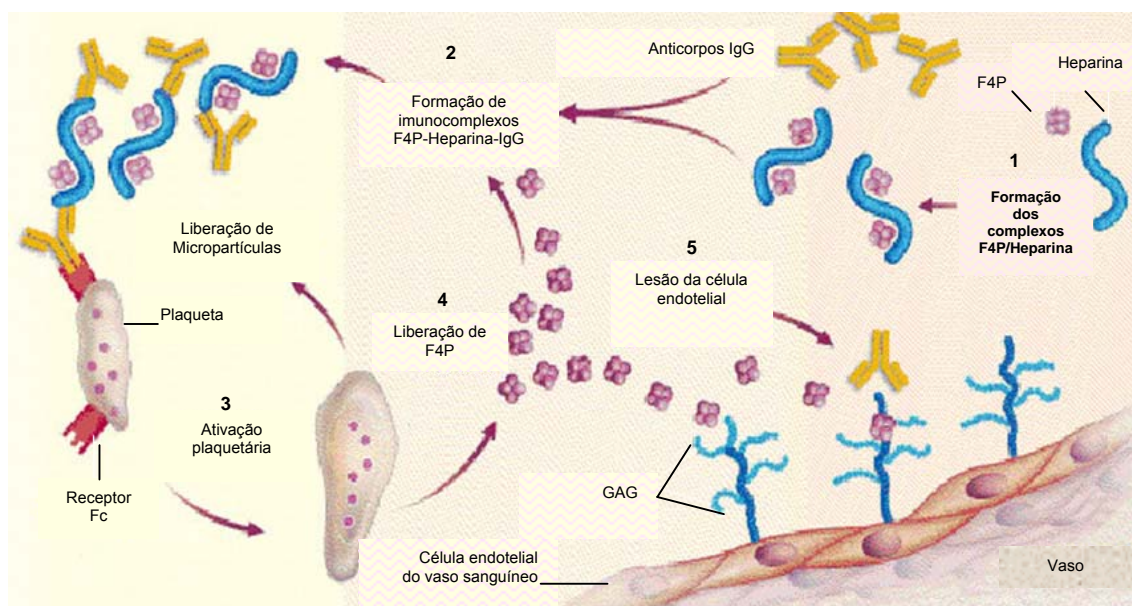


Figura 2 - Modelo da patogênese de TIH. A heparina se liga ao F4P, e expõe um “neo epítipo” (1). É formado o imunocomplexo IgG-F4P/Heparina (2). Este imunocomplexo multimolecular se liga aos receptores plaquetários Fc (3), causando ativação plaquetária. A ativação plaquetária libera F4P adicional (4) e micropartículas plaquetária pró-coagulantes. O F4P também se liga aos glicosaminoglicanos (GAG), localizados na superfície da célula endotelial (5), contribuindo para a lesão do endotélio imuno-mediado, promovendo o risco trombótico (Jang & Hursting, 2005 Modificado)

Hughes et al. (2000) demonstraram a existência da micropartícula em plaquetas ativadas pelo soro de pacientes com trombocitopenia induzida por heparina, e sua importante função na patogênese de TIH (Figura 3).

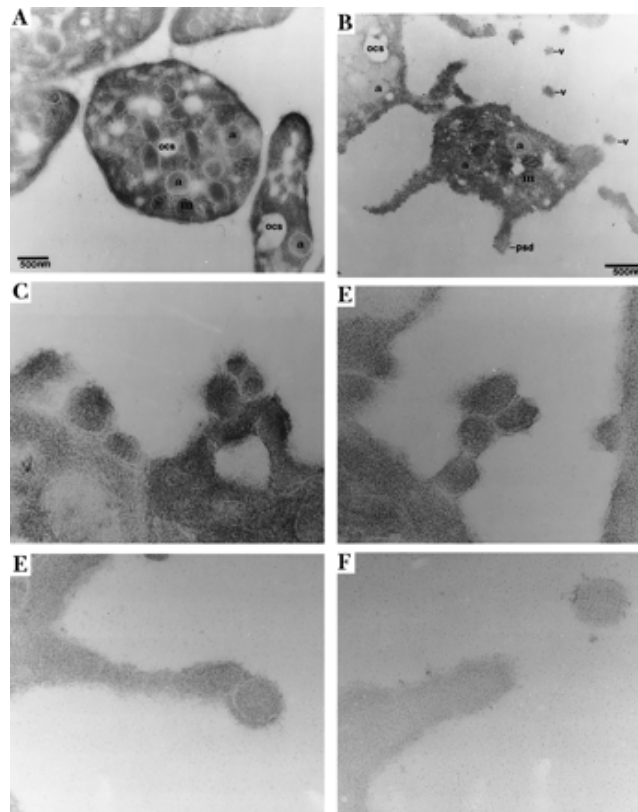


Figura 3 – Microscopia eletrônica de plaquetas em estado normal, e incubadas com soro TIH e heparina. (A): representação morfológica de plaquetas em seu estado normal, demonstração de α grânulos, mitocôndria e canais do sistema canicular aberto. As plaquetas aparecem em formato redondo ou discóide, e ausência de pseudópodes. (B ao F): representação morfológica de plaquetas incubadas com soro TIH e heparina. A ativação plaquetária mostra um aglomerado central de α grânulos e mitocôndria, a formação de pseudópodos e várias membranas distintas de pequenas vesículas liberando a micropartícula plaquetária. (Hughes et al., 2000)

A ativação plaquetária causada pelo anticorpo TIH também está relacionada à expressão da P-selectina (molécula de adesão plaquetária), e pode ser utilizada como um ótimo marcador para o diagnóstico de TIH (Papalambros et al., 2004).

Chong relata que a TIH tipo II pode ser causada por um mecanismo alternativo (Chong, 2003). A maioria dos pacientes TIH tipo II possui anticorpo de classe IgG (> 80%) e, em alguns casos, encontra-se a presença de anticorpo IgM e IgA (< 20%); porém, existem controvérsias na literatura sobre a possibilidade destas duas classes de anticorpos causarem TIH. Outro mecanismo alternativo descrito é através da reação de anticorpo contra outras quimiocinas homólogas como interleucina-8 (IL-8) ou peptídeo-2 ativador de neutrófilo (NAP-2). Este perfil sorológico atípico poderia explicar resultados discrepantes de testes laboratoriais para diagnóstico de TIH (Regnault et al., 2003; Greinacher, 2003).

1.5.3 Diagnóstico clínico – laboratorial

O diagnóstico de trombocitopenia induzida por heparina deve ser feito primeiramente seguindo o critério laboratorial: ocorrência de trombocitopenia durante a administração de heparina, exclusão de outras causas de trombocitopenia e normalização da contagem plaquetária após a interrupção da heparina. O termo “trombocitopenia” refere-se à redução da contagem plaquetária superior ou igual a 50%, em relação à contagem plaquetária pré-heparina, assim como contagem plaquetária inferior a $100.000/\text{mm}^3$ (Chong, 2003; Rodgers, 2003). A contagem plaquetária varia de 15 a $150.000/\text{mm}^3$,

em 90% dos pacientes TIH, sendo a média de 60.000/mm³ plaquetas. Porém, em 10% dos casos a contagem plaquetária pode permanecer acima de 150.000/mm³ (Warkentin 2005).

A trombocitopenia pode ocorrer rapidamente, em minutos ou horas, em alguns pacientes previamente tratados com heparina e que desenvolveram anticorpo TIH. Isto ocorre devido a presença de anticorpos TIH residuais circulantes, resultantes de uma recente exposição à heparina (geralmente nos últimos 100 dias) (Warkentin & Greinacher, 2004). Este evento leva ao início rápido de TIH, denominado “rapid-onset HIT”. Warkentin & Kelton sugerem que a resposta imune de memória não ocorre na TIH, e a explicação plausível para a causa do “rápido início” de TIH é dada pelo anticorpo TIH residual circulante, ao invés de uma resposta imune secundária. Ressaltam ainda que a TIH não é necessariamente recorrente nos pacientes expostos à heparina pela segunda vez. Raramente ocorre TIH tardia após a suspensão da heparina “delayed onset HIT”. Este evento está associado aos testes intensamente positivos para o anticorpo TIH, que inclui a habilidade do soro do paciente em ativar plaquetas *in vitro*, sem a necessidade de adicionar heparina (Warkentin & Kelton, 2001).

Warkentin propôs um sistema (pré-teste) de pontuação de probabilidade para TIH, denominado “4 T’s” (Tabela 1) (Warkentin, 2003).

Tabela 1 - Sistema de pontuação “4 T’s” para pacientes com suspeita de TIH

Categoria	2 Pontos	1 Ponto	0 Ponto
Trombocitopenia	redução plaq. \geq 50%, ou média de 20 a 100.000/mm ³	redução plaq. de 30 a 50%, ou média de 10 a 19.000/mm ³	redução plaq. \leq 30%, ou média de 10.000/mm ³
Tempo de redução da contagem plaquetária	5° ao 10° dia, ou \leq 1 dia se exposto à heparina nos últimos 100d	> 10 dias, ou período não bem definido (mas sugestivo de TIH)	\leq 1 dia (sem exposição recente à heparina)
Trombose ou outra complicação	Novo episódio trombótico, necrose de pele, ou reação sistêmica aguda	Trombose progressiva, recorrente ou silenciosa, lesão eritematosa de pele	Nenhuma
Outra causa para Trombocitopenia	Sem evidência	Possível	Definida

Total da pontuação de probabilidade: ALTA= 6-8; INTERMEDIÁRIA= 4-5; BAIXA= 0-3

A 7ª Conferência de Terapia Trombolítica e Antitrombótica do “American College of Chest Physicians”: Diretrizes Baseadas em Evidências, de 2004, recomenda como deverá ser realizado o monitoramento da contagem plaquetária em TIH (Warkentin & Greinacher, 2004).

O diagnóstico laboratorial para TIH pode ser determinado por dois métodos: funcional e imunológico. Infelizmente, nenhum dos métodos é 100% confiável para o diagnóstico de TIH (Warkentin & Greinacher, 2001).

O método funcional mede a ativação ou agregação plaquetária heparina dependente pelo anticorpo TIH, *in vitro*. O teste de liberação de serotonina-C¹⁴ (SRA) ainda é considerado o “gold standard”, possui alta sensibilidade (88 a 100%) e especificidade (89 a 100%); porém, esta técnica exige a utilização de material radioativo e profissional treinado, sendo de difícil execução. Outros testes funcionais têm sido descritos: teste de agregação plaquetária (PAT), agregação plaquetária induzida por heparina (HIPA), citometria de fluxo para detectar liberação de micropartículas

plaquetária, plaquetas ligadas à anexina V ou expressão de CD62 P-selectina na superfície celular de plaquetas ativadas (Chong & Eishacher, 1998; Chong, 2003; Crae et al., 2002).

O método imunológico detecta anticorpos anti – fator 4 plaquetário/heparina circulantes, de classe IgG, IgA e IgM e possui maior sensibilidade (acima de 97%) e menor especificidade (74 a 86%). O valor preditivo positivo do teste imunoenzimático (EIA) pode ser de 10 a 93%, dependendo da população de pacientes avaliada, e valor preditivo negativo acima de 95%. Outro teste imunológico utilizado é o de partícula em gel (ID-PaGIA DiaMed), uma técnica de imunoaglutinação simples e rápida (Chong & Eishacher, 1998; Eichler et al., 2002; Warkentin, 2002; Arepally & Ortel, 2006).

O diagnóstico de TIH deve se basear nos dados clínicos e testes laboratoriais. Os métodos, funcional e imunológico, são complementares. Na forte suspeita de TIH e obtenção de resultado negativo pelo método funcional é recomendado utilizar o método imunológico, e vice-versa. O resultado falso negativo para ambos os métodos é estimado em 5% (Reilly, 2003).

1.5.4 Polimorfismo genético

Várias pesquisas vêm sendo realizadas no intuito de esclarecer a razão da existência do anticorpo TIH e do anticorpo TIH funcional. Esta questão levou alguns investigadores a estudar a função do receptor

plaquetário Fc γ R11a, para explicar parcialmente a clínica heterogênea entre os pacientes TIH (Warkentin & Greinacher, 2001).

O receptor humano Fc γ das células hematopoiéticas, está envolvido em várias respostas imunológicas importantes, incluindo fagocitose, liberação de mediadores inflamatórios, e na ativação plaquetária. Das três classes Fc γ de receptores, o único receptor para o domínio Fc da IgG expresso em plaquetas é a isoforma Fc γ R11a (Bachelot-Loza et al., 1998).

O gene da Fc γ R11a é polimórfico na posição 131 das proteínas, onde uma única variação de nucleotídeo no exon 4 resulta em arginina (R; códon CGT) ou histidina (H; códon CAT), como demonstra a figura 4. Esta mudança altera a habilidade do receptor de se ligar a certas classes de IgG. Clinicamente este polimorfismo pode estar associado às doenças imunoematológicas, doença autoimune sistêmica, entre outras (Jiang et al., 1996). O polimorfismo na posição 27 das proteínas não afeta a função plaquetária.

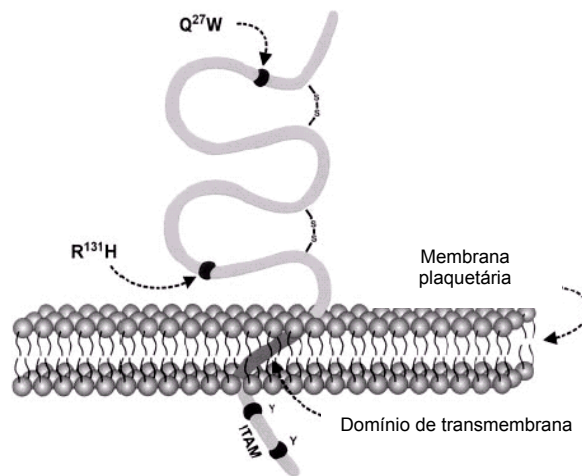


Figura 4 – Representação esquemática da Fc γ RIIa de plaqueta. O receptor Fc γ RIIa é amplamente distribuído em vários tipos de células hematopoiéticas e o único receptor de IgG expresso em plaquetas humanas. O polimorfismo na posição 131 do aminoácido entre uma (R) arginina e uma (H) histidina altera a afinidade do receptor Fc γ RIIa a várias subclasses de IgG (Kelton, 2005)

Especula-se sobre a influência deste polimorfismo na capacidade de ligação do anticorpo TIH com a plaqueta. O assunto é controverso, havendo resultados discrepantes na correlação entre a frequência dos isotipos da Fc γ RIIa e o risco de TIH (Warkentin & Greinacher, 2001). Um importante estudo realizado por Carlsson et al., sobre a relação do polimorfismo com TIH, envolvendo um grande número de pacientes, demonstrou uma maior expressão do alelo Fc γ RIIa_{R/R 131} em pacientes com TIH (27%), comparado ao grupo de pacientes trombocitopênicos por outra causa (21%) ou doadores de sangue (20%). A frequência do alelo R/R 131 entre os pacientes com eventos trombóticos estava significativamente elevada (37% x 17%) (Carlsson et al., 1998). A distribuição da genotipagem da Fc γ RIIa e a

prevalência do gene heterozigoto (H/R) nas populações caucasóides saudáveis, da Alemanha, Reino Unido, França, E.U.A, Canadá e Brasil é demonstrada na tabela 2 (Lehrnbecher et al., 1999; Kuwano et al., 2000).

Tabela 2 - Genotipagem da Fc γ R11a (H/R¹³¹) de receptores plaquetários

População	N°	Frequência do Genótipo (%)		
		H/H-131	H/R-131	R/R-131
Alemanha	256	71 (28)	134 (52)	51 (20)
Reino Unido	259	57 (22)	120 (46)	82 (32)
França	218	75 (34)	99 (45)	44 (21)
E.U.A	149	38 (26)	79 (53)	32 (21)
Canadá	100	26 (26)	52 (52)	22 (22)
Brasil	85	19 (22)	38 (45)	28 (33)

1.5.5 Complicações trombóticas

Apesar da ocorrência de trombocitopenia, eventos hemorrágicos não são comuns em pacientes TIH (Warkentin, 1999). A principal complicação decorrente de TIH é a trombose. A hipótese formulada por Virchow há quase 150 anos - onde a trombose seria desencadeada por mudanças na parede do vaso, no fluxo sanguíneo e na composição química do sangue - ainda hoje constitui os fundamentos para os estudos sobre eventos trombóticos (Bertina, 1997). A explicação para esta característica clínica na TIH pode estar relacionada ao seu aspecto fisiopatológico único como: a ativação plaquetária *in vivo*, a formação de micropartículas plaquetária

procoagulantes, e as alterações procoagulantes do endotélio e dos monócitos, que levam a um estado de hipercoagulabilidade.

Em 1964, Macfarlane e Davie & Ratnoff propuseram a hipótese da “cascata” para explicar a fisiologia da coagulação do sangue. Nesse modelo, a coagulação se divide em uma via extrínseca e uma via intrínseca, que convergem no ponto de ativação do fator X (“via final comum”). Na via extrínseca, o fator VII plasmático ativa diretamente o fator X. Na via intrínseca, a ativação do fator XII ocorre quando o sangue entra em contato com uma superfície, contendo cargas elétricas negativas (por exemplo, a parede de um tubo de vidro). O fator XIIa ativa o fator XI, que por sua vez, ativa o fator IX. O fator IXa, na presença de fator VIII, ativa o fator X da coagulação, desencadeando a geração de trombina e subsequente formação de fibrina, figura 5.

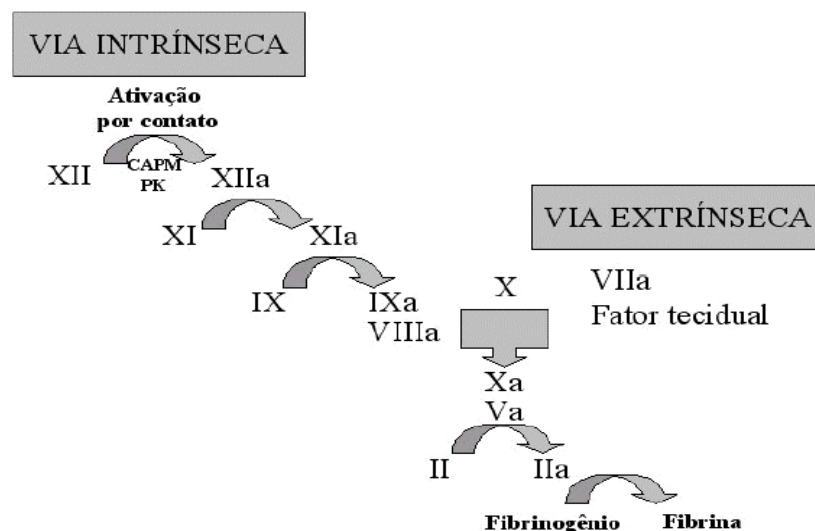


Figura 5 - Esquema da cascata da coagulação, proposto na década de 1960, com a divisão do sistema de coagulação em duas vias. CAPM: cininogênio de alto peso molecular, PK: pré-caliceína.

Apesar da tradição em dividir o sistema de coagulação do sangue em intrínseco e extrínseco, este modelo foi considerado inadequado, e foi substituído por um conceito unificado (Ferguson et al., 1998, Franco 2001).

A iniciação do processo de coagulação depende da exposição do sangue a componentes que normalmente não estão presentes no interior dos vasos, em decorrência de lesões estruturais (lesão vascular) ou alterações bioquímicas (liberação de citocinas). Qualquer que seja o evento desencadeante, a iniciação da coagulação do sangue se faz mediante expressão do seu componente crítico, o fator tecidual (FT), e sua exposição ao espaço intravascular (Drake et al., 1989, Wilcox et al., 1989).

O FT funciona como receptor para o fator VII da coagulação. O fator VIIa é capaz de se ligar ao FT expresso em membranas celulares, e a exposição do FT ao plasma resulta na sua ligação ao FVII e FVIIa, sendo que somente o complexo fator VIIa/FT exibe função enzimática ativa. Este complexo tem como substratos principais o fator IX e o fator X, cuja clivagem resulta na formação de fator IXa e fator Xa, respectivamente, com subsequente formação de trombina e fibrina (figura x). Uma vez que há gênese inicial de trombina, esta enzima é capaz de ativar o fator V em fator Va, e o fator VIII em fator VIIIa. O produto principal destas reações citadas, a trombina (IIa), exibe atividades procoagulantes, convertendo o fibrinogênio em fibrina, promovendo ativação plaquetária e ativando o fator XIII da coagulação que, por sua vez, estabiliza o coágulo de fibrina (Franco, 2001).

A antitrombina (AT ou AT-III) é o inibidor primário da trombina e também exerce efeito inibitório sobre diversas outras enzimas da

coagulação, incluindo os fatores IXa, Xa, e XIa. A AT acelera a dissociação do complexo fator VIIa/FT e impede a sua reassociação. A atividade inibitória da AT sobre a coagulação é potencialmente acelerada pela heparina (Franco, 2001).

No processo “típico” de TIH ocorre a formação do anticorpo TIH, trombocitopenia e trombose, e no processo “atípico” pode ocorrer a formação do anticorpo TIH seguido de trombose, sem apresentação de trombocitopenia, como demonstra a figura 6 (Warkentin & Greinacher, 2001; Reilly, 2003).

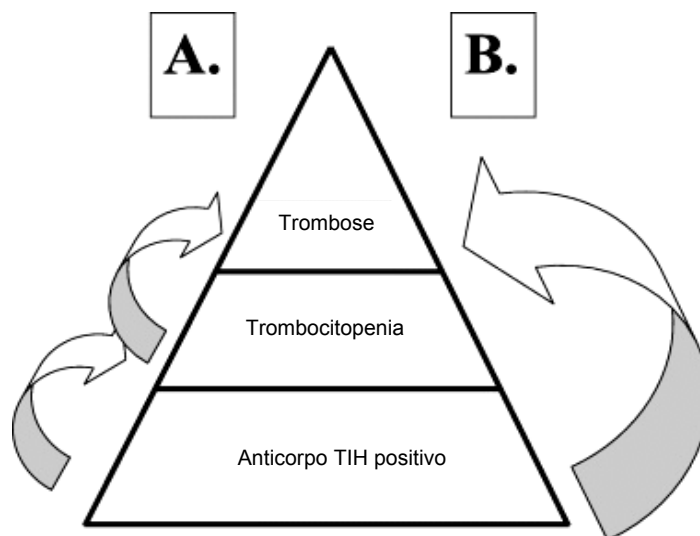


Figura 6 – Representação do modelo “iceberg” de TIH. (A) Modelo típico de TIH, com ocorrência de trombose na presença do anticorpo TIH e trombocitopenia. (B) Modelo atípico de TIH, demonstra a possibilidade da formação do anticorpo TIH, trombose, sem trombocitopenia. (Reilly 2003).

Aproximadamente 40% a 75% dos pacientes TIH desenvolvem trombose (trombocitopenia/trombose induzida por heparina – TTIH), com predominância de trombose venosa sobre trombose arterial (Tabela 3). De fato, embolismo pulmonar ocorre com maior frequência comparada a eventos de trombose arterial, e representa a causa mais comum de morte na síndrome de TIH. A trombose arterial é mais freqüente em pacientes com doença cardiovascular. Os pacientes pós-cirurgia cardíaca apresentam uma incidência de 27 a 50% do anticorpo TIH, mas apenas 1 a 3% desenvolvem TTIH e, destes, 28% morrem (Warkentin & Greinacher, 2003; Warkentin, 2005; Papalardo, 2006).

Tabela 3 - Complicações trombóticas em TIH

Trombose Venosa
Trombose Venosa Profunda (50%)
Embolia Pulmonar (25%)
Trombose em seio cerebral (raro)
Trombose Arterial
Trombose arterial em membros inferiores (5-10%)
Derrame/Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Agudo (3-5%)
Infarto do Miocárdio (3-5%)
Trombose Cardíaca Intraventricular (raro)
Lesões de Pele (10-20%)
Placa Eritematosa
Necrose

Entre os pacientes TTIH, aproximadamente 9 a 11% necessitam de amputação de membro. A mortalidade estimada é de 17 a 30% (Jang & Hursting, 2005). As figuras 7a e 7b, demonstram um caso “típico” de TTIH.

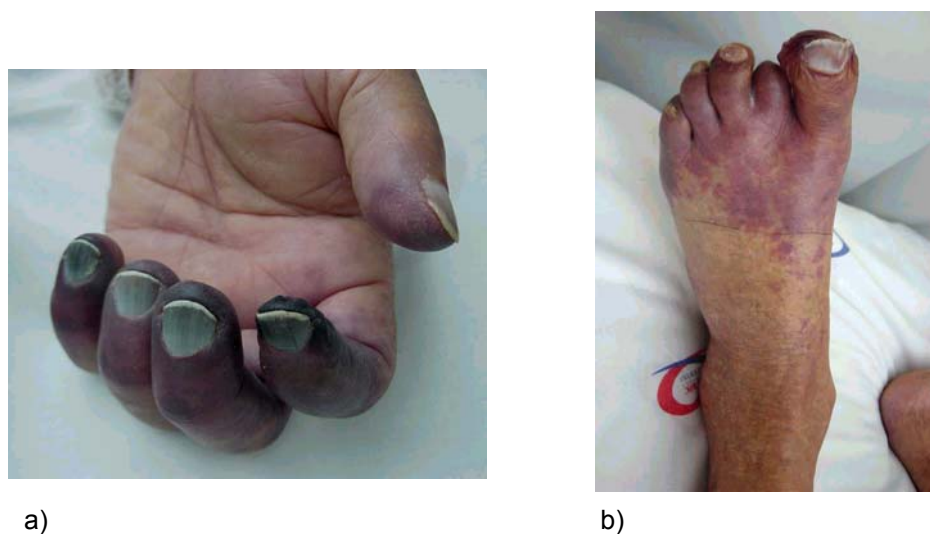


Figura 7- Isquemia e necrose de membro superior (a), e membro inferior (b). Caso “típico” de TTIH, presença de anticorpo TIH, trombocitopenia ($36.000/\text{mm}^3$ plaquetas), e trombose na terapia com heparina (HNF) InCor – HCFMUSP, 2006

Um estudo americano relata as taxas de morbidade e mortalidade nos pacientes TIH de 30 e 6,9% respectivamente. No ano de 2000 ocorreram 29.400 complicações e 6.762 mortes decorrentes de TIH (Shuster et al., 2003).

1.5.6 Tratamento

Diante forte suspeita de TIH a heparina deve ser suspensa e a anticoagulação nos pacientes deve ser feita com substitutos (Warkentin & Greinacher, 2001). Após a suspensão da heparina a contagem plaquetária retornará ao valor normal (em dias ou semanas) e o anticorpo TIH desaparecerá em semanas ou em alguns meses (Warkentin & Greinacher, 2004). Mesmo após 30 dias de suspensão da terapia com heparina, o risco trombótico nos pacientes é de 25 a 50%; por isto a necessidade da

anticoagulação ser feita por um substituto da heparina. A transfusão de concentrado de plaquetas é contra-indicada, por aumentar consideravelmente o risco trombótico, assim como o uso da HBPM por causar reação cruzada com anticorpo heparina dependente (Daneschvar & Daw, 2007; ANVISA, 2004; Shab & Spencer, 2003).

Os anticoagulantes substitutos da heparina, e aprovados para o tratamento de TIH, segundo as diretrizes da 7ª Conferência de Terapia Trombolítica e Antitrombótica do “ American College of Chest Physicians” são: hirudina recombinante (lepirudin, bivalirudin), argatroban, e danaparóide sódio (Warkentin & Greinacher, 2004). O tratamento deverá ser realizado no período de 5 a 14 dias. O custo aproximado é de USD800/dia (valor monetário referente a 2004). Apesar da anticoagulação com a nova terapia, 19,4% dos pacientes com TIH desenvolverão eventos trombóticos adicionais e 11,1% terão membros amputados, além de despesas adicionais como custo prolongado de hospitalização e exames laboratoriais, levando a um aumento de custo substancial.

Um estudo recente demonstrou que admissões que incluíram TIH apresentaram um custo médio de USD56.364 comparado a USD15.231 para admissões sem TIH (Creekmore et al. 2006). No Brasil os substitutos da heparina ainda não estão disponíveis para comercialização, fato este que eleva o custo para a realização da terapia adequada de TIH, devido aos encargos de importação. O presente estudo é pioneiro em determinar a frequência de TIH na nossa população, e pretende contribuir para o atendimento adequado de TIH.

2. Objetivos

- Avaliar em pacientes com tratamento anticoagulante por heparina, a frequência de trombocitopenia induzida por heparina (TIH), caracterizada isoladamente ou em associação por: 1. trombocitopenia (redução maior ou igual a 50% da contagem plaquetária, em relação à contagem plaquetária pré-heparina); 2. presença do anticorpo anti-fator 4 plaquetário/heparina e 3. trombose;
- Avaliar as características do gênero dos pacientes em relação à TIH, à trombocitopenia, à presença do anticorpo anti-fator 4 plaquetário/heparina e à trombose;
- Avaliar a relação do tipo de heparina utilizada nos pacientes e o desenvolvimento de TIH;
- Avaliar se a genotipagem da Fc γ RIIa apresenta relação com o gênero, com a TIH; com o anticorpo anti – fator 4 plaquetário/heparina, com a trombocitopenia, e com a trombose.

3. Métodos

3.1 Casuística

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, nº443/02, em 14/08/2002 e nº 540/04, em 11/08/04. Estudo observacional, prospectivo, realizado nas Unidades Coronarianas (UCO) e Unidades de Terapia Intensiva (UTI) do Instituto do Coração (InCor – HCFMUSP).

No período de Agosto de 2002 a Janeiro de 2008 foram avaliados prontuários de pacientes, de ambos os sexos, qualquer idade, internados na UCO e UTI, em tratamento anticoagulante com heparina (Heparina Não Fracionada - HNF e/ou Heparina de Baixo Peso Molecular - HBPM). Os pacientes foram selecionados segundo os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos a seguir, orientados sobre o projeto de pesquisa e, após consentimento por escrito do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (ANEXO I, ANEXO II), admitidos no estudo.

3.1.1 Critério de inclusão

Foram incluídos os pacientes que receberam heparina (HNF e/ou HBPM), dose profilática ou dose terapêutica, por pelo menos 5 dias, sendo admitidos no máximo 5 pacientes por dia.

3.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes que apresentaram as seguintes condições: (1) falta de contagem plaquetária pré-heparina; (2) contagem

plaquetária inferior a 100.000 mm^3 antes do início da terapêutica por heparina; (3) submetidos à assistência circulatória e que fizeram uso de balão intraórtico nos últimos 15 dias; (4) portadores de neoplasia e doenças auto-imunes diagnosticada; (5) ocorrência de transfusão maciça de hemocomponentes nos últimos 10 dias; (6) administração de inibidores de receptores glicoprotéicos IIb/IIIa e trombolíticos nos últimos 5 dias; e (7) quadro ativo de coagulação intravascular disseminada (CIVD) ou septicemia.

Nos pacientes estudados também se observou a utilização prévia de heparina, o período, e o tipo utilizado. Após a admissão, preencheu-se um formulário específico (ANEXO III) para cada paciente, e foi solicitado à enfermagem a coleta da amostra de sangue 10 mL (1 tubo de volume 5 mL com anticoagulante EDTA e 1 tubo seco de volume 5 mL). As amostras de sangue foram colhidas por punção endovenosa ou por cateter, durante a coleta dos exames de rotina dos pacientes, e encaminhadas ao banco de sangue do InCor. O fluxograma da pesquisa está demonstrado na figura 8.

Os tipos de heparina utilizados foram: heparina sódica (Liquemine[®]), enoxaparina sódica (Clexane[®]), e dalteparina sódica (Fragmin[®]). Os exames de hemograma dos pacientes estudados foram observados em dois momentos: antes da terapia com heparina, e durante a inclusão do paciente no estudo, com intuito de verificar se não havia quadro de septicemia. Os testes laboratoriais para diagnóstico imunológico e genotipagem de TIH foram realizados no Banco de Sangue da Fundação Pró-Sangue Hemocentro de São Paulo (Agência transfusional InCor), e no laboratório de

Genética e Hematologia Molecular (LIM-31) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP.

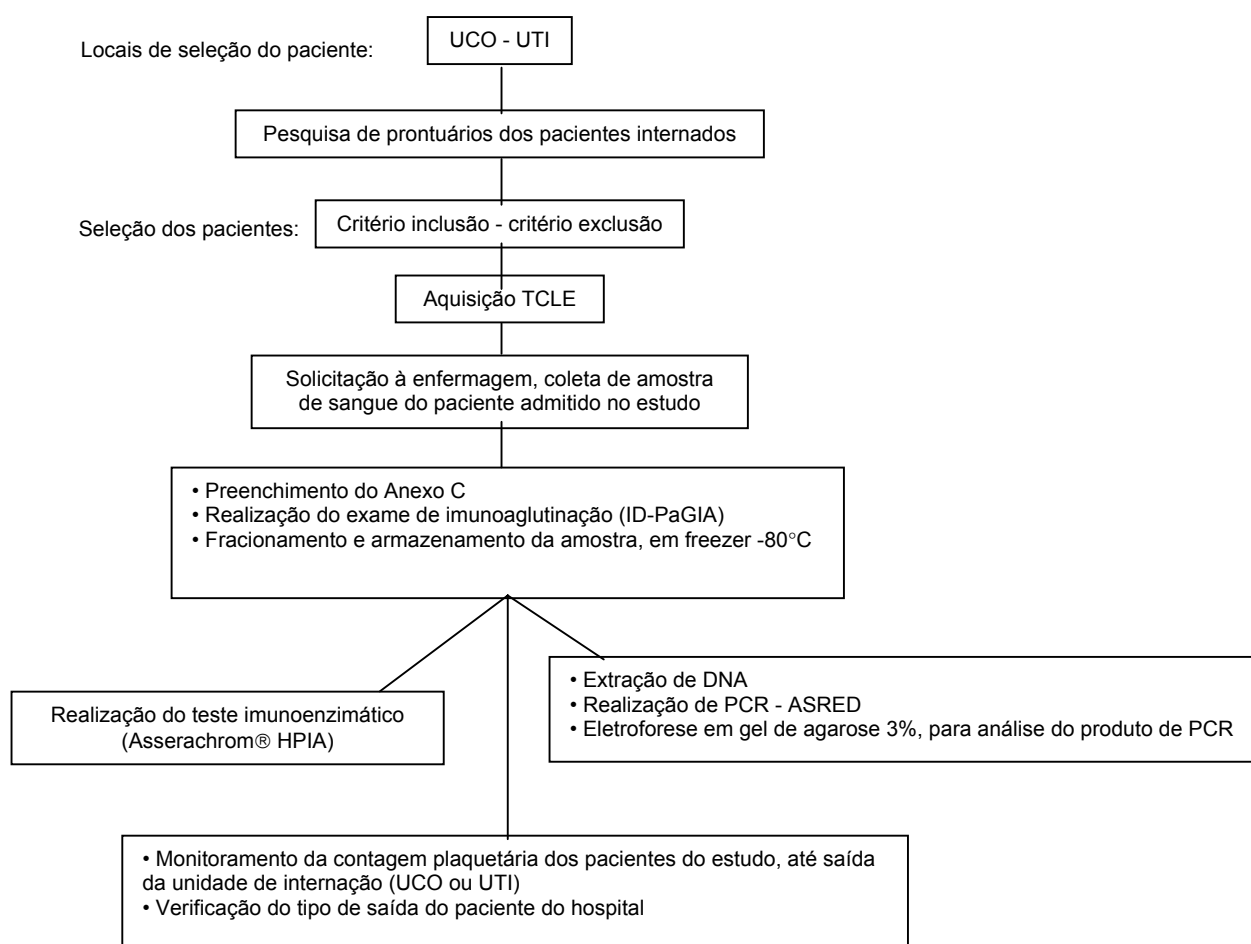


Figura 8. Fluxograma da pesquisa

3.2 Processamento das amostras

As amostras dos pacientes foram armazenadas em geladeira, com temperatura entre 2-6 °C, durante o período máximo de 24 hs após a coleta, centrifugadas a 3000 rpm por 15 minutos (em temperatura ambiente 22 °C), para obtenção do soro e realização do teste imunológico de detecção do

anticorpo anti-fator 4 plaquetário/heparina (ID-PaGIA). Logo após, as amostras foram aliquotadas e armazenadas em freezer a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

3.3 Contagem plaquetária

A contagem plaquetária foi realizada durante a rotina de exames laboratoriais dos pacientes estudados. As amostras de sangue periférico, colhidas em tubo de 5 mL (anticoagulante EDTA) foram encaminhadas ao departamento de hematologia do Laboratório de Análises Clínicas do InCor. A contagem plaquetária foi feita pelo sistema de automação, através do método de foco hidrodinâmico e detecção de plaqueta por contagem direta. Utilizou-se o aparelho Sysmex XT-2000i (Kobe, Japão) (Leite et al. 2007). O valor de referência da contagem plaquetária foi de 140.000 a 450.000/mm³, segundo as normas do Laboratório de Análises Clínicas do InCor.

O monitoramento da contagem plaquetária dos pacientes estudados foi realizado no seguinte período: do início da terapia com heparina (d0) até o 30º dia de internação (d29) hospitalar. Nos pacientes que foram submetidos a procedimento cirúrgico, o monitoramento da contagem plaquetária foi realizado até a saída da unidade de internação, para exclusão de trombocitopenia pós-cirúrgica.

3.4 Método imunológico para detecção do anticorpo anti-fator 4 plaquetário/heparina

3.4.1 Teste de imunoaglutinação para detecção do anticorpo anti-fator 4 plaquetário/heparina

Os kits ID-PaGIA para detecção de anticorpos anti-fator 4 plaquetário/heparina, foram gentilmente doados pela DiaMed Latino América S.A (MG, Brasil).

O teste consiste na aglutinação de partículas em gel. Partículas de polímeros sintéticos de alta densidade são sensibilizadas com o complexo fator 4 plaquetário/heparina (F4PH). Essas partículas, quando misturadas ao soro do paciente, que contenha anticorpos específicos de qualquer classe de imunoglobulina reagem e se aglutinam. Para se obter uma separação de partículas aglutinadas e não aglutinadas centrifuga-se o material através de uma matriz em gel. As partículas aglutinadas são retidas na superfície ou dispersas através do gel (reação positiva), enquanto partículas livres, não aglutinadas, atravessam o gel, formando um botão no fundo do microtubo (reação negativa). Devido a intensa coloração vermelha das partículas o resultado pode ser facilmente visualizado. A figura 9, ilustra o princípio do teste ID-PaGIA.

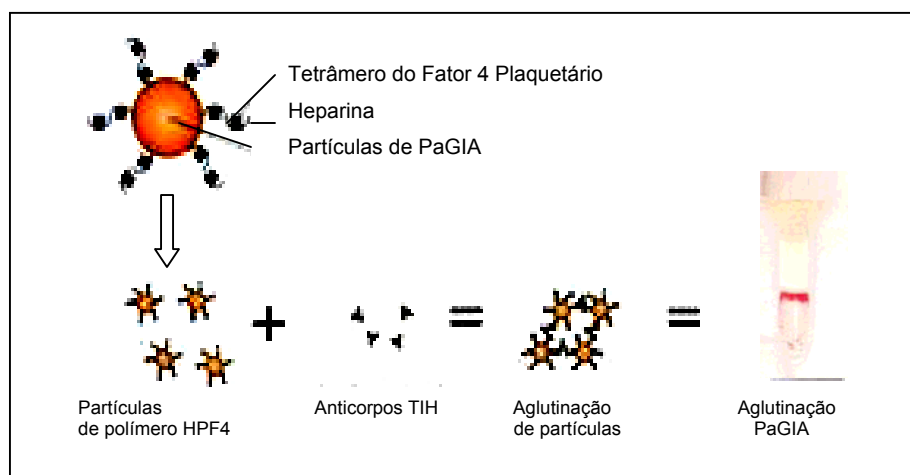


Figura 9 - Representação esquemática do princípio do teste ID-PaGIA

As amostras e os reagentes foram mantidos à temperatura ambiente antes de serem utilizados. As partículas de polímero foram homogeneizadas por 5 segundos. Foram utilizados 10 μ L de soro do paciente e adicionado 50 μ L da suspensão da partícula do polímero no microtubo. Incubou-se por 5 minutos em temperatura ambiente, centrifugou-se e obteve-se o resultado. Foi considerada como resultado positivo a aglutinação das partículas na superfície ou dispersas no gel, indicando a presença do anticorpo anti-fator 4 plaquetário/heparina, e como resultado negativo a sedimentação completa das partículas no fundo do microtubo, indicando a ausência do anti-fator 4 plaquetário/heparina. Em resultado de reação duvidosa, repetiu-se o teste, após nova centrifugação do soro, a 1500xg por 10 minutos. A figura 9 ilustra a metodologia e a interpretação dos resultados do teste ID-PaGIA.

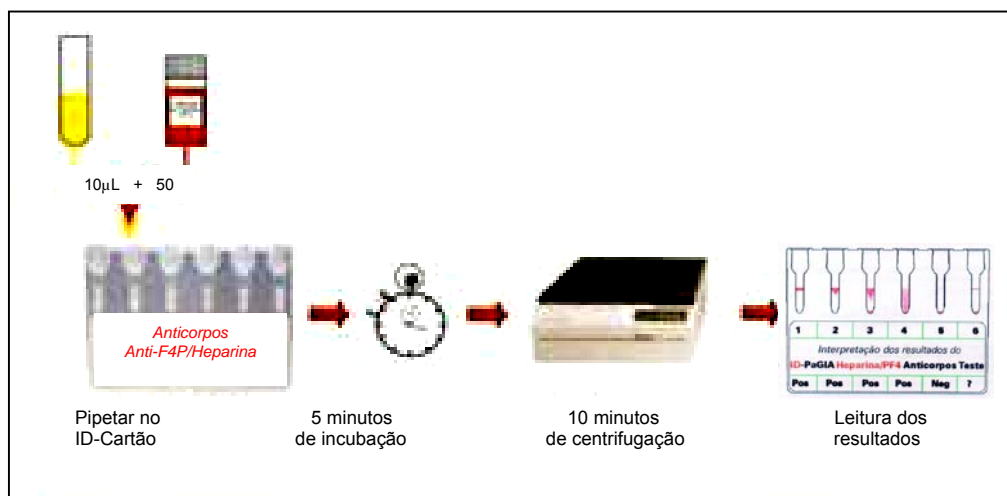


Figura 10 - Representação esquemática da metodologia e da interpretação dos resultados do teste ID-PaGIA

3.4.2 Teste imuno-enzimático de detecção do anticorpo anti-fator 4 plaquetário/heparina

Os *kits* ASSERACHROM[®] HPIA utilizados neste estudo foram cordialmente doados pela Diagnóstica Stago (Asniere, França).

O princípio do teste consiste em um suporte plástico, contendo 8 poços revestidos de complexo fator 4 plaquetário/heparina (F4P/H). Este complexo fixa os anticorpos anti-fator 4 plaquetário/heparina, eventualmente contidos na amostra a ser testada. Os anticorpos fixados são ligados a um imuno conjugado, constituído por imunoglobulinas de cabra anti – IgG, IgA, IgM humanas, acoplados à peroxidase. A quantidade de peroxidase ligada é medida pela respectiva atividade no substrato tetrametilbendizina (TMB). A intensidade da coloração, após a interrupção da reação pelo ácido sulfúrico, relaciona a concentração inicial de auto-anticorpos presente na amostra, como demonstra a Figura 11.

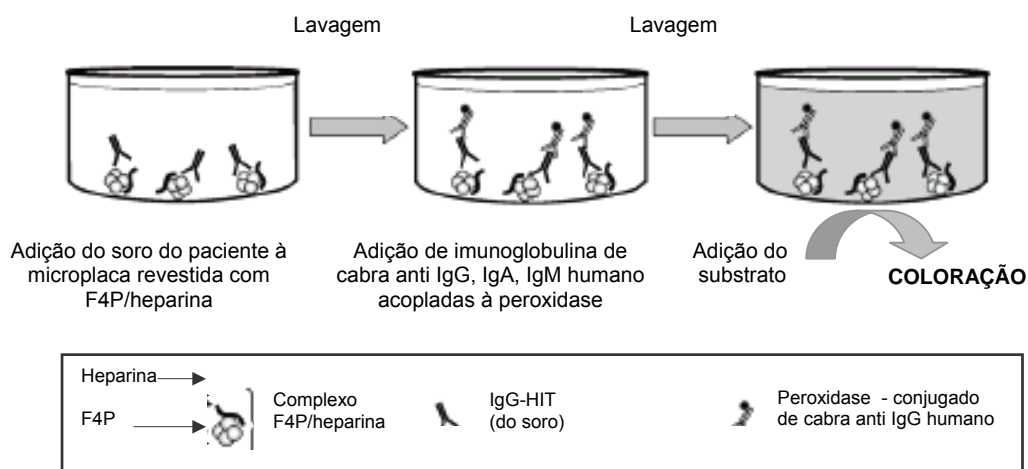


Figura 11 - Desenho esquemático demonstrando a fase sólida F4P/heparina por método imunoenzimático (EIA). (Warkentin T.E., 2006 – Modificado)

Foram utilizadas tiras plásticas contendo 8 poços da mistura F4P/H. Foram adicionados aos poços da placa 200 μ L de: (1) tampão de citrato contendo soro de cabra, para calibração do aparelho; (2) plasma humano liofilizado contendo anticorpos que reagem com o complexo F4P/H, como referência no teste; (3) plasma humano liofilizado, como controle negativo; (4) plasma humano liofilizado, contendo anticorpos que reagem com o complexo F4P/H, como controle positivo; e (5) amostra de soro do paciente diluída em tampão de citrato contendo soro de cabra. Incubou-se à temperatura ambiente (18-25 °C) durante 1 hora e, em seguida, lavou-se 5 vezes com solução de lavagem. Foram adicionados em cada poço 200 μ L de imunoglobulina de cabra anti - IgG, IgA, IgM humanas acopladas à peroxidase, para a fixação do imuno-conjugado e incubou-se à temperatura ambiente (18-25 °C) por 1 hora. A placa foi lavada 5 vezes com solução de lavagem e adicionado em cada poço 200 μ L de tetrametilbendizina (TMB),

para obtenção da coloração. Após precisamente 5 minutos a 18-25 °C, adicionou-se em cada poço 50 µL de ácido sulfúrico (1M). Após a distribuição do ácido a placa foi agitada cuidadosamente e, entre 15 minutos e 1 hora, foi realizada a leitura de densidade óptica no leitor de placa Reader 230S, Organon Teknika NV (Turnhout, Bélgica) com absorvância de 450 nm.

Os resultados dos testes foram interpretados a partir do cálculo da média do valor de absorvância, obtido na leitura do reagente de referência do teste e multiplicado pelo valor descrito na bula do *kit*. A partir do valor encontrado todas as amostras de valores de absorvância superior a ele, e que foram realizadas no mesmo experimento, foram consideradas positivas para o anticorpo anti-F4P/H. As amostras, para as quais os valores de absorvância foram inferior ou igual ao valor utilizado para o reagente de referência do teste, foram consideradas normais, indicando a ausência do anticorpo anti-F4P/H.

3.5 Estudo do polimorfismo da FcγRIIIa de receptores plaquetários

3.5.1 Extração de DNA genômico a partir de células de sangue periférico

Após a separação da camada leuco-plaquetária das amostras de sangue periférico colhidas a vácuo, em tubo com anticoagulante EDTA, foi utilizado o método de extração de DNA descrito por Miller et al. modificado, que envolve a remoção de proteínas celulares pela desidratação e

precipitação com solução de NaCl, representado na Figura 9 (Miller et al., 1998).

Foi diluído 1 mL da camada leuco-plaquetária das amostras de sangue, em 1 mL de tampão de lise [10 mM de Tris-HCl (Sigma Chemical, St.Louis, EUA) pH 7.5, contendo 34 mM de sacarose (Sigma Chemical, St.Louis, EUA), 10 mM de MgCl₂ (Invitrogen, SP, Brasil), 1% de Triton X-100% (USB, Ohio, EUA)] e, após centrifugação a 1.700 x g a 4°C durante 10 minutos, foi obtido o sedimento de leucócitos.

Os leucócitos foram ressuspensos em tampão de lise e centrifugados a 960 x g por 5 minutos à temperatura ambiente. O sedimento foi novamente ressuspense em 750 µL de tampão TEN [10 mM de Tris-HCl, pH 8.2, contendo 2 mM de EDTA (Calbiochem, La Jolla, CA), 400 mM de NaCl (Synth, SP, Brasil), acrescido de 100 µL de SDS 10% (Dodecil Sulfato de Sódio) (Gibco, NY, EUA) e 125 µL de proteinase K (2 mg/mL) (Gibco, NY, EUA)]. A mistura foi homogeneizada e incubada por 1h a 56°C, para completa digestão das células lisadas. Em seguida, foram adicionados 250 µL de NaCl saturado (5M) e agitou-se vigorosamente por 15 segundos. Após centrifugação de 960 x g por 10 minutos à temperatura ambiente (18-25 °C) as proteínas foram sedimentadas.

O DNA foi recuperado do sobrenadante por precipitação, adicionando-se etanol absoluto (Merck, Darmstadt, Alemanha) e centrifugando a 960 x g por 5 minutos. O DNA obtido foi lavado com etanol 70%, centrifugando a 960 x g por 5 minutos para remoção do excesso de sal e, em seguida, foi submetido à secagem por 10 minutos em centrífuga a vácuo Speed Vac

AES1010 (Savant, EUA) e ressuspensão em TE (10 mM de Tris-HCL, pH 8.0, 1 mM de EDTA).

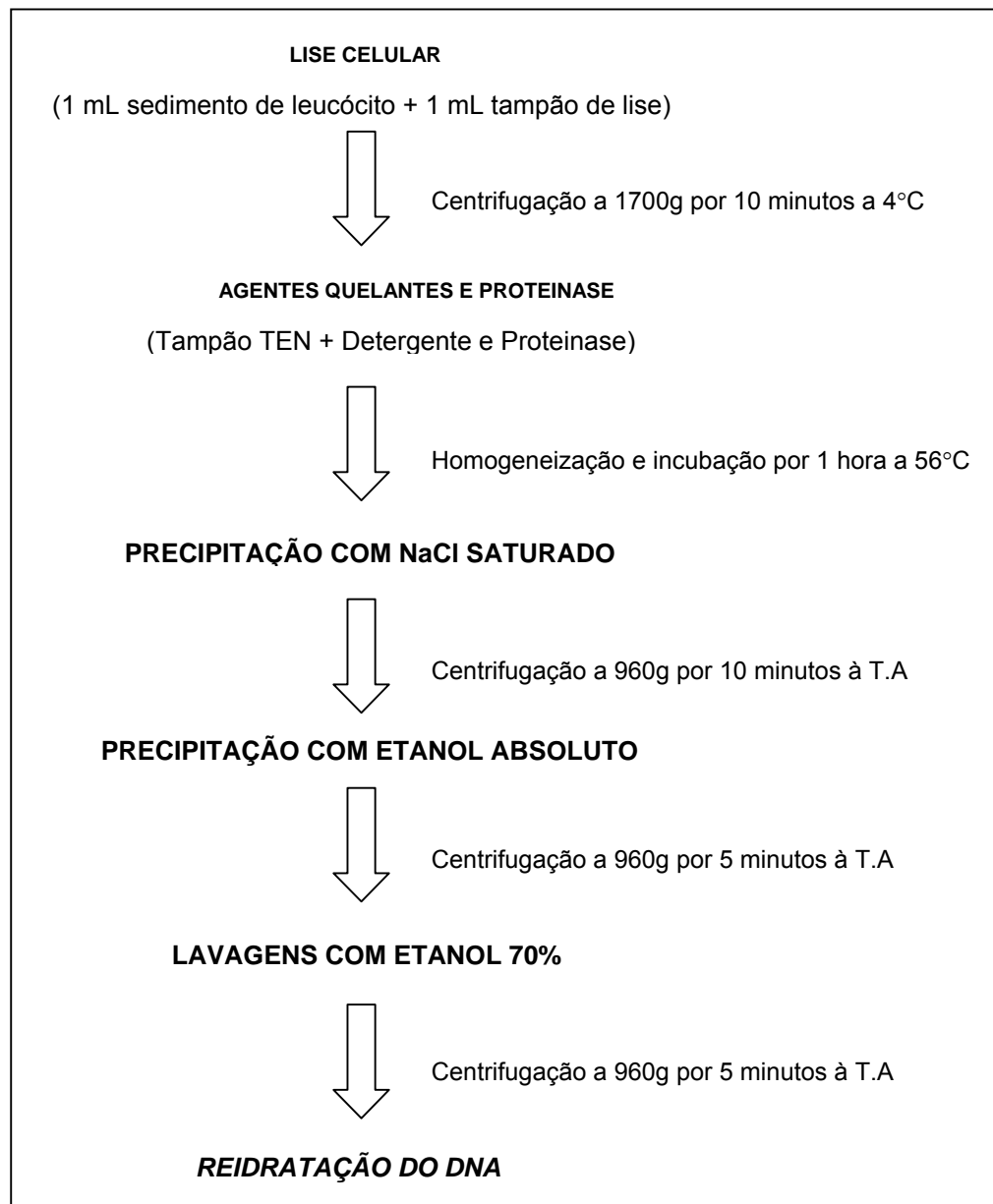


Figura 12 - Etapas da extração inorgânica do DNA (T.A= temperatura ambiente)

3.5.2 Genotipagem da Fc γ R11a - H/R¹³¹ pelo método de digestão com enzima de restrição alelo específica (ASRED)

Neste método, uma enzima de restrição alelo-específica foi introduzida ao produto da reação em cadeia da polimerase (PCR) da Fc γ R11a e o polimorfismo atribuído (H/R¹³¹) foi determinado pela digestão com uma enzima de restrição seguida pela eletroforese em gel de agarose (Jiang et al., 1996).

O primer senso (5' –GGA AAA TCC CAG AAA TTC TCG C-3') (Bio-Synthesis, TX, EUA) foi modificado para criar um sítio de restrição *Bst*U I (*Bacillus stearothermophilus* U458) no alelo R, enquanto o primer antisenso (5' –CAA CAG CCT GAC TAC CTA TTA CGC GGG-3') (Bio-Synthesis, TX, EUA) foi modificado para trazer um segundo sítio de restrição *Bst*U I, que serviu como controle interno. A PCR foi amplificada em 50 μ L de reação contendo: 1,25 μ g de DNA genômico; 0,17 μ M de cada primer, 200 μ M de cada dNTP (Fermentas, ON, Canadá); 1,5 mM de MgCl₂ (Invitrogen, SP, Brasil); 0,1% gelatina (Invitrogen, SP, Brasil) e 0,5 U de Taq DNA polimerase (Invitrogen, SP, Brasil). O primeiro ciclo consistiu de 3 minutos a 94 °C, seguido de 35 ciclos de 3 etapas (15 segundos a 94°C, 30 segundos a 55 °C, e 40 segundos a 72°C) e 7 minutos a 72°C, para uma extensão completa. O DNA amplificado (10 μ L) foi digerido com 5 U de *Bst*U I (New England Biolabs, MA, EUA), incubado a 60°C por no mínimo 12 horas. Foram adicionados 2 μ L de tampão de corrida (Promega, WI, EUA) e a análise foi feita em gel de agarose 3% (Invitrogen, BA, Espanha). Os alelos

da Fc γ R11a- 131H e 131R possuem 336 pb e 315 pb de fragmentos de DNA, respectivamente. A Figura 12 ilustra a estratégia resumida do PCR.

pb	Sem digestão	R/R ¹³¹ (G/G)	H/R ¹³¹ (A/G)	H/H ¹³¹ (A/A)
359	_____	-----	-----	-----
336			_____	_____
315		_____	_____	

Figura 13 - Demonstração do modelo obtido na eletroforese do gel de agarose para o produto de PCR amplificado sem enzima de restrição e digerido pela *Bst*I para cada genótipo (Jiang X.M., 1996)

3.6 Análise estatística

Inicialmente todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas a análise foi feita através da observação dos valores mínimos e máximos, do cálculo de médias, desvio padrão (dp) e medianas. Para as variáveis qualitativas calculou-se freqüências absolutas e relativas (Bussab e Morettin, 1987).

Para testar a igualdade entre proporções dos diferentes itens descritos nos resultados foi utilizado o teste Qui-Quadrado ou o teste de Fisher, indicado quando as freqüências esperadas fossem menores do que 5 (Agresti, 1990). O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

4. Resultados

4.1 Análise da população estudada

Foram estudados 278 pacientes, selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos no estudo. A idade média dos pacientes foi de 66,6 anos (desvio padrão DP = 15 anos), a mediana de 69 anos, a idade mínima de 12 anos e a máxima de 101 anos. Os pacientes estudados apresentaram uma das características clínicas ao diagnóstico de internação, abaixo relacionados:

- Cardiopatia: Insuficiência Coronariana (ICO), Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC), Cardiopatia Chagásica e Arritmia Cardíaca;
- Insuficiência Renal: Insuficiência Renal Crônica (IRC) e Insuficiência Renal Aguda (IRA);
- Trombose: Trombose Venosa Profunda (TVP) e Tromboembolismo Pulmonar (TEP);
- Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCi);
- Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC);
- Fibrose Pulmonar;
- Doenças associadas (ocorrência de duas ou mais patologias acima descrita).

O percentual e as características clínicas dos pacientes estudados estão demonstrados no gráfico 1.

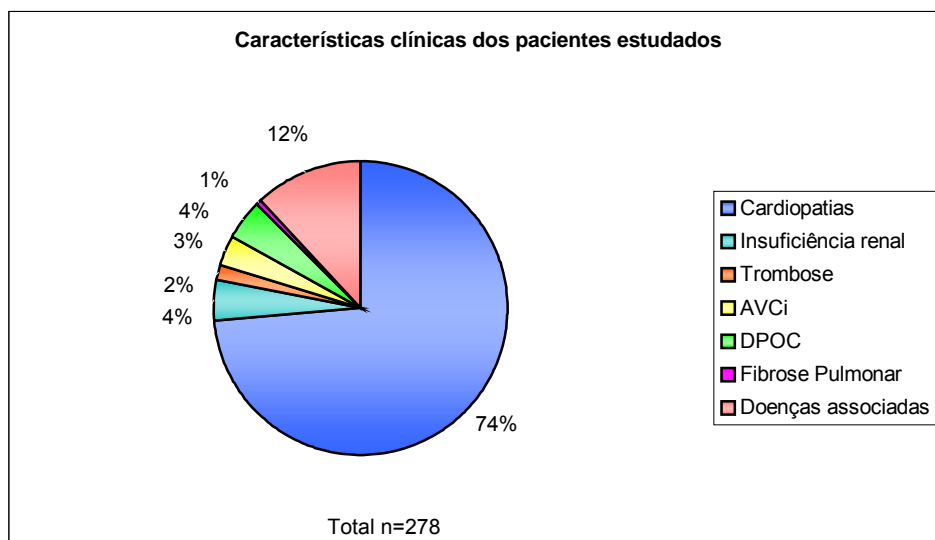


Gráfico 1 - Características clínicas dos pacientes estudados. AVCi: Acidente vascular cerebral isquêmico, DPOC: Deficiência pulmonar obstrutiva crônica

As cardiopatias foram relacionadas quanto ao percentual e tipo: Insuficiência Coronariana (Miocardiopatia isquêmica, Infarto do Miocárdio, Angina); Insuficiência Cardíaca Congestiva (Miocardiopatia dilatada, Hipertensão arterial); Arritmia Cardíaca (Fibrilação atrial, Fibrilação ventricular, Bloqueio atrioventricular); e Associação de cardiopatias, demonstradas no gráfico 2 (www.portaldocoracao.com.br).

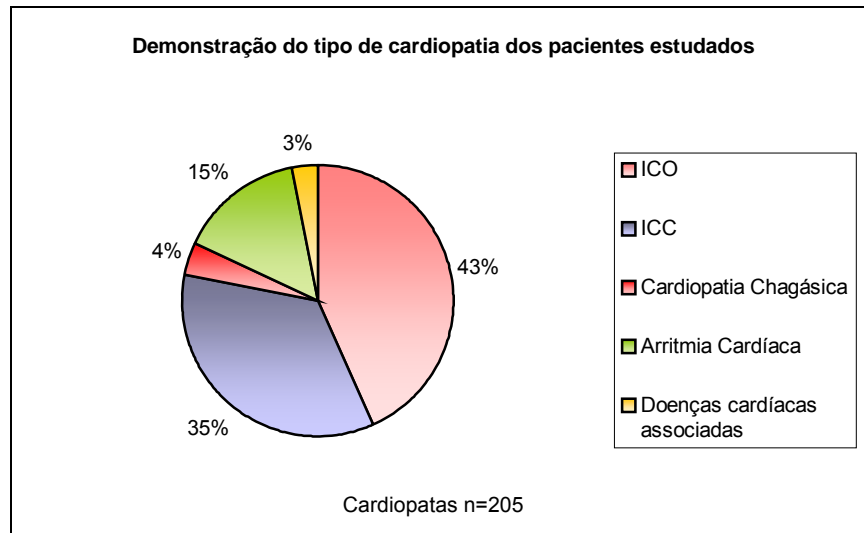


Gráfico 2 – Demonstração dos tipos de cardiopatias diagnosticadas como doença de base nos pacientes estudados. ICO: Insuficiência coronariana, ICC: Insuficiência cardíaca congestiva

O percentual e o tipo de Insuficiência renal e trombose diagnosticados na internação dos pacientes estão demonstrados no gráfico 3.

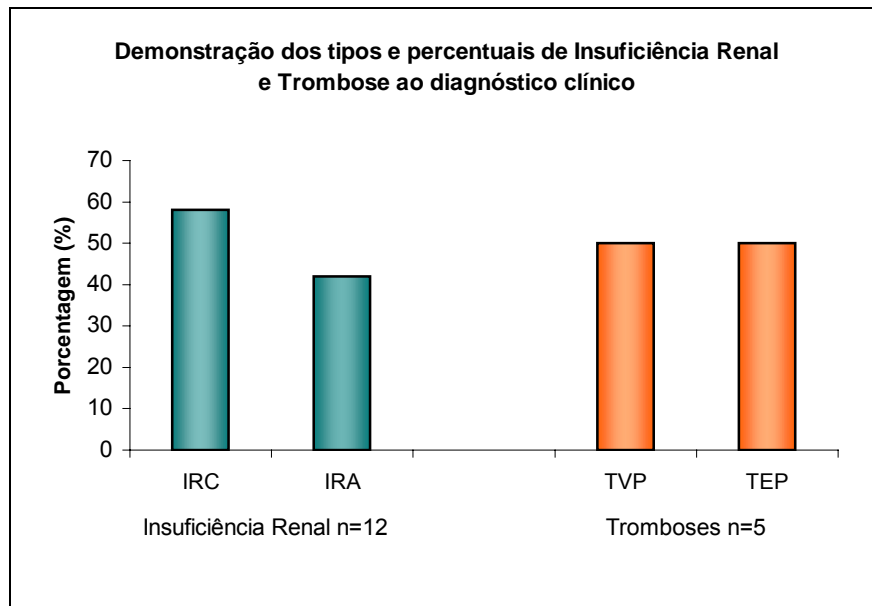


Gráfico 3 – Demonstração dos tipos de Insuficiência renal e tromboembolismos diagnosticados como doença de base nos pacientes estudados. IRC: Insuficiência renal crônica, IRA: Insuficiência renal aguda, TVP: Trombose venosa profunda, TEP: tromboembolismo pulmonar

A descrição dos pacientes quanto as variáveis: gênero, uso de heparina prévia ao tratamento atual, resultados dos testes de detecção do anticorpo anti-fator 4 plaquetário/heparina (anticorpo TIH), evento trombótico, tipo de heparina utilizado, genotipagem da Fc γ RIIa, percentual de alteração da contagem plaquetária e tipo de saída hospitalar, estão demonstradas na tabela 4.

Tabela 4. Descrição dos pacientes estudados

Variável	Categoria	Frequência	Percentual (%)
Gênero	Masculino	162	58,3
	Feminino	116	41,7
Heparina prévia	Sim	137	49,3
	Não	63	22,7
	Não sabe	78	28,1
ID-PaGIA teste	Negativo	258	92,8
	Positivo	20	7,2
Asserachrom® HPIA teste	Negativo	223	80,2
	Positivo	55	19,8
Testes	Negativo	211	75,9
	Pelo menos um positivo	67	24,1
Trombose	Sim	40	14,4
	Não	238	85,6
Tipo de heparina	HNF	53	19,1
	HBPM	100	36,0
	HNF-HBPM*	125	45,0
Genotipagem	HH	40	14,4
	HR	106	38,1
	RR	52	18,7
	Sem genotipagem	80	28,8
Redução da contagem plaquetária	< 30%	124	44,6
	>= 30% e < 50%	80	28,8
	>= 50%	74	26,6
Tipo de saída	Não óbito	138	49,6
	Óbito	140	50,4
Total		278	100

* Refere-se à utilização dos dois tipos de heparina HNF - HBPM, independente da ordem.

4.2 Gênero dos pacientes

Em relação ao gênero dos pacientes estudados observou-se que as mulheres apresentaram mais trombocitopenia, comparada aos homens; porém, esta diferença estatística não é significativa ($p=0,159$). Em relação à trombose, as mulheres apresentaram significativamente mais eventos quando comparado aos homens ($p<0,001$). A tabela 5 demonstra os resultados destas análises.

Tabela 5. Descrição dos gêneros dos pacientes estudados, segundo trombose, resultado dos testes de detecção do anticorpo TIH, e trombocitopenia

Variável	Categoria	Gênero				Total		p
		Masculino		Feminino		n	%	
		n	%	n	%			
Trombose	Sim	11	6,8	29	25,0	40	14,4	<0,001
	Não	151	93,2	87	75,0	238	85,6	
Testes	Negativo	120	74,1	91	78,4	211	75,9	0,400
	Pelo menos um positivo	42	25,9	25	21,6	67	24,1	
Trombocitopenia	Não	124	76,5	80	69,0	204	73,4	0,159
	Sim	38	23,5	36	31,0	74	26,6	
Total		162	100	116	100	278	100	

4.3 Contagem plaquetária

A contagem plaquetária dos 278 pacientes estudados foi analisada no período anterior ao início da terapia com heparina (pré heparina), e após o início da terapia com heparina (sendo o primeiro dia da terapia = d0). Todos os pacientes tiveram a contagem plaquetária avaliada por um período mínimo de até 5 dias (D6) e no máximo até 30 dias (D29) após o início da terapia com heparina. A comparação da contagem plaquetária pré-heparina e pós-heparina, para cada paciente, foi utilizada como critério para determinar o valor percentual da alteração na contagem plaquetária. O ANEXO IV demonstra a contagem plaquetária pré e pós heparina dos pacientes estudados.

4.4 Trombocitopenia (redução maior ou igual a 50% da contagem plaquetária)

A trombocitopenia foi caracterizada como a redução maior ou igual a 50% da contagem plaquetária, em relação à contagem plaquetária pré-

heparina. O critério adotado seguiu as normas atuais das diretrizes da 7^a Conferência de Terapia Trombolítica e Antitrombótica do “ American College of Chest Physicians” (Warkentin & Greinacher, 2004).

Observou-se que, em média, os pacientes apresentaram trombocitopenia com 5,8 dias (DP=4 dias). O ANEXO V demonstra a descritiva dos pacientes estudados em relação ao gênero, idade, uso de heparina prévia, o tipo de heparina utilizado na internação atual, o percentual de redução da contagem plaquetária e o resultado dos testes de detecção do anticorpo TIH.

A tabela 6 demonstra a frequência e o percentual de trombocitopenia, segundo as variáveis: gênero, heparina prévia ao tratamento atual, resultados dos testes de detecção do anticorpo TIH, evento trombótico, e tipo de heparina utilizado.

Tabela 6. Descrição da trombocitopenia segundo as variáveis categorizadas e resultado dos testes de associação

Variável	Categoria	Trombocitopenia				Total		p
		< 50%		≥ 50%		n	%	
		n	%	n	%			
Gênero	Masculino	124	60,8	38	51,4	162	58,3	0,159
	Feminino	80	39,2	36	48,6	116	41,7	
ID-PaGIA teste	Negativo	194	95,1	64	86,5	258	92,8	0,014
	Positivo	10	4,9	10	13,5	20	7,2	
Asserachrom® HPIA teste	Negativo	162	79,4	61	82,4	223	80,2	0,576
	Positivo	42	20,6	13	17,6	55	19,8	
Testes	Negativo	155	76,0	56	75,7	211	75,9	0,958
	Pelo menos um positivo	49	24,0	18	24,3	67	24,1	
Trombose	Sim	27	13,2	13	17,6	40	14,4	0,363
	Não	177	86,8	61	82,4	238	85,6	
Tipo de heparina	HNF	38	18,6	15	20,3	53	19,1	0,042
	HBPM	82	40,2	18	24,3	100	36,0	
	HNF-HBPM*	84	41,2	41	55,4	125	45,0	
Total		204	73,4	74	26,6	278	100	
Heparina prévia	Sim	97	64,7	40	80,0	137	68,5	0,043
	Não	53	35,3	10	20,0	63	31,5	
Total		150	75,0	50	25,0	200	100	

* Refere-se à utilização dos dois tipos de heparina HNF - HBPM, independente da ordem.

A tabela 6 demonstra que a trombocitopenia está associada ao uso prévio de heparina ($p=0,043$), ao resultado positivo do teste ID-PaGIA ($p=0,014$) e também ao tipo de heparina utilizado durante a terapia do paciente, sendo que a trombocitopenia ocorreu com maior frequência nas pessoas que utilizaram ambos os tipos de heparina ($p=0,042$). Os pacientes que utilizaram heparina prévia apresentaram maior frequência de trombocitopenia ($p=0,043$).

4.4.1 Heparina prévia

Dos 278 pacientes estudados, 137 (49%) pacientes receberam heparina prévia ao tratamento atual, 63 (23%) pacientes não receberam e 78 (28%) pacientes não souberam responder se já haviam recebido. Os 137 pacientes que receberam heparina prévia foram analisados conforme o

período, o tipo de heparina e o tempo para ocorrência da trombocitopenia, segundo demonstração das tabelas 7 e 8.

Tabela 7. Descrição das medidas observadas nos pacientes que utilizaram heparina prévia.

Variável	Categoria	Frequência	Percentual (%)
Período da heparina prévia	< = 1 mês	28	20,4
	1 a 3 meses	16	11,7
	3m a 1 ano	10	7,3
	> 1 ano	83	60,6
Tipo de heparina prévia	HNF	103	75,2
	HBPM	33	24,1
	HNF-HBPM*	1	0,7
Trombocitopenia do dia 0 ao dia 15	Não	97	70,8
	Sim	40	29,2
Trombocitopenia do dia 0 ao dia 5	Não	117	85,4
	Sim	20	14,6
Total		137	100

* Refere-se à utilização dos dois tipos de heparina HNF - HBPM, independente da ordem.

Pela tabela 7 observa-se que os pacientes que receberam heparina prévia, 40 (29,2%) apresentaram trombocitopenia, e esta ocorreu entre o 0 e o 15º dia da terapia atual com heparina. Destes pacientes, 20 (50%) apresentaram a trombocitopenia entre o 0 e o 5º dia da terapia atual. A descrição dos pacientes demonstrou que a maioria recebeu heparina prévia há mais de 1 ano, comparado ao tratamento atual, e que o tipo de heparina prévia recebido foi predominantemente a HNF.

Tabela 8. Descrição dos pacientes que receberam heparina prévia e tiveram trombocitopenia entre o 0 e o 5º dia

Variável	Categoria	Frequência	Percentual (%)
Período da heparina prévia	< = 1 mês	4	20
	1 a 3 meses	2	10
	3m a 1 ano	1	5
	> 1 ano	13	65
Tipo de heparina prévia	HNF	15	75
	HBPM	5	25
ID-PaGIA teste	Negativo	18	90
	Positivo	2	10
Asserachrom® HPIA teste	Negativo	18	90
	Positivo	2	10
Testes	Negativo	17	85
	Pelo menos um positivo	3	15
Total		20	100

A tabela 8 mostra que 20 pacientes apresentaram trombocitopenia entre o 0 e o 5º dia da terapia atual; destes apenas 3 apresentaram anticorpo TIH (detectado por pelo menos um teste imunológico).

4.4.2 Tipo de heparina

Conforme demonstrado, a associação da trombocitopenia ocorreu mais frequentemente nos pacientes que utilizaram os dois tipos de heparina. Para uma melhor associação dos dados, foi realizada a análise estatística da trombocitopenia com o tipo de heparina isoladamente, como demonstra a tabela 9.

Tabela 9. Resultado do teste de associação da trombocitopenia com o tipo de heparina isolado.

Variável	Categoria	Trombocitopenia				Total		p
		Não		Sim		n	%	
		n	%	n	%			
Tipo de heparina	HNF	38	31,7	15	45,5	53	34,6	0,140
	HBPM	82	68,3	18	54,5	100	65,4	
Total		120	78,4	33	21,6	153	100	

A tabela 9 demonstra que não há associação de trombocitopenia com o tipo de heparina quando observado isoladamente ($p=0,140$) e evidencia os resultados apresentados na tabela 6, em que a trombocitopenia ocorreu mais nos pacientes que utilizaram os dois tipos de heparina.

O tipo de heparina foi analisado em comparação por junção dos grupos. A tabela 10 mostra que nos grupos HNF e HNF-HBPM a porcentagem de trombocitopenia é maior que no grupo que utilizou apenas HBPM ($p=0,015$).

Tabela 10. Trombocitopenia analisada em comparação por junção dos grupos de tipo de heparina

Variável	Categoria	Trombocitopenia				Total		p
		< 50%		≥ 50%		n	%	
		n	%	n	%			
Tipo de heparina	HNF e HNF-HBPM*	122	59,8	56	75,7	178	64,0	0,015
	HBPM	82	40,2	18	24,3	100	36,0	
Tipo de heparina	HNF	38	18,6	15	20,3	53	19,1	0,758
	HBPM e HNF-HBPM*	166	81,4	59	79,7	225	80,9	
Total		204	73,4	74	26,6	278	100	

* Refere-se à utilização dos dois tipos de heparina HNF - HBPM, independente da ordem.

Observamos também a relação do tipo de heparina com o resultado dos testes de detecção do anticorpo TIH, conforme demonstra a tabela 11.

Tabela 11. Análise do tipo de heparina em comparação aos resultados dos testes de detecção do anticorpo TIH

Teste	Resultado	Tipo de heparina						Total	p	
		HNF		HBPM		HNF-HBPM*				
		n	%	n	%	n	%			
ID-PaGIA teste	Negativo	48	90,6	93	93,0	117	93,6	258	92,8	0,770
	Positivo	5	9,4	7	7,0	8	6,4	20	7,2	
Asserachrom® HPIA teste	Negativo	38	71,7	86	86,0	99	79,2	223	80,2	0,100
	Positivo	15	28,3	14	14,0	26	20,8	55	19,8	
Testes	Pelo menos um positivo	36	67,9	80	80,0	95	76,0	211	75,9	0,251
		17	32,1	20	20,0	30	24,0	67	24,1	
Total		53	100	100	100	125	100	278	100	

* Refere-se à utilização dos dois tipos de heparina HNF - HBPM, independente da ordem.

A tabela 11 mostra que não há associação estatisticamente significativa entre o tipo de heparina e o anticorpo TIH ($p > 0,05$).

4.5 Trombocitopenia (redução maior ou igual a 30% da contagem plaquetária)

Alguns estudos ainda consideram o parâmetro de redução de 30% da contagem plaquetária (Warkentin 2006, Greinacher e col. 2005). Portanto, realizamos também uma análise dos intervalos de redução da contagem plaquetária. Dos 278 pacientes estudados, 124 (45%) apresentaram uma redução inferior a 30% da contagem plaquetária, e 154 (55%) apresentaram uma redução superior ou igual a 30% da contagem plaquetária, comparada à contagem plaquetária pré-heparina, como demonstra a tabela 12.

Tabela 12. Descrição da trombocitopenia (redução $\geq 30\%$) segundo as variáveis categorizadas e resultado dos testes de associação

Variável	Categoria	Trombocitopenia				Total		p
		< 30%		$\geq 30\%$		n	%	
		n	%	n	%			
Gênero	Masculino	83	66,9	79	51,3	162	58,3	0,009
	Feminino	41	33,1	75	48,7	116	41,7	
ID-PaGIA teste	Negativo	118	95,2	140	90,9	258	92,8	0,173
	Positivo	6	4,8	14	9,1	20	7,2	
Asserachrom® HPIA teste	Negativo	97	78,2	126	81,8	223	80,2	0,455
	Positivo	27	21,8	28	18,2	55	19,8	
Testes	Negativo	91	73,4	120	77,9	211	75,9	0,380
	Pelo menos um positivo	33	26,6	34	22,1	67	24,1	
Trombose	Sim	14	11,3	26	16,9	40	14,4	0,187
	Não	110	88,7	128	83,1	238	85,6	
Tipo de heparina	HNF	22	17,7	31	20,1	53	19,1	0,029
	HBPM	55	44,4	45	29,2	100	36,0	
	HNF-HBPM*	47	37,9	78	50,6	125	45,0	
Total		124	44,6	154	55,4	278	100	
Heparina prévia	Sim	59	65,6	78	70,9	137	68,5	0,417
	Não	31	34,4	32	29,1	63	31,5	
Total		90	45,0	110	55,0	200	100	

* Refere-se à utilização dos dois tipos de heparina HNF - HBPM, independente da ordem.

A tabela 12 demonstra um maior percentual de trombocitopenia nos pacientes do gênero feminino, e isto foi estatisticamente significativo ($p = 0,009$). Demonstra ainda a associação entre o tipo de heparina e a trombocitopenia, sugerindo maior percentual de trombocitopenia nos pacientes que utilizaram ambos os tipos de heparina ($p = 0,029$).

4.5.1 Tipos de heparina

Realizamos a análise estatística da trombocitopenia com o tipo de heparina, isoladamente, como demonstra a tabela 13.

Tabela 13. Resultado do teste de associação da trombocitopenia (redução $\geq 30\%$) com o tipo atual de heparina isolado

Variável	Categoria	Trombocitopenia				Total		p
		< 30%		$\geq 30\%$		n	%	
		n	%	n	%			
Tipo de Heparina	HNF	22	28,6	31	40,8	53	34,6	0,112
	HBPM	55	71,4	45	59,2	100	65,4	
Total		77	50,3	76	49,7	153	100,0	

A tabela 13 mostra que não há associação entre o tipo de heparina isolado e a trombocitopenia ($p = 0,112$). Porém, quando analisado o tipo de heparina em comparação por junção de grupos, observamos que nos grupos de HNF e HNF-HBPM a porcentagem de trombocitopenia foi maior que no grupo que utilizou apenas HBPM ($p=0,009$), como demonstra a tabela 14.

Tabela 14. Análise da junção de grupos de tipo de heparina em relação à trombocitopenia (redução maior igual a 30%)

Variável	Categoria	Trombocitopenia				Total		p
		< 30%		$\geq 30\%$		n	%	
		n	%	n	%			
Tipo de heparina	HNF e HNF-HBPM*	69	55,6	109	70,8	178	64,0	0,009
	HBPM	55	44,4	45	29,2	100	36,0	
Tipo de Heparina	HNF	22	17,7	31	20,1	53	19,1	0,614
	HBPM e HNF-HBPM*	102	82,3	123	79,9	225	80,9	
Total		124	44,6	154	55,4	278	100	

* Refere-se à utilização dos dois tipos de heparina HNF - HBPM, independente da ordem.

4.6 Trombose

Dos 278 pacientes estudados, 40 (14%) apresentaram algum fenômeno trombótico. Destes, 5 (12,5%) a trombose foi o motivo da internação e 35 (87,5%) apresentaram outras doenças de base e desenvolveram a trombose após a internação. O ANEXO VI descreve a

doença de base dos pacientes, presença de trombose, tipo de trombose, critérios de TIH (trombocitopenia, presença do anticorpo TIH, e trombose), e tipo de saída hospitalar.

O gráfico 4 demonstra a porcentagem e os tipos de trombose apresentados nos pacientes estudados.

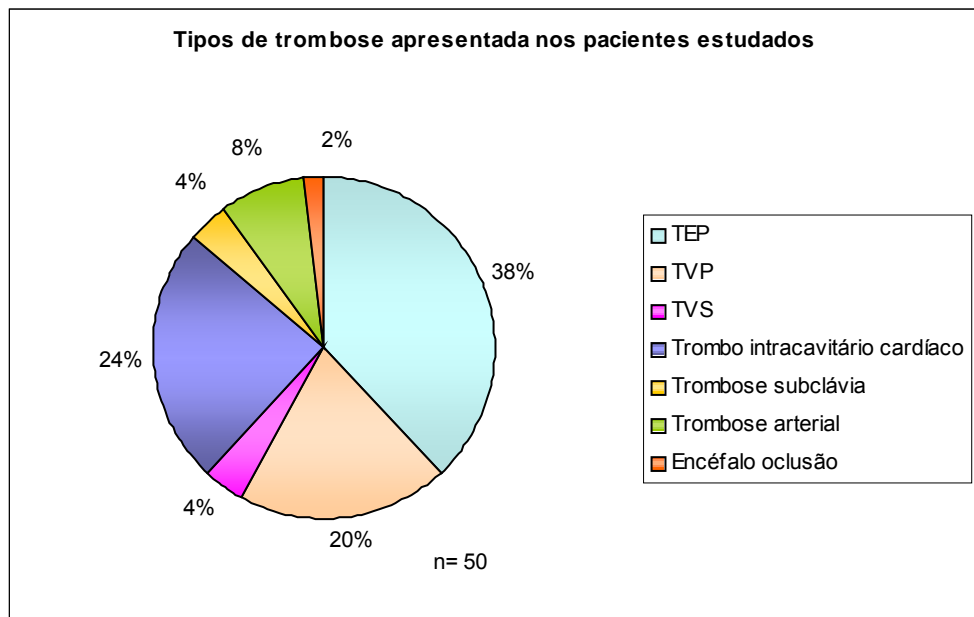


Gráfico 4 - Demonstração dos tipos de trombose apresentados nos pacientes estudados. TEP: Tromboembolismo pulmonar, TVP: Trombose venosa profunda, TVS: trombose venosa em mebro superior

A relação da trombose segundo o anticorpo TIH, está demonstrada na tabela 15.

Tabela 15. Descrição da presença de trombose segundo o resultado dos testes de detecção do anticorpo TIH

Teste	Categoria	Trombose				Total		p
		Sim		Não		n	%	
		n	%	n	%			
ID-PaGIA teste	Negativo	33	82,5	225	94,5	258	92,8	0,014*
	Positivo	7	17,5	13	5,5	20	7,2	
Asserachrom® HPIA teste	Negativo	28	70,0	195	81,9	223	80,2	0,080
	Positivo	12	30,0	43	18,1	55	19,8	
Testes	Negativo	25	62,5	186	78,2	211	75,9	0,011
	Pelo menos um positivo	15	37,5	52	21,8	67	24,1	
Total		40	14,4	238	85,6	278	100	

* Resultado do teste exato de Fisher

Observamos na tabela 15 que pacientes com o teste ID-PaGIA positivo apresentaram maior percentual de trombose ($p = 0,014$) e o mesmo ocorreu quando considerado pelo menos um teste positivo ($p = 0,011$). O resultado do teste Asserachrom®-HPIA não está associado à presença de trombose ($p = 0,080$).

A análise da presença de trombose em relação ao tipo de heparina não demonstrou associação estatisticamente significativa, como demonstra a tabela 16.

Tabela 16. Análise da presença de trombose em relação ao tipo de heparina

Tipo de Heparina	Trombose				Total		p
	Sim		Não		n	%	
	n	%	n	%			
HNF	7	13,2	46	86,8	53	19,1	0,196
HBPM	10	10,0	90	90,0	100	36,0	
HNF-HBPM*	23	18,4	102	81,6	125	45,0	
Total	40	14,4	238	85,6	278	100	

* Refere-se à utilização dos dois tipos de heparina HNF - HBPM, independente da ordem.

Foi realizada uma análise para os critérios individuais de TIH, ou seja, trombocitopenia (redução $\geq 50\%$ da contagem plaquetária) presença do anticorpo TIH e presença de trombose, como demonstra a tabela 17.

Tabela 17. Descrição dos critérios individuais de TIH (trombocitopenia, detecção do anticorpo anti-fator 4 plaquetário/heparina e trombose)

Categorias isoladas	Freqüência	%
Nenhum dos critérios	137	49,3
Só trombose	18	6,5
Só trombocitopenia	49	17,6
Só testes*	40	14,4
Trombose + trombocitopenia	7	2,5
Trombose + testes*	9	3,2
Trombocitopenia + testes*	12	4,3
Trombose + trombocitopenia + testes*	6	2,2
Total	278	100

* Refere-se ao resultado de pelo menos um teste de detecção do anticorpo TIH positivo

A tabela 17 mostra que a maioria dos pacientes não apresentou nenhum dos critérios individuais de TIH (50%) e apenas 2,2% dos pacientes apresentaram os três critérios.

4.7 Genotipagem da $Fc\gamma RIIa$ (H/R¹³¹) de receptores plaquetários

Os resultados apresentados foram obtidos com a técnica da PCR, seguida de digestão com a enzima de restrição alelo específica *BstU I* e análise dos polimorfismos dos fragmentos obtidos.

A figura 13 demonstra um gel de agarose 3%, onde é possível observar a presença da genotipagem heterozigota H/R, homozigota para o alelo H e homozigota para o alelo R.

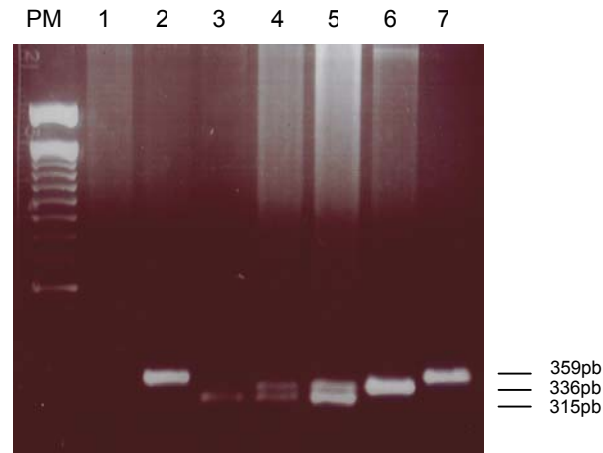


Figura 14 - Eletroforese em gel de agarose 3% dos produtos de PCR do gene $Fc\gamma RIIIa$. PM: padrão de peso molecular – 100bp, 1: água, 2 e 7: produto amplificado sem enzima de restrição, 3: homozigoto R/R, 4 e 5: heterozigoto H/R e, 6: homozigoto H/H.

Dos 278 pacientes estudados, a genotipagem da $Fc\gamma RIIIa$ foi realizada em 198 indivíduos. Dentre eles, 106 (54%) eram heterozigotos (H/R), 40 (20%) eram homozigotos para o alelo H e 52 (26%) eram homozigotos para o alelo R. A descrição da genotipagem em relação à trombocitopenia (redução maior ou igual a 50% da contagem plaquetária), o resultado dos testes imunológicos de detecção do anticorpo TIH e trombose estão demonstrados na tabela 18.

Tabela 18. Descrição da genotipagem segundo trombocitopenia (redução $\geq 50\%$ da contagem plaquetária), resultado dos testes de detecção do anticorpo TIH e trombose

Variável	Categoria	Genotipagem						Total		p
		HH		HR		RR				
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Trombocitopenia	Não	28	19,2	75	51,4	43	29,5	146	73,7	0,231
	Sim	12	23,1	31	59,6	9	17,3	52	26,3	
ID-PaGIA teste	Negativo	37	20,1	97	52,7	50	27,2	184	92,9	0,560
	Positivo	3	21,4	9	64,3	2	14,3	14	7,1	
Asserachrom® HPIA teste	Negativo	32	20,6	82	52,9	41	26,5	155	78,3	0,936
	Positivo	8	18,6	24	55,8	11	25,6	43	21,7	
Testes	Negativo	30	20,3	78	52,7	40	27,0	148	74,7	0,901
	Pelo menos um positivo	10	20,0	28	56,0	12	24,0	50	25,3	
Trombose	Sim	9	28,1	17	53,1	6	18,8	32	16,2	0,367
	Não	31	18,7	89	53,6	46	27,7	166	83,8	
Total		40	20,2	106	53,5	52	26,3	198	100	

Pela tabela 18 tem-se que a genotipagem não estava associada à trombocitopenia, ao resultado dos testes de detecção do anticorpo TIH e à trombose.

Foi realizada a análise de associação dos alelos H e R para trombocitopenia e trombose, conforme demonstra a tabela 19.

Tabela 19. Resultado dos testes de associação entre alelo e trombocitopenia e trombose

Variável	Categoria	Alelo				Total		p
		H		R				
		n	%	n	%	n	%	
Trombocitopenia	Não	131	70,4	161	76,7	292	73,7	0,159
	Sim	55	29,6	49	23,3	104	26,3	
Trombose	Sim	35	18,8	29	13,8	64	16,2	0,177
	Não	151	81,2	181	86,2	332	83,8	
Total		186	47,0	210	53,0	396	100	

Pela tabela 19, tem-se que não existe associação entre o alelo e a trombocitopenia ou a trombose ($p > 0,05$).

Observamos também se a genotipagem apresentava relação ao gênero dos pacientes, conforme demonstra a tabela 20.

Tabela 20. Genotipagem relacionada ao gênero dos pacientes

Genotipagem	Sexo				Total		p
	Masculino		Feminino		n	%	
	n	%	n	%			
HH	22	55,0	18	45,0	40	20,2	0,121
HR	67	63,2	39	36,8	106	53,5	
RR	24	46,2	28	53,8	52	26,3	
Total	113	57,1	85	42,9	198	100	

Na tabela 20 conclui-se que não houve relação do genótipo da Fc γ R11a com o gênero dos pacientes.

Observamos ainda a relação dos alelos (H e R) da Fc γ R11a com o gênero dos pacientes, conforme demonstra a tabela 21.

Tabela 21. Associação dos alelos da Fc γ R11a com o genótipo dos pacientes

Alelo	Sexo				Total		p
	Masculino		Feminino		n	%	
	n	%	n	%			
H	111	59,7	75	40,3	186	47,0	0,324
R	115	54,8	95	45,2	210	53,0	
Total	226	57,1	170	42,9	396	100	

A tabela 21 demonstra que não houve associação entre os alelos (H e R) da Fc γ R11a e o gênero dos pacientes.

4.8 Óbito

O seguimento dos pacientes estudados foi realizado através do sistema de prontuário eletrônico (si3) do Instituto do Coração. Os tipos de saída hospitalar dos pacientes foram considerados: não óbito (alta ou

transferência hospitalar) e óbito, sendo que estes não ocorreram necessariamente nas unidades (UCO ou UTI) em que os pacientes estavam internados. Dos 278 pacientes estudados, 138 (49,6%) foram não óbito, e 140 (50,4%) foram a óbito. Observamos se havia relação do óbito com a trombocitopenia, conforme demonstra a tabela 22.

Tabela 22. Descrição dos óbitos segundo redução da contagem plaquetária.

Redução	Óbito				Total		p
	Não		Sim		n	%	
	n	%	n	%			
< 30%	75	60,5	49	39,5	124	44,6	ref.
>= 30% e < 50%	33	41,3	47	58,8	80	28,8	0,008
>= 50%	30	40,5	44	59,5	74	26,6	0,007
Total	138	49,6	140	50,4	278	100	

Pela tabela 22 tem-se que os pacientes com redução da contagem plaquetária entre 30% a 50% ou maior ou igual a 50% apresentaram percentual maior de óbito quando comparados aos pacientes com redução plaquetária menor de 30% ($p = 0,008$, $p = 0,007$ respectivamente), ou seja, o óbito estava associado à trombocitopenia.

Verificamos a relação do óbito com os critérios individuais de TIH (trombocitopenia, testes de detecção do anticorpo TIH, e trombose), conforme demonstra a tabela 23.

Tabela 23. Descrição dos óbitos com os critérios individuais de TIH

Categorias isoladas	Óbito		Total
	n	%	
Nenhum dos critérios	69	50,4	137
Só trombose	9	50,0	18
Só trombocitopenia	28	57,1	49
Só testes*	15	37,5	40
Trombose + trombocitopenia	6	85,7	7
Trombose + testes*	3	33,3	9
Trombocitopenia + testes*	7	58,3	12
Trombose + trombocitopenia + testes*	3	50,0	6
Total	140	50,4	278

* Refere-se ao resultado de pelo menos um teste de detecção do anticorpo TIH positivo

O maior percentual de óbitos ocorreu na associação da trombose com a trombocitopenia (85,7%), porém o número de pessoas nessa categoria era pequeno (6), nas demais o percentual de óbitos foi quase sempre acima de 50%.

5.Discussão

Um anticoagulante torna-se pró-coagulante e, deste modo, um anti-trombótico causa trombose. Este é fundamentalmente o paradoxo da trombocitopenia induzida por heparina (TIH), uma reação adversa à droga mediada por um anticorpo pró-trombótico, sem nenhuma outra doença semelhante descrita na clínica médica. A heparina justifica-se por ser uma das drogas essenciais listadas pela Organização Mundial de Saúde (1997): possui rápida ação, monitoramento laboratorial simples e custo baixo. Apesar de beneficiar inúmeros pacientes, a heparina tem sido relatada por causar eventuais e catastróficos eventos trombóticos em alguns pacientes sob tratamento anticoagulante por 5 ou mais dias (Warkentin & Greinacher, 2001).

Há mais de 40 anos a TIH tem sido estudada e, mesmo após a identificação dos elementos fundamentais desencadeadores desta síndrome, como trombocitopenia, trombose e anticorpo heparina-dependente, muitas questões ainda persistem. Como exemplo: a discrepância entre a clínica e os diagnósticos laboratoriais; alguns indivíduos apresentarem anticorpo TIH patogênicos e outros não; a via pela qual a heparina causa trombose; a associação do evento trombótico com os diferentes estados clínicos dos pacientes e a adequada terapia para estes pacientes. No Brasil a trombocitopenia induzida por heparina – tipo II (imunologicamente mediada), além de ser freqüentemente confundida com a trombocitopenia induzida por heparina não imune (tipo – I), é muito pouco conhecida. Na nossa literatura há somente alguns relatos de casos e algumas revisões traduzidas (Souza & Elia; Longhi et al., 2001; Caiafa &

Bastos, 2002; Giffhorn et al., 2001). Devido a falta de advertência sobre TIH, a falta de diagnóstico e tratamento específicos e a incidência desconhecida dos pacientes portadores desta síndrome em nosso meio, se faz necessária a realização de estudos sobre TIH na população brasileira.

A 7ª Conferência de Terapia Trombolítica e Antitrombótica do “American College of Chest Physicians”: Diretrizes Baseadas em Evidências, (Warkentin & Greinacher, 2004) caracteriza a TIH como uma síndrome clínico-patológica, devido ao fato do diagnóstico se relacionar tanto com a clínica quanto ao diagnóstico laboratorial. A presença do anticorpo anti – fator 4 plaquetário/heparina sem a trombocitopenia ou sem qualquer outra seqüela clínica não é considerado TIH; enquanto que, o correto diagnóstico de TIH deve ser considerado quando houver formação do anticorpo anti – fator 4 plaquetário/heparina acompanhado pela redução maior ou igual a 50% da contagem plaquetária sem outra causa conhecida, ou reações sistêmicas agudas após a infusão de heparina, presença de trombose ou lesões de pele no local de infusão.

Mesmo após a divulgação das diretrizes em TIH (Warkentin & Greinacher 2004), ainda existem relatos do termo trombocitopenia, como redução entre 30% e 40% da contagem plaquetária (Warkentin et al., 2006, Greinacher et al., 2005, Pouplard et al., 1999). Sendo assim, no presente estudo foi realizada também a análise dos resultados para redução entre 30 e 50% da contagem plaquetária. Quando consideramos trombocitopenia (redução superior ou igual a 30%) o gênero apresentou relação

estatisticamente significativa, associado às mulheres, e coincidiu com os dados da literatura (Warkentin et al., 2006).

A determinação de TIH nos pacientes deste estudo exigiu seleção criteriosa, a fim de evitarmos qualquer viés em relação à inclusão de outras causas de trombocitopenia. O local do estudo escolhido, as unidades de terapia intensiva e unidade coronariana foram determinados pela probabilidade de encontrarmos neles pacientes que faziam uso prolongado de heparina. Porém, foram necessários aproximadamente 3 anos e meio para obtermos o total de 278 pacientes selecionados, pois a dificuldade dos vários critérios de exclusão, como a septicemia e a terapia com inibidores de receptores plaquetários, freqüentemente utilizados, dificultaram a seleção dos pacientes.

Encontramos a freqüência de TIH nos pacientes que receberam heparina por 5 ou mais dias igual 2,2%, considerando a associação dos fatores: trombocitopenia (caracterizada pela redução maior ou igual a 50% da contagem plaquetária), presença do anticorpo anti – fator 4 plaquetário/heparina e trombose. Este dado coincidiu com a freqüência de 1% a 5%, descrita na literatura (Warkentin & Greinacher, 2004). Porém, quando consideramos a associação de trombocitopenia com o anticorpo anti – fator 4 plaquetário/heparina (detectado por pelo menos um teste imunológico) a freqüência encontrada foi de 24%.

Warkentin & Greinacher (2003), relatam que 40% a 75% dos pacientes TIH desenvolvem trombose. Neste estudo encontramos uma freqüência semelhante, pois 37,5% dos pacientes com evento trombótico apresentaram

positividade ao teste imunológico de detecção do anticorpo anti – fator 4 plaquetário/heparina.

O tipo de heparina pode influenciar na incidência de TIH, que está mais relacionada à heparina não fracionada (HNF) do que à heparina de baixo peso molecular (HBPM) (Warkentin et al., 2006), apesar de uma meta análise publicada recentemente demonstrar que o tipo de heparina não influencia na trombocitopenia nem na presença de trombose (Morris et al., 2007). No presente estudo o tipo de heparina não apresentou associação ao anticorpo anti – fator 4 plaquetário/heparina e nem à trombose. Porém, ao analisarmos a relação entre o tipo de heparina e a trombocitopenia (tanto para a redução $\geq 50\%$ quanto para redução $\geq 30\%$ da contagem plaquetária) encontramos uma maior frequência de trombocitopenia nos pacientes que utilizaram os dois tipos de heparina. Ao compararmos os pacientes com trombocitopenia que utilizaram apenas HBPM contra os que utilizaram apenas HNF e os que utilizaram os dois tipos de heparina, encontramos uma diferença estatisticamente significativa. De fato, a HBPM parece promover uma menor incidência de trombocitopenia, como demonstrado por Oliveira et al. (2008), onde o percentual de trombocitopenia com relação à utilização dos dois tipos de heparina, ao uso apenas de HNF, e apenas HBPM é de 55.8% vs 28.3% vs 18.3% respectivamente. Os valores encontrados neste estudo mostraram a frequência de trombocitopenia com os dois tipos de heparina, com apenas a HNF, e com apenas a HBPM, e seus respectivos valores 55.4% vs 20.3% vs 24.3% .

O uso de heparina prévia está relacionado ao início rápido de TIH, devido à presença do anticorpo circulante, em até 100 dias (Warkentin & Greinacher, 2004). Neste estudo observamos que os pacientes que receberam heparina prévia ao tratamento atual apresentaram trombocitopenia (redução maior ou igual a 50% da contagem plaquetária) com maior frequência ($p=0,043$). Porém, apenas 14,6% dos pacientes apresentaram trombocitopenia entre o 0 e o 5º dia do tratamento atual de heparina e destes, somente 3 (15%) tiveram o anticorpo anti-fator 4 plaquetário/heparina detectado. A ocorrência da trombocitopenia nos pacientes que receberam heparina prévia ao tratamento atual parece não estar relacionada à presença do anticorpo anti-fator 4 plaquetário/heparina.

No estudo de Warkentin et al. (2006), o gênero dos pacientes é um fator de risco para a TIH; as mulheres apresentam maior risco para o desenvolvimento de TIH quando comparadas aos homens. Neste estudo não observamos relação estatisticamente significativa entre o gênero e a TIH, nem com a trombocitopenia, nem com a com a presença do anticorpo anti-fator 4 plaquetário/heparina. Demonstramos que a trombose ocorreu com maior frequência nas mulheres do que nos homens ($p<0,001$).

O diagnóstico laboratorial de TIH é complexo, mas deve ser considerado sempre que houver suspeita da síndrome. Infelizmente nenhum teste laboratorial é 100% específico ou sensível para o diagnóstico de TIH. O método imunológico apresenta alta sensibilidade, porém a especificidade é limitada pelo fato de detectar anticorpos anti-fator 4 plaquetário/heparina em pacientes sem TIH (Arepally, 2006). A literatura recomenda, quando

possível, a associação dos métodos imunológico e funcional, sendo que ambos apresentam suas vantagens e desvantagens (Warkentin & Greinacher, 2001; Prechel & Walenda, 2008). O método imunológico está mais relacionado à exclusão de TIH do que à confirmação de diagnóstico; os testes apresentam alto valor preditivo negativo, e moderado valor preditivo positivo (Warkentin & Greinacher, 2004).

Um estudo realizado por Eichler et al. (2001), compara o teste de imunoaglutinação (ID-PaGIA, DiaMed) com o método funcional e outros métodos imunológicos, e relata que a especificidade e sensibilidade do teste ID-PaGIA foi similar ao do método funcional. Neste estudo realizamos o diagnóstico laboratorial para detecção do anticorpo anti-fator 4 plaquetário/heparina, pelo método imunológico de imunoaglutinação (ID-PaGIA) e imunoenzimático (Asserachrom® – HPIA). De fato, o teste imunológico ID-PaGIA apresentou maior positividade na presença de trombocitopenia e trombose, auxiliou no diagnóstico de TIH e parece mesmo estar mais relacionado à detecção de anticorpos anti-fator 4 plaquetário/heparina patogênicos.

A discrepância dos resultados clínico-laboratoriais apresentada na síndrome de TIH, levou alguns pesquisadores a investigar a relação de um polimorfismo do receptor plaquetário Fc γ RIIa e sua habilidade de causar ativação plaquetária, podendo ser um fator de risco para o desenvolvimento de TIH (Warkentin & Greinacher, 2001). Não há na literatura um consenso a respeito do polimorfismo Fc γ RIIa H/R ¹³¹. Três estudos demonstram a predominância do alelo H (Burgess et al., 1995; Brandt et al., 1995;

Denomme et al., 1997); dois outros estudos não encontraram nenhuma correlação com TIH e o polimorfismo genético (Arepally et al., 1997; Bachelot-Loza, 1998) e um outro estudo realizado mostrou a predominância do alelo R nos pacientes com TIH (Carlsson et al., 1998). A avaliação da genotipagem da Fc γ RIIa, realizada nos pacientes deste estudo, demonstrou a predominância do gene heterozigoto (H/R), coincidindo com a frequência das populações caucasóides saudáveis, sem associação estatisticamente significativa ao gênero, à trombocitopenia, ao anticorpo anti-fator 4 plaquetário e à trombose.

No desenvolvimento deste estudo, a presença do óbito nos pacientes com trombocitopenia despertou nossa atenção. Apesar do óbito não ser o foco do estudo, observamos o tipo de saída hospitalar de todos os pacientes estudados, e classificamos como óbito e não óbito (os pacientes que receberam alta ou transferência hospitalar). A mortalidade estimada em TIH é de 6.9%, segundo Shuster et al., 2003. Neste estudo não foi possível realizarmos uma análise estatística associando a TIH ao óbito. Entretanto, a análise da trombocitopenia mostrou-se estatisticamente significativa ao óbito, tanto quando consideramos a redução maior ou igual a 30% e menor que 50%, como quando consideramos a redução maior ou igual à 50% da contagem plaquetária. A trombocitopenia quando associada à trombose apresentou um percentual de 85,7% de óbito. Estes dados apresentaram concordância com um recente estudo realizado (Oliveira et al., 2008) que demonstra que a trombocitopenia, além de ser freqüente nos pacientes que

utilizam heparina por um tempo prolongado (4 dias ou mais), também é um forte preditor de morte, independentemente da sua causa.

Os resultados demonstrados neste estudo trazem o conhecimento da frequência de TIH em uma população brasileira com uso de heparina, auxiliam no diagnóstico, que por sua vez deve ser realizado na ocorrência de trombocitopenia, considerando a redução maior ou igual a 50% da contagem plaquetária em relação à contagem plaquetária pré-heparina; na presença do anticorpo anti-fator 4 plaquetário/heparina e eventuais distúrbios trombóticos. O melhor teste para detectar o anticorpo anti-fator 4 plaquetário, associado à presença de trombocitopenia e à trombose, foi o teste de imunoaglutinação ID-PaGIA (DiaMed). A utilização dos dois tipos de heparina promoveu uma maior ocorrência de trombocitopenia. Porém, novos estudos precisam confirmar as relações entre os tipos de heparina, com a trombocitopenia e com a TIH.

6. Conclusões

- A frequência de trombocitopenia induzida por heparina (TIH), associada à trombocitopenia (redução maior ou igual a 50% da contagem plaquetária, em relação à contagem plaquetária pré-heparina), à presença do anticorpo anti-fator 4 plaquetário/heparina, e à trombose foi de 6 (2,2%). A frequência de trombocitopenia com a presença do anticorpo anti-fator 4 plaquetário foi de 24,3%;
- Não há diferença estatística entre o gênero, a TIH, a trombocitopenia, e com o anticorpo anti-fator 4 plaquetário/heparina. A trombose ocorre com maior frequência nas mulheres do que nos homens;
- A trombocitopenia apresenta relação ao tipo de heparina; ocorre com maior frequência nos pacientes que utilizam os dois tipos (HNF-HBPM), e com menor frequência nos que utilizam apenas HBPM;
- O genótipo da Fc γ R11a de receptores plaquetários não se correlaciona a nenhum dos dados observados: gênero, TIH, anticorpo anti – fator 4 plaquetário/heparina, trombocitopenia, e nem à trombose;
- Este estudo auxilia no diagnóstico de TIH; a presença da trombocitopenia (redução maior ou igual a 50% da contagem plaquetária, em relação à contagem plaquetária pré-heparina) é fundamental para o diagnóstico, quando associada à trombose e confirmada laboratorialmente pelo teste de detecção do anticorpo

anti-fator 4 plaquetário/heparina. O melhor teste para detectar o anticorpo anti-fator 4 plaquetário na presença de trombocitopenia e trombose foi o teste de imunoaglutinação ID-PaGIA (DiaMed);

- A utilização dos dois tipos de heparina promoveu uma maior frequência de trombocitopenia. Porém, novos estudos precisam confirmar as relações entre os tipos de heparina, com a trombocitopenia e com a TIH.

ANEXO I – Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) Aprovação
CAPPesq número 443/02 em 14/08/2002

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE
.....
 ..DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE
 CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M F
 DATA NASCIMENTO.:/...../.....
 ENDEREÇO: Nº APTO:
 BAIRRO:..... CIDADE:.....
 .CEP:..... TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Estudo da Incidência de Trombocitopenia Induzida por Heparina

PESQUISADOR: Samantha Carlos de Oliveira

CARGO/FUNÇÃO: Analista de Laboratório no banco de sangue - InCor

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 5.700

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Coração

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO RISCO MÍNIMO X RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 01 Ano

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa ;
2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais;
3. desconfortos e riscos esperados;
4. benefícios que poderão ser obtidos;
5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

Durante o seu tratamento dentro do hospital, caso o senhor (a) desenvolva uma alteração (diminuição) em um dos componentes do seu sangue (as plaquetas), o senhor (a) deverá ser submetido a um exame por intermédio da coleta de 10ml do seu sangue para ser avaliado o motivo desta alteração, e iremos incluí-lo no protocolo. Neste protocolo tentaremos descobrir o motivo pelo qual o senhor (a) desenvolveu esta alteração no sangue e determinar a frequência em que isto ocorre nos pacientes do InCor.

Será necessário apenas colher a amostra de sangue para realização do exame de sangue simples. O resultado do exame não irá alterar o tratamento clínico do senhor (a). O único inconveniente será a coleta de 10ml do seu sangue. Reforçamos que não modificaremos, em nenhum momento o seu tratamento. O senhor (a) não terá ônus (gastos), em virtude destes exames que serão realizados.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. O senhor (a) terá acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para esclarecer eventuais dúvidas.
2. O senhor (a) terá liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da sua assistência.
3. O senhor (a) terá salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. O senhor (a) terá disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dr. Cyrillo Cavalheiro Filho

Dr. Roberto Abi Rached

Samantha Carlos de Oliveira

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – Banco de Sangue InCor – fone: 3069-5403/5096

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

II - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 200 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

ANEXO II - Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE). Aprovação
CAPPesq número 540/04 em 11/08/2004

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO Nº APTO:
- BAIRRO:..... CIDADE
- CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
- NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M F
- DATA NASCIMENTO.:/...../.....
- ENDEREÇO: Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE:
- CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Trombocitopenia Imunológica Induzida por Heparina: avaliação de incidência e relação com polimorfismo do gene da FcγRIIIa de receptores plaquetários.

PESQUISADOR: Samantha Carlos de Oliveira

CARGO/FUNÇÃO: Pós-graduando

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL: Nº 5.700

UNIDADE DO HCFMUSP: Disciplina de Alergia e Imunopatologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO RISCO MÍNIMO X RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 4 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

2. justificativa e os objetivos da pesquisa ; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

O senhor (a) está recebendo como parte do seu tratamento um medicamento (anticoagulante) utilizado com a finalidade de evitar a formação de coágulo no sangue e o entupimento das artérias e veias. Alguns pacientes em uso deste medicamento podem desenvolver uma alteração (uma diminuição) em um dos componentes do sangue (as plaquetas).

Neste estudo iremos determinar a freqüência que isto acontece nos pacientes e se existe uma tendência natural (uma alteração genética) para a ocorrência desta alteração no sangue, para isto convidamos o senhor (a) a participar do estudo onde será necessário a doação de 10 mL de sangue (2 tubos de 5 mL), que serão coletados no momento da coleta de rotina dos exames de laboratório que é realizado diariamente nesta unidade.

O senhor (a) não terá nenhum gasto nos exames que serão realizados para este estudo e não há benefício imediato, apenas a sua participação neste projeto.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para esclarecer eventuais dúvidas.

Em caso de dúvida ou informações sobre a pesquisa, favor entrar em contato com Samantha Carlos de Oliveira – fone: 3069-5403, Dr. Roberto Abi Rached – fone: 3069-5403/5096, Dr. Cyrillo Cavalheiro Filho – fone:3069-5403/5096

2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da sua assistência.

Caso não queira participar do estudo, terá total liberdade de desistir do estudo a qualquer momento, sem prejuízo do seu acompanhamento médico.

3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

Seus dados pessoais e resultado de exames serão guardados de forma sigilosa, respeitando a sua privacidade.

4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

Cada caso será avaliado isoladamente, quando houver algum dano à saúde decorrente do estudo. O risco da participação no estudo é mínimo.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Samantha Carlos de Oliveira

Dr. Roberto Abi Rached

Dr. Cyrillo Cavalheiro Filho

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – Banco de Sangue InCor – fone: 3069-5403/5096

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES

II - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 200 .

assinatura do sujeito da pesquisa
ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

..

CONTAGEM DE PLAQUETAS

Situação	Data	Contagem plaquetas	de	Tipo e Dose de Heparina	Observação

Início da terapia com heparina:...../...../.....

Término da terapia com heparina:...../...../.....

Algum procedimento importante realizado anteriormente?

Utilização prévia de heparina Sim () Não () Não Sabe ()

Tipo:.....

Motivo da anticoagulação:

Motivo na alteração no tipo de heparina:

Medicamento utilizado (data da coleta da amostra para Pesquisa de Anticorpo Anti-F4P/Heparina)

Transfusões realizadas: (Hemocomponente/Data da transfusão)

EXAME LABORATORIAL

Data:...../...../.....

Hb: g% Ht:%

Pró-mielócito:..... (/mm³)

Mielócito:..... (/mm³)

Bastonete:..... (/mm³)

Segmentado:..... (/mm³)

Neutrófilo:..... (/mm³)

Eosinófilo:..... (/mm³)

Basófilo:..... (/mm³)

Linfócito:..... (/mm³)

Monócito:..... (/mm³)

Data:...../...../.....

Hb: g% Ht:%

Pró-mielócito:..... (/mm³)

Mielócito:..... (/mm³)

Bastonete:..... (/mm³)

Segmentado:..... (/mm³)

Neutrófilo:..... (/mm³)

Eosinófilo:..... (/mm³)

Basófilo:..... (/mm³)

Linfócito:..... (/mm³)

Monócito:..... (/mm³)

Teste para detecção do Anticorpo Anti-Fator 4 Plaquetário/Heparina:
(Método Imunológico – PaGIA/Gel Teste DiaMed)

Positivo (.....)

Negativo (.....)

Data do exame:...../...../.....

Observação:

Óbito, motivo e data:

ANEXO IV- Descrição da contagem plaquetária (/mm³ plaquetas/L) pré e pós heparina

N°	Cont. Plaq. pré-heparina	D0	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15	D19	D22	D24	D29
1	240.000	179.000	146.000	144.000	142.000	141.000	135.000	129.000									150.000				
2	242.000		221.000	208.000	203.000	193.000	218.000	172.000	179.000	184.000	179.000	182.000	187.000	172.000	191.000	184.000					
3	154.000	165.000	176.000	160.000	194.000	204.000	249.000	283.000	317.000	361.000	302.000	378.000	408.000	460.000	488.000	514.000	475.000	512.000			
4	257.000	135.000	142.000		169.000		194.000			191.000		136.000		216.000	245.000						
5	224.000	170.000	167.000	191.000	184.000	96.000	194.000	231.000	254.000	301.000											
6	237.000		216.000	245.000		212.000	196.000	128.000	78.000	37.000	32.000	19.000	28.000		55.000						
7	161.000	204.000	143.000	131.000	116.000	107.000	118.000	92.000	103.000	90.000	102.000	105.000	110.000	135.000	142.000	161.000	161.000	160.000	170.000	194.000	210.000
8	166.000	360.000		267.000	245.000	214.000	173.000	129.000	127.000	96.000	109.000	130.000	155.000	137.000	114.000	104.000	114.000	172.000	174.000	162.000	95.000
9	190.000	157.000	144.000		169.000		174.000			191.000	209.000	220.000	177.000	181.000	156.000	165.000	175.000	199.000		165.000	199.000
10	155.000	145.000		151.000	138.000	144.000	205.000	185.000	214.000	205.000	269.000	269.000	305.000								
11	144.000	151.000	155.000	119.000		160.000	176.000	218.000				168.000					228.000	283.000		256.000	183.000
12	315.000	189.000	168.000	157.000	132.000		183.000	227.000	203.000	271.000		249.000	238.000	411.000	259.000	283.000					
13	227.000	222.000	207.000	174.000			174.000	174.000	206.000	220.000	237.000	260.000	225.000		301.000	269.000	275.000				
14	266.000		274.000		194.000	173.000	207.000	202.000	261.000	292.000			283.000		325.000					351.000	305.000
15	325.000		271.000	259.000	252.000	204.000		160.000	158.000	155.000	118.000	143.000	152.000	158.000	142.000		146.000	98.000	82.000	101.000	211.000
16	242.000	205.000	175.000	193.000	226.000	236.000	202.000		211.000		225.000		270.000			170.000			172.000	199.000	195.000
17	225.000														238.000		248.000	185.000	194.000	280.000	215.000
18	164.000	91.000	81.000	88.000	112.000	117.000	103.000	166.000	112.000		135.000	137.000	136.000	129.000	139.000	152.000	132.000	150.000	219.000		
19	168.000	176.000	149.000	133.000		81.000	71.000	77.000	75.000	67.000	96.000	104.000	100.000								
20	180.000	141.000	111.000	90.000	84.000	65.000	62.000	87.000	48.000	33.000	51.000	41.000	32.000	48.000	37.000	44.000	61.000	66.000	127.000	105.000	62.000
21	243.000		240.000	244.000	230.000	268.000	245.000	251.000	200.000	171.000	106.000	120.000	96.000	83.000	79.000	78.000	82.000	95.000	99.000	188.000	
22	322.000		283.000	364.000	325.000	199.000	150.000	170.000	145.000	172.000	184.000	224.000	202.000	212.000	167.000	215.000	234.000				
23	198.000	198.000	186.000	154.000	117.000	84.000		104.000	109.000	103.000	118.000		94.000	16.000	64.000	58.000	55.000	114.000	99.000	62.000	112.000
24	179.000							81.000	112.000	232.000		233.000	243.000	207.000	193.000	149.000	87.000				
25	240.000		225.000	211.000	169.000	205.000	186.000	201.000	178.000	218.000	192.000	148.000	202.000	222.000	234.000	214.000	219.000	190.000	241.000	262.000	137.000
26	157.000		157.000	163.000				145.000	144.000	169.000	168.000	172.000	202.000								

Continua

																				Continuação	
N°	Cont. Plaq.	D0	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15	D19	D22	D24	D29
pré-heparina																					
27	116.000	278.000		74.000	86.000	89.000	97.000	118.000	122.000	144.000	164.000	162.000	166.000	167.000	177.000	192.000	274.000				
28	196.000		197.000	171.000	173.000	184.000	184.000	198.000	237.000	277.000	340.000	376.000	302.000	304.000	375.000	357.000	346.000	223.000	260.000	289.000	337.000
29	160.000	126.000	130.000	139.000	146.000	160.000	141.000	146.000	181.000	200.000	221.000	208.000	204.000	200.000							
31	305.000		284.000		303.000	264.000	169.000	101.000	115.000	85.000	128.000	124.000	155.000	199.000	168.000	381.000	155.000	551.000	519.000	499.000	265.000
32	240.000		259.000	318.000	286.000	288.000	308.000	294.000	282.000	289.000	267.000	264.000									
33	230.000	260.000	241.000	207.000	212.000	211.000	213.000	194.000	176.000	171.000	162.000	159.000	191.000	232.000	261.000	276.000	256.000	254.000	236.000	183.000	123.000
35	264.000		275.000	293.000														246.000	119.000	188.000	99.000
36	170.000	114.000	109.000	100.000	59.000	350.00	27.000	27.000		49.000	31.000	31.000	340.00								
37	166.000		164.000	211.000	206.000	188.000	200.000	208.000	231.000	237.000	228.000		288.000	309.000	326.000		247.000				
38	240.000		215.000	216.000	220.000	189.000	190.000	186.000	179.000	164.000	140.000	135.000	166.000	164.000	207.000	180.000	154.000	199.000	384.000	409.000	448.000
39	182.000		205.000	198.000	265.000	233.000	276.000	261.000	226.000	216.000	186.000	149.000	144.000	139.000							
40	226.000	146.000	151.000	110.000	106.000	115.000	128.000	129.000	132.000	143.000	151.000	166.000	175.000	187.000		289.000	311.000				
41	179.000	151.000		205.000		156.000	132.000	103.000	93.000	93.000	185.000		230.000	225.000	257.000	240.000	249.000	196.000	213.000	242.000	93.000
42	195.000			212.000	233.000	239.000	233.000	233.000	213.000	194.000	189.000	188.000	166.000	163.000	146.000	151.000	147.000	151.000	153.000		165.000
43	313.000		185.000	141.000	118.000	110.000	119.000	129.000	127.000	130.000	149.000	178.000	149.000	150.000	141.000	186.000	163.000	173.000	171.000	193.000	172.000
44	173.000			164.000	143.000		105.000	102.000	117.000		152.000	187.000	216.000	351.000	330.000	371.000	464.000	483.000	425.000	391.000	333.000
45	227.000					244.000		279.000					145.000	253.000			210.000	190.000	208.000		275.000
46	129.000		121.000	117.000	130.000		124.000	130.000					215.000		142.000	141.000	153.000	144.000	159.000	196.000	201.000
47	110.000	183.000	135.000	167.000	159.000	162.000	171.000	158.000	132.000	144.000	147.000	135.000	179.000	127.000	122.000	178.000	153.000	106.000	38.000	92.000	100.000
48	142.000	142.000	167.000	144.000	183.000	184.000	156.000	192.000	210.000	234.000	186.000	194.000	157.000	182.000							
49	150.000	119.000	170.000	136.000	190.000	196.000	216.000		163.000	151.000	176.000	147.000	136.000	130.000	96.000	114.000		69.000			
50	100.000	83.000	93.000	119.000	118.000			137.000	118.000	127.000	133.000	121.000	169.000	166.000	175.000	195.000	156.000	89.000	860.00	98.000	133.000
51	184.000	221.000	212.000	202.000	262.000	211.000	190.000	241.000	216.000	180.000	122.000	173.000	188.000	231.000	243.000	258.000	272.000	223.000			
52	369.000	386.000	346.000	351.000	282.000	310.000	305.000	276.000	272.000	309.000		301.000	277.000	304.000	175.000	169.000	193.000	216.000	228.000		158.000
53	144.000	152.000	211.000	218.000	229.000	220.000	209.000	197.000	184.000	161.000	143.000	145.000	117.000	65.000	64.000	45.000	380.00	98.000	90.000	71.000	72.000

Continua
Continuação

N°	Cont. Plaq.	D0	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15	D19	D22	D24	D29
pré-heparina																					
54	214.000	144.000	155.000	153.000	168.000	185.000	183.000	190.000	178.000	163.000	193.000	176.000	155.000	178.000	168.000	194.000	210.000	232.000	209.000	204.000	147.000
55	155.000	158.000	122.000	130.000	150.000	153.000	161.000	170.000		151.000	149.000	129.000									
56	146.000	121.000	122.000	126.000	143.000	142.000	155.000	161.000	141.000	120.000	106.000	102.000	109.000	112.000	120.000	136.000	152.000				
57	197.000	167.000	127.000	148.000	144.000	150.000	168.000	157.000	168.000	164.000	164.000	207.000	246.000	271.000	274.000	263.000	280.000				
58	151.000	132.000	98.000	78.000	67.000	63.000	83.000	104.000	125.000	157.000	170.000	166.000	150.000	162.000	173.000		154.000	187.000	125.000	102.000	201.000
59	167.000		155.000	138.000	133.000	120.000	127.000	138.000	146.000		142.000	161.000	190.000	171.000	185.000	189.000	222.000	216.000		166.000	155.000
60	110.000	108.000	130.000		138.000	161.000		180.000	274.000	216.000	261.000	278.000	292.000	282.000	301.000	307.000	322.000	293.000			
61	166.000	156.000	145.000	156.000	165.000	167.000	155.000		134.000	139.000	152.000										
62	286.000	311.000	265.000	254.000	197.000	220.000	197.000	195.000	197.000	162.000	153.000	121.000	138.000	121.000							
63	177.000	120.000	106.000	119.000	110.000	110.000	119.000	111.000	123.000	140.000	164.000	149.000	167.000	144.000	173.000						
64	122.000	103.000	128.000		131.000	151.000	144.000	182.000	146.000	100.000	88.000	670.00	74.000	71.000	74.000	93.000	75.000				
65	304.000	242.000		208.000	231.000	248.000			331.000	379.000	368.000										
66	515.000	512.000	572.000	575.000	583.000	657.000	672.000	652.000	576.000	480.000	535.000	529.000	452.000	462.000		452.000		339.000	240.000		
67	181.000	192.000	201.000	218.000	224.000	213.000	165.000	251.000	276.000	203.000	233.000	206.000	248.000	208.000	217.000	216.000	240.000	198.000	202.000		
68	191.000		192.000				209.000	198.000	208.000	227.000	246.000	251.000	268.000	259.000	250.000		243.000				
69	304.000	280.000	122.000	215.000	223.000	231.000	235.000	216.000	220.000	217.000	237.000	229.000	216.000	206.000	228.000		242.000	265.000	284.000	264.000	296.000
70	238.000		202.000		161.000		266.000	226.000	182.000	220.000	190.000	163.000	145.000	118.000	108.000	92.000	157.000				
71	170.000	157.000	163.000	156.000	179.000	159.000	117.000	100.000							117.000	100.000					
72	309.000		332.000	198.000	216.000	251.000	187.000	170.000	155.000	159.000	147.000	188.000	205.000	240.000	240.000	235.000	268.000	304.000	416.000	442.000	431.000
73	238.000		142.000			163.000		147.000	161.000	140.000	127.000	135.000	147.000	157.000	174.000	172.000	194.000	217.000			
74	193.000		191.000	165.000	174.000	169.000	187.000	184.000	197.000												
75	134.000			130.000	112.000	112.000	106.000	132.000	178.000	206.000	233.000	218.000		326.000	382.000	367.000	404.000	412.000	366.000	266.000	255.000
76	117.000	157.000	152.000	147.000		146.000	141.000	103.000	136.000	129.000	104.000	104.000	113.000	121.000			140.000	166.000	179.000	179.000	111.000
77	273.000		212.000	215.000	192.000	245.000	244.000	259.000	284.000	304.000	327.000	341.000	413.000	426.000	503.000	496.000	297.000	276.000	307.000	250.000	278.000
78	184.000	147.000	127.000	127.000	145.000	122.000	95.000	88.000	89.000	106.000	102.000	103.000	107.000	115.000	141.000	123.000	148.000	149.000			
79	151.000	172.000	167.000	152.000	174.000	165.000	213.000	214.000	225.000	284.000	303.000	265.000	232.000	269.000	257.000	279.000	285.000				

Continua

Continuação

N°	Cont. Plaq.	D0	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15	D19	D22	D24	D29
	pré-heparina																				
80	473.000		227.000	230.000	277.000	286.000	312.000			345.000	340.000										
81	229.000		208.000				214.000														
82	254.000		178.000	255.000	239.000	162.000	208.000	114.000	95.000	182.000	193.000	130.000	160.000	230.000		281.000					
83	306.000		302.000	211.000	185.000	158.000	198.000	191.000	232.000	254.000	249.000	250.000	273.000	314.000	300.000	325.000	380.000	461.000	404.000		
84	285.000		238.000	253.000		219.000	234.000	238.000	240.000			234.000		236.000	282.000	289.000	289.000	241.000	237.000	248.000	262.000
85	256.000	210.000	185.000	192.000	147.000	246.000	264.000	238.000	197.000	283.000	250.000	265.000	211.000		237.000	226.000	236.000	332.000	317.000	266.000	379.000
86	263.000	199.000	214.000	196.000	215.000	214.000	227.000	251.000	219.000	218.000	186.000	217.000	171.000	179.000	167.000	160.000	140.000	131.000	108.000	157.000	
87	316.000	196.000	226.000	286.000	237.000	340.000	364.000	428.000	395.000	388.000	372.000	372.000	330.000	328.000	341.000	354.000	184.000	258.000		293.000	317.000
88	224.000	212.000	210.000	180.000	191.000	195.000	168.000	187.000	205.000	202.000	197.000	182.000	225.000	262.000	360.000	277.000	291.000	300.000	345.000	303.000	254.000
89	239.000	253.000	248.000	259.000	303.000	312.000	440.000	322.000	282.000	248.000	281.000	226.000	222.000	171.000	151.000	131.000	113.000	101.000	303.000	114.000	123.000
90	235.000		235.000			181.000	208.000	237.000	245.000					312.000	316.000						
91	117.000		120.000	114.000	125.000	142.000	131.000	148.000	139.000	127.000	92.000	91.000	94.000	83.000	79.000	96.000	100.000	74.000	70.000	46.000	129.000
92	228.000	211.000	240.000	216.000	209.000	197.000	237.000	244.000													
93	296.000	327.000	313.000	302.000	288.000	276.000	239.000	255.000	223.000	216.000	185.000	162.000	144.000	148.000	119.000	142.000	268.000	390.000	420.000		
94	196.000	206.000	214.000	217.000	264.000	247.000	266.000	264.000	270.000	334.000	368.000	390.000	416.000	442.000	419.000	346.000	351.000	245.000	347.000	332.000	399.000
95	223.000			172.000	212.000	207.000	222.000	217.000	233.000	211.000				266.000		271.000	283.000	239.000	195.000		
96	186.000	180.000	192.000	216.000	234.000	182.000	182.000	255.000	239.000	245.000	186.000	267.000	238.000	198.000							
97	200.000	146.000	185.000	213.000	232.000	262.000	210.000	292.000	322.000	341.000	310.000	413.000	421.000	421.000	372.000	462.000	279.000	337.000	317.000	271.000	281.000
98	179.000		174.000	138.000	138.000	141.000	146.000	150.000	164.000	162.000	204.000	199.000	212.000	211.000	195.000	212.000	202.000	228.000	266.000		225.000
99	299.000		298.000	328.000	330.000	330.000		286.000	245.000	245.000	227.000	254.000	232.000	235.000	249.000	243.000	280.000		312.000	233.000	234.000
100	323.000		139.000	129.000		140.000	129.000	162.000	176.000	147.000	242.000	258.000	373.000	309.000	488.000	553.000	536.000	452.000	335.000	296.000	276.000
101	157.000	97.000	79.000		91.000	93.000	95.000	103.000	79.000	74.000	83.000	92.000	86.000	175.000	248.000	173.000	178.000	113.000			
102	219.000				181.000	185.000		151.000	151.000	150.000	155.000	166.000	147.000	156.000	136.000	112.000	104.000	171.000	192.000	259.000	222.000
103	144.000				162.000	138.000	163.000	138.000	146.000	135.000	146.000	135.000	191.000	124.000	130.000	133.000	117.000	132.000	130.000	147.000	108.000
104	168.000		126.000	110.000	90.000	75.000	67.000	75.000	68.000	57.000	54.000	103.000		177.000	226.000	228.000	283.000	260.000	269.000	273.000	426.000
105	216.000		246.000	252.000	280.000	189.000	131.000	93.000	104.000	108.000	162.000	200.000	170.000	164.000	143.000	161.000	161.000	130.000		122.000	65.000

Continua

																					Continuação
N°	Cont. Plaq.	D0	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15	D19	D22	D24	D29
pré-heparina																					
106	312.000		361.000	325.000	195.000	162.000	152.000	113.000	90.000	78.000	92.000	95.000	118.000	104.000	134.000	136.000	177.000	149.000	160.000	284.000	184.000
107	216.000		254.000	188.000			237.000	188.000	251.000	275.000	309.000	315.000		311.000	370.000		331.000	280.000			
108	201.000	197.000			139.000	154.000	163.000														
109	216.000				123.000	133.000	134.000	156.000	160.000	179.000	191.000	203.000		271.000	241.000	217.000	213.000	200.000	183.000	179.000	36.000
110	268.000		284.000	284.000	265.000	264.000		250.000	244.000	256.000											
111	247.000		218.000	203.000	293.000	240.000	241.000	271.000	253.000	262.000											
112	208.000								190.000		172.000	164.000	130.000	144.000	136.000	106.000	89.000	151.000			158.000
113	220.000	225.000	161.000	204.000	162.000		160.000	237.000	199.000	179.000	150.000	255.000	264.000	214.000	271.000	238.000	282.000				
114	153.000	139.000	127.000	110.000	107.000	116.000	97.000	70.000	45.000	51.000	60.000	70.000	52.000	87.000	94.000	121.000	144.000	183.000	175.000	188.000	179.000
115	211.000	205.000	165.000		134.000		116.000	103.000	125.000	65.000	144.000	133.000	177.000	98.000	206.000	193.000	238.000				
116	163.000	149.000	110.000	105.000	90.000	112.000	114.000	186.000	232.000	316.000	359.000	336.000	512.000	548.000		584.000	580.000				
117	210.000	180.000		169.000	174.000	148.000	126.000	126.000	126.000	115.000	123.000	129.000	120.000	155.000	102.000	86.000	81.000				
118	296.000		189.000	143.000	139.000	126.000	155.000	179.000	193.000	280.000	335.000	398.000	400.000	413.000	483.000	448.000	475.000				
119	207.000		206.000	163.000	134.000	144.000	136.000		101.000	114.000				219.000				363.000			
120	119.000		182.000	195.000					174.000			217.000	218.000	203.000	197.000	195.000	199.000	179.000		126.000	118.000
121	148.000		93.000	95.000	96.000	82.000	56.000	42.000	73.000	40.000	25.000	25.000		46.000	37.000	46.000	47.000				
122	157.000	170.000	153.000	119.000	121.000	108.000	103.000	102.000	79.000	87.000	104.000	102.000	105.000	113.000	136.000	110.000	116.000	118.000	135.000	127.000	
123	218.000	190.000	221.000	181.000	103.000	94.000	94.000	84.000	74.000	76.000	63.000	79.000	67.000		89.000	98.000					
124	167.000		168.000	137.000	134.000	144.000	158.000	159.000	163.000	162.000	173.000	191.000	196.000	200.000	171.000	163.000	144.000	114.000	93.000	72.000	178.000
125	251.000	199.000	194.000	153.000	187.000	192.000	282.000	261.000	270.000	236.000	238.000	197.000	182.000	222.000	200.000	185.000	215.000	181.000	184.000	187.000	
126	263.000		210.000	184.000	191.000	219.000	214.000	194.000	229.000	234.000		249.000	246.000	254.000	266.000	252.000	230.000	169.000	111.000	109.000	115.000
127	256.000		226.000	225.000	305.000	186.000	181.000	200.000	201.000	214.000	227.000	234.000	243.000	259.000	244.000	255.000	265.000	281.000	288.000	245.000	
128	169.000		149.000			178.000	180.000		202.000	190.000	231.000		210.000	221.000							
129	171.000	191.000	152.000	138.000	131.000	126.000	117.000	113.000	99.000	114.000	126.000	154.000	243.000	1680.00	204.000	225.000	204.000	346.000	342.000	305.000	
130	303.000	307.000	304.000	304.000	198.000	173.000	101.000	94.000	49.000	47.000	49.000	68.000	77.000	700.00	37.000	91.000	80.000	137.000	225.000	315.000	371.000
131	162.000	200.000	193.000	184.000	210.000	213.000	232.000	256.000	272.000	274.000	288.000	325.000	332.000	343.000	321.000	353.000	336.000		258.000		224.000

Continua

Continuação

N°	Cont. Plaq.	D0	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15	D19	D22	D24	D29
pré-heparina																					
132	129.000			140.000				165.000		150.000	182.000			201.000			171.000	166.000	167.000	142.000	102.000
133	180.000							209.000									181.000	199.000	189.000	181.000	259.000
134	239.000	150.000	147.000		159.000	147.000	151.000	114.000	123.000	134.000	139.000	121.000	173.000	124000	52.000	320.00	36.000	56.000	55.000	42.000	51.000
135	147.000	194.000	137.000	84.000	87.000	134.000	159.000	183.000	234.000	285.000	139.000	279.000	293.000	312.000	346.000	344.000		367.000			382.000
136	174.000		205.000					184.000	177.000	168.000	167.000	177.000	159.000	192.000	184.000	174.000	178.000	214.000	264.000		327.000
137	205.000		262.000	231.000	258.000	236.000	226.000	228.000		225.000	283.000	278.000		314.000	342.000	370.000	353.000	352.000	372.000	328.000	190.000
138	135.000					100.000	101.000	96.000	94.000	107.000	107.000	97.000	123.000	137.000	141.000	171.000	195.000	160.000	121.000	102.000	
139	193.000		137.000	70.000	11.000	15.000	16.000	33.000	35.000	71.000	68.000	84.000	85.000	103.000	86.000	98.000	111.000	90.000	96.000	130.000	119.000
140	224.000	184.000	184.000	170.000		188.000	234.000			241.000			324.000					260.000	217.000	160.000	110.000
141	147.000	115.000	91.000	86.000	122.000				153.000	178.000	192.000	198.000		234.000							
142	253.000		262.000	215.000	199.000	195.000	163.000	150.000	152.000	145.000	125.000	108.000	98.000	81.000	77.000	50.000	65.000	149.000	113.000	84.000	64.000
143	128.000		124.000	105.000	109.000	114.000	142.000	163.000	181.000	222.000	240.000	277.000	294.000	353.000	347.000	297.000	302.000	240.000			
144	207.000	177.000		162.000	173.000	189.000	198.000	213.000	186.000	203.000	207.000			219.000	239.000		266.000	206.000	190.000	189.000	169.000
145	225.000		188.000	241.000			215.000		224.000	208.000				182.000		205.000		227.000	275.000	216.000	
146	170.000		152.000	126.000	104.000	96.000	88.000	101.000	148.000	180.000	177.000		255.000	235.000	231.000	235.000	230.000	159.000	121.000	117.000	117.000
147	124.000	259.000	207.000	301.000	282.000	283.000	219.000	211.000	192.000	173.000		155.000	126.000	116.000	95.000	109.000	91.000	96.000	138.000	170.000	
148	254.000		215.000		235.000	206.000	239.000	205.000	195.000	204.000	217.000	182.000	149.000	148.000	167.000	173.000	201.000	218000	164.000		
149	259.000	285.000	287.000	172.000	153.000	104.000	90.000	100.000	157.000	105.000	105.000	103.000	141.000	128.000	131.000	136.000	64.000	15.000	11.000		
150	205.000			212.000		229.000	200.000	212.000	211.000	220.000	213.000		193.000	189.000	186.000			197.000		249.000	194.000
151	136.000			140.000	135.000	132.000	104.000	75.000	71.000	84.000	108.000	113.000	134.000	129.000	135.000	126.000	91.000	66.000	62.000	63.000	71.000
152	254.000	220.000	197.000	178.000	184.000	190.000	178.000	225.000	227.000	167.000	233.000	229.000	237.000	221.000	236.000	225.000	245.000	332.000	348.000	304.000	
153	210.000		228.000	215.000	228.000	247.000				214.000	219.000		179.000	177.000	181.000	194.000	194.000	255.000	234.000	224.000	
154	242.000		264.000	316.000	302.000	253.000	255.000	335.000	359.000	392.000	382.000	338.000	337.000	375.000	381.000	494.000	570.000			526.000	422.000
155	193.000		173.000		195.000	229.000	174.000	171.000	171.000	163.000	123.000	120.000	103.000	112.000	133.000	159.000	302.000	296.000	248.000		
156	144.000			149.000	152.000	166.000	174.000	211.000	202.000	203.000	208.000	236.000	253.000	280.000		318.000	338.000	354.000			
157	175.000		168.000	166.000	178.000	225.000	201.000	175.000	167.000	157.000	151.000	189.000	208.000	211.000	205.000	200.000	194.000	148.000	154.000	115.000	

Continua

																					Continuação
N°	Cont. Plaq.	D0	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15	D19	D22	D24	D29
pré-heparina																					
158	259.000		224.000	188.000	161.000	152.000	165.000	173.000	224.000	253.000	280.000	327.000	324.000	298.000	289.000	288.000	290.000	280.000	271.000	270.000	251.000
159	209.000		160.000	168.000	173.000		179.000	158.000	171.000	186.000	221.000	227.000	254.000	264.000	311.000	325.000	395.000	354.000	284.000	319.000	321.000
160	251.000		176.000	153.000	169.000	181.000	208.000	203.000	244.000	253.000	245.000	236.000	237.000	252.000	200.000	199.000	221.000	260.000	295.000	346.000	221.000
161	336.000			216.000	198.000	196.000	204.000	220.000	239.000	258.000	245.000	302.000	289.000	318.000	344.000	364.000	259.000	388.000			
162	162.000	123.000	121.000	114.000	89.000	88.000	96.000	87.000	113.000	119.000	135.000	157.000	171.000	167.000	165.000	174.000	175.000	195.000	155.000	112.000	50.000
163	172.000		148.000	166.000	184.000	198.000	225.000	220.000	242.000	217.000	243.000	248.000	262.000	313.000	389.000	422.000	377.000	442.000	451.000	311.000	
164	266.000		216.000	267.000	219.000	195.000	213.000	207.000	233.000	203.000	183.000	206.000	191.000	203.000	212.000	249.000	241.000	296.000		252.000	215.000
165	202.000	198.000	172.000	165.000	188.000	151.000	150.000	160.000	139.000	152.000											
166	146.000	179.000				152.000	153.000	154.000	149.000	178.000	183.000	178.000	183.000	179.000	202.000	192.000	179.000	250.000	215.000	242.000	179.000
167	404.000				370.000										451.000	398.000	407.000	453.000	390.000	324.000	451.000
168	258.000	246.000	273.000	215.000	212.000	195.000	201.000		263.000	308.000	348.000	293.000	312.000	350.000	421.000	446.000	454.000	457.000	393.000	353.000	359.000
169	222.000	239.000	178.000	171.000	197.000	188.000	173.000	164.000	116.000	105.000	96.000	82.000	75.000	76.000	93.000	79.000	760.000	53.000	48.000	68.000	113.000
170	254.000	419.000			406.000	399.000	396.000	267.000	388.000	357.000	324.000	283.000	258.000	258.000	223.000	186.000	177.000	135.000	144.000		
171	198.000		193.000	173.000	162.000	194.000	210.000	202.000	201.000	212.000	203.000	220.000									
172	147.000		146.000	139.000	156.000	148.000	133.000	153.000	162.000	153.000	146.000	153.000	151.000	156.000	147.000	162.000	146.000	158.000	149.000	144.000	140.000
173	131.000		114.000	112.000	115.000		96.000	110.000	112.000	109.000	122.000	127.000	157.000	150.000	163.000	177.000	205.000	239.000	238.000	259.000	163.000
174	257.000	255.000	233.000	163.000	192.000	178.000	180.000	160.000	176.000	202.000	197.000	209.000	194.000	193.000	186.000	221.000	246.000	230.000	215.000	168.000	193.000
175	241.000		224.000	182.000	138.000	166.000	121.000	148.000	142.000	136.000	120.000	106.000	109.000	113.000	118.000	145.000	130.000	115.000		42.000	
176	162.000		148.000	129.000	133.000	130.000	138.000	154.000	206.000	256.000	285.000	301.000	296.000	292.000	273.000	301.000	340.000	277.000	202.000		
177	150.000	131.000			143.000	132.000	63.000	154.000	142.000	144.000	145.000	152.000	150.000	164.000	162.000	169.000		169.000	162.000	140.000	130.000
178	180.000	207.000	157.000	164.000	176.000	157.000	182.000	198.000	218.000	206.000	196.000	214.000	232.000								
179	245.000		252.000	186.000	164.000	146.000	156.000	195.000	190.000	237.000		227.000	197.000				258.000	391.000	242.000	265.000	260.000
180	218.000	238.000	222.000	206.000	209.000	184.000	163.000	173.000	171.000	177.000	207.000	207.000	214.000	205.000	232.000	242.000	248.000	215.000	221.000	221.000	
181	208.000	193.000	176.000	190.000	193.000	171.000	142.000	194.000	246.000	254.000	302.000	382.000	316.000	322.000	330.000	352.000	279.000	295.000	288.000	139.000	113.000
182	111.000	120.000	110.000	99.000	111.000	102.000	109.000	94.000	102.000	88.000	92.000	106.000	108.000	112.000	114.000	112.000	104.000				
183	167.000	178.000		168.000	179.000	154.000	152.000	137.000	143.000					275.000							

Continua

																					Continuação
N°	Cont. Plaq.	D0	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15	D19	D22	D24	D29
pré-heparina																					
184	191.000	180.000	160.000	158.000	173.000	171.000	184.000	162.000	159.000	143.000	170.000	194.000	155.000	149.000	129.000	137.000	150.000	144.000	146.000	160.000	161.000
185	390.000	412.000	370.000	388.000	418.000	369.000	342.000	345.000	343.000	331.000	334.000	325.000	322.000	341.000	335.000	322.000	329.000	288.000	285.000	269.000	255.000
186	301.000	268.000	249.000	253.000	262.000	258.000	230.000	193.000	42.000	27.000	64.000	80.000	108.000	112.000	111.000	118.000	69.000	80.000	61.000	132.000	
187	268.000	278.000	281.000	281.000	274.000		313.000		305.000	334.000	350.000	364.000	284.000	394.000	419.000	364.000	356.000	333.000			
188	100.000	96.000	111.000	156.000	169.000	141.000	192.000	156.000	155.000	428.000	139.000	115.000	109.000	111.000	92.000	89.000	84.000	48.000	23.000	28.000	58.000
189	173.000	158.000	159.000	159.000	173.000	185.000	186.000	196.000	185.000	207.000	151.000	186.000	166.000	140.000	132.000	130.000	110.000	93.000	93.000	89.000	93.000
190	209.000	167.000	186.000	181.000	185.000	203.000	187.000	213.000	199.000	199.000	202.000	210.000	178.000	111.000	104.000	118.000	131.000				
191	100.000			78.000		76.000	82.000	65.000	72.000	77.000	96.000	94.000	91.000	107.000	105.000	110.000	106.000	104.000	123.000	126.000	97.000
192	254.000	212.000	208.000	226.000	155.000	88.000	174.000	183.000	168.000	166.000	180.000	197.000	258.000	216.000	259.000	303.000	289.000	149.000	86.000	66.000	85.000
194	308.000			265.000	227.000	155.000	151.000	147.000	174.000	266.000	330.000	239.000	228.000	211.000	228.000	265.000	283.000				
195	208.000		254.000		171.000	207.000	223.000	216.000	235.000	268.000			208.000	222.000	215.000	199.000	203.000	199.000	198.000	182.000	199.000
196	197.000	138.000	79.000	57.000	81.000	106.000	149.000	189.000	231.000	293.000	312.000	358.000	328.000	381.000	459.000	540.000	427.000	420.000	339.000	408.000	261.000
197	228.000		199.000	191.000											163.000		161.000	161.000	166.000	135.000	77.000
198	204.000	199.000	208.000	197.000	215.000	265.000	256.000	256.000	307.000	307.000	293.000	300.000	292.000	374.000	346.000	371.000	355.000	291.000	245.000	283.000	309.000
199	214.000	369.000	343.000	343.000	474.000	430.000	461.000		331.000	349.000	386.000	309.000	264.000	201.000	190.000	121.000	122.000	155.000	102.000	83.000	73.000
200	274.000		137.000	155.000	106.000	94.000	98.000	121.000	178.000	234.000	338.000	426.000	419.000	504.000	547.000	577.000	452.000	170.000	216.000		208.000
201	343.000	414.000	407.000	330.000	244.000	225.000	177.000	187.000	167.000	141.000	169.000	145.000	114.000	116.000	103.000	108.000	104.000	118.000	169.000	175.000	132.000
202	248.000			259.000	258.000	263.000	268.000	284.000	240.000	215.000		171.000	182.000	195.000	204.000	226.000	240.000	272.000	256.000	234.000	
203	147.000	158.000			198.000	168.000	268.000	289.000	331.000		537.000	605.000	670.000	786.000	801.000		758.000	560.000			
204	229.000		253.000	185.000	236.000	201.000	270.000	253.000	228.000	238.000	223.000	222.000	234.000	236.000	284.000	351.000	410.000	485.000	454.000	499.000	538.000
205	408.000		314.000				160.000		177.000	177.000	158.000	136.000	150.000				125.000	219.000	264.000		
206	191.000	184.000	171.000	171.000		230.000	187.000	191.000		128.000	214.000	214.000	219.000	199.000	205.000	214.000	199.000	133.000			
207	259.000	176.000	143.000	139.000	119.000	152.000	123.000	99.000	80.000	75.000	73.000	89.000	84.000	102.000							
208	207.000	189.000		190.000	189.000	184.000	186.000	217.000	245.000	263.000	297.000	285.000	232.000	283.000	273.000	294.000	303.000	302.000	268.000	177.000	
209	169.000			151.000	138.000	122.000	139.000	155.000	163.000	180.000											
210	174.000	189.000	163.000	143.000	120.000	113.000	104.000	122.000	103.000	99.000	97.000	120.000	100.000	106.000	126.000	136.000	137.000	144.000	177.000	200.000	195.000
																					Continua

																				Continuação	
N°	Cont. Plaq.	D0	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15	D19	D22	D24	D29
pré-heparina																					
211	154.000			152.000	151.000	163.000	146.000	174.000	167.000	191.000	230.000	227.000	222.000	250.000	252.000		275.000				
212	176.000	188.000				200.000			209.000					175.000	148.000		163.000	222.000	155.000	125000	134.000
213	166.000		131.000	139.000	149.000	167.000	163.000	153.000	155.000	149.000	147.000	148.000	173.000	185.000	184.000	208.000	232.000	249.000	249.000	288000	
214	249.000	207.000	169.000	179.000	194.000	168.000	135.000	106.000	91.000	71.000	82.000	108.000	132.000	129.000							
215	138.000		131.000	113.000	112.000	113.000	103.000	108.000	110.000	100.000	91.000	82.000	75.000	95.000	100.000	89.000	118.000	112.000	99.000	97000	78.000
216	183.000	268.000	226.000	210.000	177000		241.000	159.000	172.000	204.000	221.000	224.000	236.000	254.000	261.000	293.000		261.000	200.000	204000	197.000
217	268.000	213.000		134.000	143.000	170.000	191.000	219.000	242.000	261.000	267.000	316.000	336.000	359.000	364.000	353.000	344.000	257.000	301.000		378.000
218	280.000	246.000	391.000		500.000	539.000	507.000	451000	499.000	484.000	516.000	521.000	501.000	396.000	503.000	556.000	525.000	515.000	420.000	393000	235.000
219	333000	220.000	256.000	287.000	288.000	291.000	322.000	336.000	336.000	300.000	243.000	247.000	263.000	236.000	229.000	245.000	252.000	308.000			
220	391.000	262.000	251.000	248.000	227.000	209.000	177.000	225.000	267.000	241.000	259.000	276.000	309.000	327.000	347000	373.000	412.000	312.000			
221	200.000		215.000	200.000	176.000	180.000	167.000	178000	184.000	212.000	214.000	251.000	256.000	263.000	261.000	277.000	278.000	301.000			
222	179.000	138.000	119.000	134.000	106.000	104.000	96.000	128.000	130.000	152.000	178.000	172.000		235.000	217.000	250.000	249.000				
223	305.000	174.000	151.000	96.000	110.000	140.000	152.000	188.000	176.000	207.000	300.000	334.000	287.000	292.000	284.000	226.000	214.000	167.000	97.000	67000	
224	109.000									25.000	7.000	9.000			12.000		16.000	21.000			7.000
225	173.000	95.000	80.000	70.000	76.000	78.000	62.000	96.000	105.000	117.000		109.000		116.000							
226	108.000					163.000					176.000				279.000		195.000				105.000
227	150.000		162.000	193.000	178.000	171.000	135.000	241.000	205.000	214.000	199.000	205.000	209.000	220.000	213.000	184.000	196.000	215.000	228.000	218000	325.000
228	227.000	234.000	237.000	221.000	213.000	190.000	195.000	217.000	195.000	217.000	195.000	142.000	157.000	162.000	158.000	160.000					
229	252.000		157.000		157.000	161.000	207.000	253.000	318.000	341.000	453.000	514.000	461.000	483.000	518.000						
230	327.000	321.000	335.000	259.000	248.000	202.000	253.000	271.000	307.000	271.000	318.000	318.000	323.000	308.000	325.000	330.000	302.000	301.000	332.000	287000	296.000
231	295.000		293.000		246.000			260.000				333.000				429.000					
232	190.000	132.000	168.000	208.000	235.000	235.000	234.000	238.000	224.000	242.000		202.000	168.000	209.000							
233	130.000			167.000	156.000		117.000	116.000	90.000	120.000	115.000	121.000		118.000				155.000			
234	254.000	197.000	135.000	124.000	80.000	108.000	95.000	114.000	120.000	158.000	148.000	153.000	143.000	135.000	114.000	108.000	90.000	58.000	115.000		193.000
235	213.000		216.000	215.000	166.000	155.000	133.000	126.000	114.000	178.000	195.000	224.000	290.000	277.000	301.000	287.000					
236	134.000	149.000	177.000	219.000	226.000	280.000	359.000		366.000	325.000	476.000	395.000	473.000	429.000	449.000	390.000	397.000	351.000	328.000		

Continua

																				Continuação	
N°	Cont. Plaq.	D0	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15	D19	D22	D24	D29
pré-heparina																					
237	254.000	225.000	160.000	201.000	171.000	193.000	220.000	193.000	233.000	273.000	260.000	303.000			307.000	336.000	357.000	341.000	336.000	301.000	336.000
238	369.000	444.000	429.000		442.000			399.000	382.000	266.000	284.000	215.000	140.000	121.000	135.000	145.000	137.000		380.000	489.000	329.000
239	131.000		104.000	106.000	122.000	70.000	85.000	110.000	141.000	173.000	207.000			272.000	356.000		336.000				
240	213.000		195.000	195.000	143.000	159.000	175.000	184.000	205.000	145.000	137.000	143.000			188.000	209.000		258.000	315.000	250.000	217.000
241	148.000		120.000	165.000		66.000	53.000	39.000	58.000	71.000	75.000	69.000		78.000		70.000	59.000	53.000	81.000	34.000	57.000
242	199.000			183.000	195.000	171.000	199.000	183.000	219.000	188.000	206.000	202.000	256.000	244.000	242.000		164.000	181.000	214.000	244.000	
243	185.000		188.000		167.000	140.000	156.000	155.000		179.000	226.000	236.000	250.000	250.000	259.000	206.000					
244	253.000		168.000	160.000	139.000	153.000	166.000	175.000	225.000	229.000	242.000	289.000	313.000								
245	181.000	198.000	209.000	285.000	238.000	286.000	262.000	308.000	238.000	304.000	224.000	201.000	197.000	213.000	177.000	179.000	164.000	208.000	178.000	135.000	188.000
246	226.000		169.000	141.000	207.000	234.000	186.000	174.000	159.000	168.000		149.000	169.000	152.000	115.000	134.000	132.000	125.000	85.000	82.000	69.000
247	155.000	173.000		158.000	134.000	131.000	120.000	122.000	113.000	128.000	115.000	142.000					176.000		175.000	159.000	
248	151.000		149.000	146.000	122.000	113.000	96.000	111.000	95.000	100.000	102.000										
249	180000	149.000	152.000	211.000	210.000	247.000	246.000		272.000			192.000	142.000			134.000	130.000	83.000	90.000		226.000
250	188.000	241.000	168.000	199.000	163.000	195.000	150.000	162.000	160.000	186.000	170.000	170.000	101.000	111.000	90.000	81.000	69.000	92.000	163.000	190.000	205.000
251	159.000	90.000	67.000	73.000	95.000	87.000	87.000	59.000	88.000	104.000	124.000	125.000	136.000	108.000	109.000	109.000	139.000	118.000	95.000	72.000	59.000
252	103.000	60.000	87.000	72.000	72.000	75.000	74.000	84.000	81.000	88.000	84.000	79.000	68.000	106.000	99.000	105.000	108.000	101.000	96.000	93.000	
253	174.000	141.000	141.000	128.000	108.000	83.000	73.000	61.000	77.000	65.000											
254	182.000		98.000	97.000		70.000		59.000	102.000	90.000	108.000	96.000	67.000	69.000	108.000	96.000	67.000	62.000	123.000	139.000	127.000
255	183.000			78.000	88.000	126.000	164.000	160.000	182.000	230.000	239.000	215.000	231.000	227.000	242.000	327.000	327.000	326.000			
256	193000				224.000	337.000	322.000	393.000	385.000	339.000	372.000	384.000	377.000	404.000	399.000	402.000	441.000				
257	168.000					239.000	241.000		218.000	184.000	207.000	152.000	170.000	130.000	148.000	153.000	118.000	113.000	122.000	154.000	256.000
258	137000	160.000	166.000	126.000	110.000	90.000	90.000	79.000	75.000	94.000											
259	323.000	334.000	350.000	337.000	377.000	324.000	339.000														
260	318000	324.000	314.000	313.000	338.000	368.000		352.000													
261	163.000	146.000	142.000	152.000	207.000	283.000	200.000	194.000	213.000	200.000	1920.00	203.000	280.000	268.000	272.000						
262	243.000		172.000			162.000	204.000		291.000	287.000	3430.00	377.000	332.000	286.000	274.000						

Continua

Continuação

N°	Cont. Plaq.	D0	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15	D19	D22	D24	D29
pré-heparina																					
263	187.000	197.000	199.000	182.000	226.000	200.000	240.000					299.000	285.000								
264	155.000	169.000	158.000	183.000	188.000	150.000	120.000	136.000	153.000	157.000	206.000		225.000	208.000	248.000						
265	282.000			367.000	357.000	346.000	314.000				239.000	254.000	256.000	257.000	319.000						
266	228.000		185.000	162.000		130.000	124.000	137.000	136.000	116.000	127.000	178.000	235.000	260.000							
267	213.000		207.000		245.000			230.000													
268	281.000		243.000	218.000	208.000	222.000	226.000	242.000	246.000	264.000	257.000	324.000	289.000	317.000	344.000						
269	177.000		165.000			257.000	282.000	285.000	269.000	299.000											
270	269.000		22.000	214.000	229.000	246.000	244.000	246.000	227.000	231.000	207.000	208.000		225.000							
271	233.000		215.000	191.000	177.000	194.000	199.000	243.000	229.000	284.000	272.000										
272	169.000	181.000			135.000	142.000	137.000	138.000	135.000	136.000	136.000		151.000								
273	110.000	128.000	115.000	123.000	111.000	123.000	118.000	123.000	102.000	104.000	90.000	120.000	108.000	116.000	97.000						
274	243.000			211.000	240.000		256.000		275.000												
275	206.000	137.000	107.000	107.000	139.000	209.000	240.000	226.000	246.000	238.000	172.000	204.000	203.000	225.000	247.000						
276	255.000			234.000		270.000		254.000	244.000												
277	235.000		204.000	185.000	165.000	190.000	182.000		204.000	199.000	206.000										
278	472.000		437.000	378.000	339.000		304.000	303.000	309.000	376.000	304.000	326.000	249.000	245.000	236.000						
279	156.000			207.000	171.000	161.000	161.000	170.000			194.000	167.000									
280	284.000		260.000	255.000	226.000	238.000	249.000	316.000		299.000	343.000				339.000						
281	174.000	186.000	210.000	162.000	177.000	156.000	149.000	148.000	138.000	129.000	145.000	149.000	160.000	168.000	182.000	156.000		191.000			

ANEXO V - Descritiva dos pacientes estudados em relação ao gênero, idade, heparina prévia, tipo de heparina utilizado na internação atual, percentual de redução da contagem plaquetária, resultado dos testes* de detecção do anticorpo TIH

N°	Gênero	Idade	Heparina prévia	Período heparina prévia	Tipo heparina prévia	Tipo heparina atual	Redução contagem plaquetária	ID-PaGIA teste	Asserachrom®-HPIA teste
1	masculino	68	sim	> 1ano	HNF	HNF	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
2	masculino	64	sim	1 a 3 meses	HNF	HNF	<30%	Negativo	Negativo
3	feminino	90	não sabe			HBPM	<30%	Negativo	Negativo
4	masculino	72	sim	< = 1mês	HBPM	HBPM	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
5	feminino	83	não sabe			HNF-HBPM*	>=50%	Negativo	Negativo
6	feminino	74	não sabe			HNF-HBPM*	>=50%	Negativo	Negativo
7	masculino	67	sim	> 1ano	HNF	HBPM	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
8	masculino	78	não			HBPM	>=30% e <50%	Negativo	Positivo
9	masculino	71	não sabe			HBPM	<30%	Negativo	Positivo
10	masculino	73	sim	> 1ano	HNF	HNF	<30%	Negativo	Positivo
11	feminino	64	não sabe			HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Negativo
12	feminino	84	não sabe			HBPM	>=50%	Negativo	Negativo
13	feminino	84	não sabe			HBPM	<30%	Positivo	Negativo
14	masculino	44	não sabe			HNF-HBPM*	>=30% e <50%	Negativo	Positivo
15	masculino	72	sim	> 1ano	HNF	HBPM	>=50%	Negativo	Positivo
16	masculino	72	não sabe			HBPM	<30%	Negativo	Negativo
17	masculino	69	não sabe			HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Negativo
18	masculino	46	sim	< = 1mês	HBPM	HBPM	>=50%	Negativo	Negativo
19	masculino	85	não sabe			HBPM	>=50%	Negativo	Negativo
20	feminino	66	não sabe			HNF	>=50%	Positivo	Negativo
21	masculino	68	sim	> 1ano	HNF	HBPM	>=50%	Negativo	Negativo
22	masculino	76	sim	> 1ano	HNF	HBPM	>=50%	Negativo	Negativo
23	feminino	72	não sabe			HNF-HBPM*	>=50%	Positivo	Positivo
24	feminino	59	não sabe			HNF-HBPM*	>=50%	Negativo	Negativo
25	feminino	72	não sabe			HNF-HBPM*	>=30% e <50%	Negativo	Negativo

Continua

Continuação									
N°	Gênero	Idade	Heparina prévia	Período heparina prévia	Tipo heparina prévia	Tipo heparina atual	Redução contagem plaquetária	ID-PaGIA teste	Asserachrom®-HPIA teste
26	masculino	56	não sabe			HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Negativo
27	masculino	85	não sabe			HBPM	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
28	masculino	87	não sabe			HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Negativo
29	masculino	68	não sabe			HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Negativo
31	feminino	49	sim	1 a 3 meses	HNF	HNF-HBPM*	>=50%	Positivo	Negativo
32	masculino	76	sim	> 1ano	HNF	HBPM	<30%	Negativo	Negativo
33	masculino	80	sim	1 a 3 meses	HNF	HBPM	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
35	masculino	74	sim	> 1ano	HNF	HBPM	<30%	Negativo	Negativo
36	masculino	81	não sabe			HNF-HBPM*	>=50%	Negativo	Negativo
37	masculino	64	não sabe			HBPM	<30%	Negativo	Positivo
38	masculino	75	não sabe			HBPM	>=30% e <50%	Positivo	Negativo
39	masculino	79	não sabe			HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Negativo
40	masculino	62	não sabe			HNF-HBPM*	>=50%	Negativo	Negativo
41	masculino	40	não			HBPM	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
42	feminino	30	não			HBPM	<30%	Negativo	Negativo
43	masculino	50	sim	1 a 3 meses	HNF	HBPM	>=50%	Negativo	Negativo
44	masculino	74	sim	> 1ano	HNF	HNF-HBPM*	>=30% e <50%	Negativo	Positivo
45	feminino	67	não sabe			HBPM	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
46	masculino	60	não			HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Negativo
47	masculino	68	não sabe			HBPM	<30%	Negativo	Negativo
48	masculino	54	não sabe			HBPM	<30%	Negativo	Positivo
49	feminino	69	sim	> 1ano	HNF	HBPM	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
50	masculino	55	não sabe			HBPM	<30%	Negativo	Negativo
51	feminino	37	não sabe			HBPM	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
52	feminino	88	não sabe			HNF-HBPM*	>=50%	Negativo	Negativo
53	masculino	70	não sabe			HNF-HBPM*	>=50%	Negativo	Negativo

Continua

									Continuação
N°	Gênero	Idade	Heparina prévia	Período heparina prévia	Tipo heparina prévia	Tipo heparina atual	Redução contagem plaquetária	ID-PaGIA teste	Asserachrom®-HPIA teste
57	feminino	43	não			HNF-HBPM*	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
58	masculino	62	sim	> 1ano	HNF	HBPM	>=50%	Negativo	Negativo
59	masculino	76	sim	> 1ano	HNF	HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Negativo
60	masculino	78	sim	1 a 3 meses	HNF	HBPM	<30%	Negativo	Negativo
61	masculino	61	sim	> 1ano	HNF	HNF	<30%	Negativo	Negativo
62	feminino	77	não			HNF-HBPM*	>=50%	Negativo	Negativo
63	feminino	70	sim	1 a 3 meses	HNF	HBPM	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
64	feminino	85	sim	1 a 3 meses	HNF	HBPM	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
65	masculino	47	não			HNF	>=30% e <50%	Negativo	Positivo
66	masculino	58	sim	3m a 1ano	HNF	HNF	<30%	Negativo	Negativo
67	masculino	81	não			HBPM	<30%	Negativo	Negativo
68	feminino	65	não sabe			HBPM	<30%	Negativo	Negativo
69	feminino	34	não sabe			HNF-HBPM*	>=50%	Negativo	Negativo
70	feminino	64	não sabe			HNF-HBPM*	>=50%	Negativo	Negativo
71	feminino	66	não sabe			HBPM	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
72	masculino	63	sim	1 a 3 meses	HNF	HBPM	>=50%	Negativo	Negativo
73	feminino	80	sim	> 1ano	HNF	HNF-HBPM*	>=30% e <50%	Negativo	Positivo
74	feminino	77	não sabe			HNF-HBPM*	<30%	Positivo	Negativo
75	feminino	83	não			HBPM	<30%	Negativo	Negativo
76	feminino	70	sim	< = 1mês	HNF/HBPM	HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Negativo
77	masculino	75	não			HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Negativo
78	masculino	73	não sabe			HNF-HBPM*	>=50%	Negativo	Negativo
79	feminino	24	sim	< = 1mês	HNF	HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Negativo
80	feminino	68	sim	> 1ano	HNF	HBPM	>=50%	Negativo	Negativo
81	masculino	44	não			HBPM	<30%	Positivo	Negativo
82	feminino	76	sim	> 1ano	HNF	HNF-HBPM*	>=50%	Negativo	Negativo

Continua

Continuação									
N°	Gênero	Idade	Heparina prévia	Período heparina prévia	Tipo heparina prévia	Tipo heparina atual	Redução contagem plaquetária	ID-PaGIA teste	Asserachrom®-HPIA teste
86	feminino	50	não sabe			HNF-HBPM*	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
87	masculino	52	sim	< = 1mês	HBPM	HBPM	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
88	masculino	73	sim	1 a 3 meses	HBPM	HBPM	<30%	Negativo	Positivo
89	feminino	76	não sabe			HNF-HBPM*	>=50%	Negativo	Negativo
90	masculino	42	sim	< = 1mês	HBPM	HNF-HBPM*	<30%	Positivo	Negativo
91	masculino	56	sim	1 a 3 meses	HNF	HBPM	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
92	masculino	48	não sabe			HNF	<30%	Negativo	Negativo
93	feminino	57	sim	> 1ano	HNF	HBPM	>=50%	Negativo	Negativo
94	feminino	90	sim	< = 1mês	HBPM	HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Negativo
95	masculino	49	não			HBPM	<30%	Negativo	Negativo
96	feminino	73	não sabe			HBPM	<30%	Negativo	Negativo
97	masculino	69	sim	< = 1mês	HNF	HBPM	<30%	Negativo	Positivo
98	feminino	65	não sabe			HBPM	<30%	Negativo	Negativo
99	feminino	66	sim	> 1ano	HNF	HBPM	<30%	Negativo	Negativo
100	feminino	80	sim	>1ano	HNF	HNF-HBPM*	>=50%	Negativo	Negativo
101	masculino	70	sim	> 1ano	HNF	HNF	>=50%	Negativo	Positivo
102	feminino	88	sim	> 1ano	HNF	HBPM	>=50%	Negativo	Negativo
103	masculino	74	sim	> 1ano	HNF	HBPM	<30%	Negativo	Negativo
104	masculino	63	sim	3m a 1ano	HBPM	HNF	>=50%	Negativo	Negativo
105	feminino	66	não			HNF-HBPM*	>=50%	Negativo	Negativo
106	masculino	73	sim	> 1ano	HNF	HBPM	>=50%	Negativo	Negativo
107	masculino	71	sim	> 1ano	HNF	HNF	<30%	Negativo	Negativo
108	feminino	63	não			HNF-HBPM*	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
109	masculino	74	não sabe			HNF-HBPM*	>=30% e <50%	Positivo	Positivo
110	masculino	77	não sabe			HBPM	<30%	Negativo	Negativo
111	masculino	64	não			HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Negativo

Continua

									Continuação
N°	Gênero	Idade	Heparina prévia	Período heparina prévia	Tipo heparina prévia	Tipo heparina atual	Redução contagem plaquetária	ID-PaGIA teste	Asserachrom®-HPIA teste
115	masculino	58	sim	> 1ano	HBPM	HBPM	>=50%	Positivo	Negativo
116	feminino	72	sim	< = 1mês	HNF	HNF-HBPM*	>=30% e <50%	Negativo	Positivo
117	feminino	58	sim	> 1ano	HNF	HNF-HBPM*	>=50%	Negativo	Negativo
118	feminino	70	sim	> 1ano	HNF	HNF-HBPM*	>=50%	Negativo	Negativo
119	feminino	69	não			HBPM	>=50%	Negativo	Negativo
120	feminino	73	não sabe			HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Negativo
121	masculino	56	sim	> 1ano	HNF	HNF-HBPM*	>=50%	Negativo	Negativo
122	feminino	82	sim	> 1ano	HNF	HNF-HBPM*	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
123	masculino	63	não sabe			HNF	>=50%	Negativo	Negativo
124	masculino	39	não sabe			HBPM	<30%	Negativo	Negativo
125	feminino	74	não sabe			HNF-HBPM*	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
126	masculino	81	não sabe			HNF-HBPM*	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
127	feminino	67	sim	> 1ano	HBPM	HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Positivo
128	feminino	87	não			HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Positivo
129	masculino	44	não			HNF-HBPM*	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
130	masculino	72	sim	> 1ano	HNF	HNF	>=50%	Positivo	Positivo
131	masculino	70	sim	> 1ano	HNF	HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Positivo
132	masculino	54	sim	> 1ano	HNF	HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Negativo
133	feminino	51	não sabe			HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Negativo
134	feminino	82	sim	> 1ano	HBPM	HNF	>=50%	Negativo	Negativo
135	masculino	75	não			HNF-HBPM*	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
136	masculino	43	não sabe			HBPM	<30%	Negativo	Negativo
137	masculino	65	sim	< = 1mês	HNF	HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Positivo
138	feminino	86	sim	> 1ano	HBPM	HNF-HBPM*	>=30% e <50%	Positivo	Positivo
139	masculino	79	não sabe			HNF-HBPM*	>=50%	Negativo	Negativo
140	masculino	52	sim	3m a 1ano	HBPM	HBPM	<30%	Positivo	Negativo

Continua

									Continuação
N°	Gênero	Idade	Heparina prévia	Período heparina prévia	Tipo heparina prévia	Tipo heparina atual	Redução contagem plaquetária	ID-PaGIA teste	Asserachrom®-HPIA teste
144	masculino	48	sim	< = 1mês	HBPM	HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Negativo
145	masculino	30	não			HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Positivo
146	feminino	71	não sabe			HNF	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
147	masculino	75	sim	< = 1mês	HNF	HNF	<30%	Negativo	Negativo
148	feminino	79	sim	> 1ano	HNF	HNF-HBPM*	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
149	feminino	83	sim	< = 1mês	HBPM	HNF-HBPM*	>=50%	Positivo	Negativo
150	feminino	83	não			HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Negativo
151	masculino	73	não			HNF-HBPM*	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
152	masculino	81	sim	1 a 3 meses	HNF	HNF	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
153	masculino	84	sim	< = 1mês	HBPM	HBPM	<30%	Negativo	Negativo
154	masculino	46	não			HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Positivo
155	masculino	87	sim	1 a 3 meses	HNF	HNF	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
156	masculino	62	sim	> 1ano	HNF	HBPM	<30%	Negativo	Negativo
157	masculino	77	não			HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Negativo
158	masculino	50	não sabe			HNF	>=30% e <50%	Positivo	Positivo
159	masculino	83	sim	> 1ano	HBPM	HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Negativo
160	feminino	73	sim	> 1ano	HNF	HNF-HBPM*	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
161	masculino	65	não			HNF-HBPM*	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
162	masculino	77	sim	> 1ano	HNF	HNF	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
163	feminino	50	não			HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Positivo
164	feminino	80	sim	>1ano	HBPM	HNF-HBPM*	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
165	masculino	20	não			HNF	>=30% e <50%	Negativo	Positivo
166	feminino	40	não			HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Negativo
167	feminino	64	sim	> 1ano	HBPM	HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Negativo
168	masculino	59	sim	3m a 1ano	HNF	HNF	<30%	Negativo	Negativo
169	masculino	78	sim	> 1ano	HBPM	HNF-HBPM*	>=50%	Negativo	Positivo

Continua

Continuação									
N°	Gênero	Idade	Heparina prévia	Período heparina prévia	Tipo heparina prévia	Tipo heparina atual	Redução contagem plaquetária	ID-PaGIA teste	Asserachrom®-HPIA teste
173	feminino	84	não sabe			HBPM	<30%	Negativo	Positivo
174	feminino	52	sim	3m a 1ano	HNF	HBPM	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
175	masculino	75	sim	> 1ano	HNF	HNF-HBPM*	>=50%	Negativo	Negativo
176	masculino	68	sim	> 1ano	HNF	HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Negativo
177	feminino	80	sim	> 1ano	HNF	HNF-HBPM*	>=50%	Negativo	Negativo
178	masculino	79	sim	> 1ano	HNF	HNF	<30%	Negativo	Negativo
179	feminino	64	sim	> 1ano	HNF	HNF-HBPM*	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
180	masculino	72	sim	> 1ano	HNF	HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Negativo
181	feminino	74	não sabe			HNF-HBPM*	>=30% e <50%	Negativo	Positivo
182	masculino	68	sim	> 1ano	HNF	HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Negativo
183	feminino	65	sim	> 1ano	HNF	HBPM	<30%	Negativo	Positivo
184	masculino	71	sim	> 1ano	HNF	HNF	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
185	feminino	69	não sabe			HNF	<30%	Negativo	Negativo
186	masculino	82	sim	> 1ano	HNF	HNF-HBPM*	>=50%	Negativo	Negativo
187	feminino	16	não			HBPM	<30%	Negativo	Positivo
188	feminino	83	sim	3m a 1ano	HNF	HNF	<30%	Negativo	Negativo
189	feminino	69	não sabe			HNF	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
190	masculino	54	não sabe			HNF	>=50%	Negativo	Positivo
191	feminino	63	sim	> 1ano	HNF	HNF-HBPM*	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
192	feminino	84	sim	1 a 3 meses	HNF	HNF-HBPM*	>=50%	Negativo	Negativo
194	feminino	64	não sabe			HNF-HBPM*	>=50%	Negativo	Positivo
195	masculino	62	sim	>1ano	HNF	HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Positivo
196	masculino	50	não			HNF-HBPM*	>=50%	Negativo	Negativo
197	masculino	76	sim	> 1ano	HNF	HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Negativo
198	masculino	72	sim	1 a 3 meses	HNF	HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Negativo
199	masculino	76	sim	< = 1mês	HNF	HNF	>=30% e <50%	Negativo	Negativo

Continua

									Continuação
N°	Gênero	Idade	Heparina prévia	Período heparina prévia	Tipo heparina prévia	Tipo heparina atual	Redução contagem plaquetária	ID-PaGIA teste	Asserachrom®-HPIA teste
203	masculino	36	sim	< = 1mês	HNF	HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Negativo
204	masculino	56	sim	> 1ano	HNF	HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Positivo
205	masculino	69	sim	< = 1mês	HNF	HNF-HBPM*	>=50%	Negativo	Negativo
206	feminino	83	não			HNF	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
207	masculino	65	não			HNF	>=50%	Negativo	Negativo
208	masculino	62	não sabe			HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Negativo
209	feminino	84	sim	> 1ano	HNF	HBPM	<30%	Negativo	Negativo
210	masculino	45	sim	> 1ano	HNF	HNF-HBPM*	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
211	masculino	67	não sabe			HBPM	<30%	Negativo	Negativo
212	feminino	55	sim	< = 1mês	HNF	HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Negativo
213	masculino	85	não sabe			HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Positivo
214	masculino	82	não			HNF	>=50%	Positivo	Positivo
215	masculino	72	sim	> 1ano	HNF	HNF-HBPM*	>=30% e <50%	Negativo	Positivo
216	feminino	75	sim	> 1ano	HNF	HNF	<30%	Negativo	Positivo
217	masculino	65	sim	> 1ano	HNF	HNF-HBPM*	>=50%	Negativo	Negativo
218	feminino	54	sim	3m a 1ano	HBPM	HBPM	<30%	Negativo	Negativo
219	feminino	47	sim	< = 1mês	HBPM	HNF	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
220	masculino	64	não sabe			HNF	>=50%	Negativo	Positivo
221	masculino	75	sim	< = 1mês	HNF	HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Negativo
222	feminino	73	não			HNF-HBPM*	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
223	feminino	70	sim	> 1ano	HNF	HNF	>=50%	Negativo	Negativo
224	feminino	46	sim	3m a 1ano	HBPM	HBPM	>=50%	Positivo	Positivo
225	masculino	78	sim	> 1ano	HNF	HNF-HBPM*	>=50%	Negativo	Positivo
226	masculino	71	não sabe			HNF	<30%	Negativo	Positivo
227	masculino	77	não			HBPM	<30%	Negativo	Negativo
228	masculino	60	não sabe			HNF	>=30% e <50%	Negativo	Negativo

Continua

Continuação									
N°	Gênero	Idade	Heparina prévia	Período heparina prévia	Tipo heparina prévia	Tipo heparina atual	Redução contagem plaquetária	ID-PaGIA teste	Asserachrom®-HPIA teste
232	feminino	66	sim	> 1ano	HNF	HBPM	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
233	masculino	75	sim	< = 1mês	HBPM	HBPM	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
234	masculino	68	sim	> 1ano	HBPM	HNF-HBPM*	>=50%	Negativo	Negativo
235	masculino	60	não sabe			HNF-HBPM*	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
236	masculino	65	sim	> 1ano	HBPM	HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Negativo
237	masculino	67	sim	< = 1mês	HBPM	HBPM	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
238	feminino	56	sim	> 1ano	HBPM	HNF-HBPM*	>=50%	Negativo	Negativo
239	feminino	64	sim	< = 1mês	HNF	HNF-HBPM*	>=30% e <50%	Negativo	Positivo
240	feminino	81	sim	> 1ano	HNF	HNF-HBPM*	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
241	masculino	61	não sabe			HNF-HBPM*	>=50%	Positivo	Positivo
242	masculino	50	não			HNF	<30%	Negativo	Positivo
243	feminino	101	sim	> 1ano	HBPM	HBPM	<30%	Negativo	Negativo
244	feminino	55	não			HNF-HBPM*	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
245	feminino	30	sim	< = 1mês	HNF	HNF	<30%	Negativo	Positivo
246	feminino	91	não sabe			HNF-HBPM*	>=30% e <50%	Negativo	Positivo
247	masculino	84	não sabe			HNF	<30%	Negativo	Negativo
248	masculino	46	não			HNF-HBPM*	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
249	masculino	77	sim	> 1ano	HNF	HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Negativo
250	feminino	54	sim	< = 1mês	HBPM	HNF	>=50%	Negativo	Negativo
251	feminino	82	não sabe			HNF	>=50%	Negativo	Negativo
252	masculino	76	sim	> 1ano	HNF	HNF	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
253	feminino	69	não			HNF	>=50%	Negativo	Negativo
254	masculino	75	sim	< = 1mês	HBPM	HNF-HBPM*	>=50%	Negativo	Negativo
255	masculino	86	sim	> 1ano	HNF	HBPM	>=50%	Negativo	Negativo
256	masculino	49	não			HBPM	<30%	Negativo	Negativo
257	feminino	63	não			HBPM	<30%	Negativo	Negativo

Continua

Continuação									
N°	Gênero	Idade	Heparina prévia	Período heparina prévia	Tipo heparina prévia	Tipo heparina atual	Redução contagem plaquetária	ID-PaGIA teste	Asserachrom®-HPIA teste
261	masculino	66	sim	> 1ano	HNF	HBPM	<30%	Negativo	Positivo
262	masculino	82	não			HBPM	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
263	masculino	53	não			HBPM	<30%	Negativo	Negativo
264	masculino	75	não			HBPM	<30%	Negativo	Negativo
265	masculino	38	sim	> 1ano	HBPM	HNF	<30%	Negativo	Positivo
266	masculino	85	não			HNF-HBPM*	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
267	masculino	86	não			HBPM	<30%	Negativo	Negativo
268	feminino	78	não			HBPM	<30%	Negativo	Negativo
269	feminino	73	não sabe			HBPM	<30%	Negativo	Negativo
270	feminino	76	não			HBPM	>=50%	Negativo	Negativo
271	masculino	83	não			HNF	<30%	Negativo	Negativo
272	masculino	53	não			HBPM	<30%	Negativo	Positivo
273	masculino	80	não			HNF	<30%	Negativo	Negativo
274	masculino	67	não			HBPM	<30%	Negativo	Negativo
275	feminino	55	não			HBPM	>=30% e <50%	Negativo	Negativo
276	masculino	65	não			HBPM	<30%	Negativo	Negativo
277	masculino	79	sim	> 1ano	HNF	HBPM	<30%	Negativo	Negativo
278	feminino	74	não			HNF-HBPM*	>=50%	Negativo	Positivo
279	masculino	80	sim	3m a 1ano	HBPM	HNF-HBPM*	<30%	Negativo	Negativo
280	feminino	56	sim	> 1ano	HNF	HBPM	<30%	Negativo	Negativo
281	feminino	76	sim	1 a 3 meses	HNF	HNF	<30%	Negativo	Negativo

* Refere-se a utilização dos dois tipos de heparina Heparina Não Fracionada-Heparina de Baixo Peso Molecular (HNF – HBPM), independente da ordem.

ANEXO VI - Descritiva dos pacientes estudados em relação a doença de base, trombose, tipo de trombose, critérios de TIH (trombocitopenia, teste positivo para detecção do anticorpo anti-fator 4 plaquetário/heparina, e trombose), e tipo de saída hospitalar. TVP: trombose venosa profunda, TVS: trombose venosa em membro superior

Nº	Gênero	Doença de base	Trombose	Tipo trombose	Crítérios de TIH	Tipo saída
1	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito
2	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito
3	feminino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito
4	masculino	DPOC	não		Nenhum critério	Óbito
5	feminino	Doenças associadas	não		Só trombocitopenia	Óbito
6	feminino	Trombose	sim	TVP	Trombose + trombocitopenia	Óbito
7	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito
8	masculino	Cardiopatia	não		Só testes**	Óbito
9	masculino	DPOC	não		Só testes**	Não óbito
10	masculino	Cardiopatia	não		Só testes**	Óbito
11	feminino	DPOC	não		Nenhum critério	Óbito
12	feminino	Cardiopatia	não		Só trombocitopenia	Não óbito
13	feminino	Cardiopatia	não		Só testes**	Óbito
14	masculino	Cardiopatia	sim	Trombo intracavitário cardíaco	Trombose + testes**	Não óbito
15	masculino	Cardiopatia	não		Trombocitopenia + testes**	Óbito
16	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito
17	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito
18	masculino	Cardiopatia	não		Só trombocitopenia	Óbito
19	masculino	Insuf. renal	não		Só trombocitopenia	Não óbito
20	feminino	Insuf. renal	não		Trombocitopenia + testes**	Óbito

Continua

							Continuação
Nº	Gênero	Doença de base	Trombose	Tipo trombose	Critérios de TIH	Tipo saída	
21	masculino	Cardiopatia	não		Só trombocitopenia	Óbito	
22	masculino	Doenças associadas	não		Só trombocitopenia	Não óbito	
23	feminino	Doenças associadas	não		Trombocitopenia + testes**	Não óbito	
24	feminino	Cardiopatia	não		Só trombocitopenia	Óbito	
25	feminino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
26	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
27	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
28	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
29	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
31	feminino	Cardiopatia	sim	TVP + amputação	Trombocitopenia + testes** + trombose	Não óbito	
32	masculino	DPOC	não		Nenhum critério	Óbito	
33	masculino	Cardiopatia	sim	Trombose arterial	Só trombose	Não óbito	
35	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
36	masculino	Cardiopatia	não		Só trombocitopenia	Óbito	
37	masculino	Cardiopatia	não		Só testes**	Não óbito	
38	masculino	Cardiopatia	não		Só testes**	Óbito	
39	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
40	masculino	Cardiopatia	não		Só trombocitopenia	Não óbito	
41	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
42	feminino	Cardiopatia	sim	TEP, TVP, TVS	Só trombose	Óbito	
43	masculino	Cardiopatia	não		Só trombocitopenia	Não óbito	
44	masculino	Cardiopatia	não		Só testes**	Óbito	

Continua

							Continuação
Nº	Gênero	Doença de base	Trombose	Tipo trombose	Critérios de TIH	Tipo Saída	
45	feminino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
46	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
47	masculino	AVCi	não		Nenhum critério	Óbito	
48	masculino	Cardiopatia	não		Só testes**	Não óbito	
49	feminino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
50	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
51	feminino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
52	feminino	Cardiopatia	não		Só trombocitopenia	Óbito	
53	masculino	Cardiopatia	não		Só trombocitopenia	Óbito	
54	feminino	AVCi	não		Nenhum critério	Não óbito	
55	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
56	feminino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
57	feminino	Cardiopatia	sim	TEP	Só trombose	Óbito	
58	masculino	Doenças associadas	não		Só trombocitopenia	Óbito	
59	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
60	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
61	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
62	feminino	Cardiopatia	sim	Trombose de subclávia	Trombose + trombocitopenia	Óbito	
63	feminino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
64	feminino	DPOC	não		Nenhum critério	Óbito	
65	masculino	Cardiopatia	não		Só testes**	Não óbito	
66	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
Continua							

							Continuação
Nº	Gênero	Doença de base	Trombose	Tipo trombose	Critérios de TIH	Tipo Saída	
67	masculino	AVCi	não		Nenhum critério	Não óbito	
68	feminino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
69	feminino	Cardiopatia	não		Só trombocitopenia	Não óbito	
70	feminino	Cardiopatia	não		Só trombocitopenia	Óbito	
71	feminino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
72	masculino	Cardiopatia	não		Só trombocitopenia	Não óbito	
73	feminino	Cardiopatia	sim	TEP	Trombose + testes**	Óbito	
74	feminino	Cardiopatia	não		Só testes**	Não óbito	
75	feminino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
76	feminino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
77	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
78	masculino	Cardiopatia	não		Só trombocitopenia	Óbito	
79	feminino	Doenças associadas	não		Nenhum critério	Óbito	
80	feminino	Cardiopatia	não		Só trombocitopenia	Não óbito	
81	masculino	Cardiopatia	não		Só testes**	Não óbito	
82	feminino	Cardiopatia	sim	TEP	Trombose + trombocitopenia	Não óbito	
83	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
84	feminino	Fibrose pulmonar	não		Só testes**	Óbito	
85	feminino	Doenças associadas	sim	Trombo intracavitário cardíaco	Só trombose	Não óbito	
86	feminino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
87	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
88	masculino	Cardiopatia	não		Só testes**	Óbito	

Continua

							Continuação
Nº	Gênero	Doença de base	Trombose	Tipo trombose	Critérios de TIH	Tipo Saída	
89	feminino	Cardiopatia	não		Só trombocitopenia	Óbito	
90	masculino	Cardiopatia	sim	TVP + TEP	Trombose + testes**	Não óbito	
91	masculino	DPOC	não		Nenhum critério	Não óbito hospitalar	
92	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
93	feminino	Cardiopatia	não		Só trombocitopenia	Óbito	
94	feminino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
95	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
96	feminino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
97	masculino	AVCi	não		Só testes**	Não óbito	
98	feminino	Cardiopatia	sim	TEP bilateral	Só trombose	Não óbito	
99	feminino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
100	feminino	Cardiopatia	não		Só trombocitopenia	Óbito	
101	masculino	Cardiopatia	não		Trombocitopenia + testes**	Óbito	
102	feminino	AVCi	não		Só trombocitopenia	Óbito	
103	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
104	masculino	Doenças associadas	não		Só trombocitopenia	Não óbito	
105	feminino	Cardiopatia	sim	TVP + TEP	Trombose + trombocitopenia	Óbito	
106	masculino	Cardiopatia	não		Só trombocitopenia	Não óbito	
107	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
108	feminino	Trombose	sim	TEP bilateral	Só trombose	Não óbito	
109	masculino	Cardiopatia	não		Só testes**	Não óbito	
110	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	

Continua

							Continuação
Nº	Gênero	Doença de base	Trombose	Tipo trombose	Critérios de TIH	Tipo saída	
111	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
112	feminino	Insuf. renal	não		Trombocitopenia + testes**	Não óbito	
113	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
114	masculino	Doenças associadas	não		Só trombocitopenia	Não óbito	
115	masculino	Cardiopatia	não		Trombocitopenia + testes**	Não óbito	
116	feminino	Cardiopatia	sim	Trombo intracavitário cardíaco	Trombose + testes**	Óbito	
117	feminino	Cardiopatia	não		Só trombocitopenia	Óbito	
118	feminino	Cardiopatia	não		Só trombocitopenia	Não óbito	
119	feminino	Cardiopatia	não		Só trombocitopenia	Não óbito	
120	feminino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
121	masculino	Doenças associadas	não		Só trombocitopenia	Óbito	
122	feminino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
123	masculino	Cardiopatia	não		Só trombocitopenia	Óbito	
124	masculino	Cardiopatas associadas	sim	Trombo intracavitário cardíaco	Só trombose	Não óbito	
125	feminino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
126	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
127	feminino	Cardiopatia	sim	Trombo intracavitário cardíaco + TEP	Trombose + testes**	Não óbito	
128	feminino	Cardiopatia	não		Só testes**	Não óbito	
129	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
130	masculino	Doenças associadas	sim	TVS e encéfalo oclusão de carótida, e trombose de veias subclávia	Trombocitopenia + testes** + trombose	Não óbito	
131	masculino	Cardiopatia	não		Só testes**	Não óbito	

Continua

							Continuação
Nº	Gênero	Doença de base	Trombose	Tipo trombose	Critérios de TIH	Tipo saída	
132	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
133	feminino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
134	feminino	Cardiopatia	sim	Trombo intracavitário cardíaco	Trombose + trombocitopenia	Óbito	
135	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
136	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
137	masculino	Cardiopatia	não		Só testes**	Óbito	
138	feminino	Cardiopatia	não		Só testes**	Óbito	
139	masculino	Cardiopatia	não		Só trombocitopenia	Não óbito	
140	masculino	Cardiopatias associadas	não		Só testes**	Não óbito	
141	feminino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
142	masculino	DPOC	não		Só trombocitopenia	Óbito	
143	masculino	Doenças associadas	não		Só testes**	Não óbito	
144	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
145	masculino	Cardiopatia	não		Só testes**	Óbito	
146	feminino	Doenças associadas	não		Nenhum critério	Não óbito	
147	masculino	DPOC	não		Nenhum critério	Óbito	
148	feminino	Doenças associadas	não		Nenhum critério	Óbito	
149	feminino	Cardiopatia	sim	TEP	Trombocitopenia + testes** + trombose	Óbito	
150	feminino	Cardiopatia	sim	TVP	Só trombose	Não óbito	
151	masculino	Doenças associadas	não		Nenhum critério	Óbito	
152	masculino	Insuf. renal	não		Nenhum critério	Óbito	
153	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	

Continua

							Continuação
Nº	Gênero	Doença de base	Trombose	Tipo trombose	Critérios de TIH	Tipo saída	
154	masculino	Trombose	sim	TVP	Trombose + testes**	Não óbito	
155	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
156	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
157	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
158	masculino	Cardiopatia	não		Só testes**	Óbito	
159	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
160	feminino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
161	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
162	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
163	feminino	Cardiopatia	sim	Trombo intracavitário cardíaco	Trombose + testes**	Não óbito	
164	feminino	Insuf. renal	não		Nenhum critério	Não óbito	
165	masculino	Cardiopatia	não		Só testes**	Óbito	
166	feminino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
167	feminino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
168	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
169	masculino	Doenças associadas	sim	Trombose Arterial	Trombocitopenia + testes** + trombose	Óbito	
170	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
171	feminino	AVCi	não		Nenhum critério	Não óbito	
172	masculino	Doenças associadas	não		Nenhum critério	Óbito	
173	feminino	Cardiopatia	não		Só testes**	Não óbito	
174	feminino	DPOC	não		Nenhum critério	Óbito	

Continua

							Continuação
Nº	Gênero	Doença de base	Trombose	Tipo trombose	Critérios de TIH	Tipo saída	
175	masculino	Cardiopatia	não		Só trombocitopenia	Óbito	
176	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
177	feminino	DPOC	não		Só trombocitopenia	Óbito	
178	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
179	feminino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
180	masculino	Doenças associadas	não		Nenhum critério	Óbito	
181	feminino	Cardiopatia	não		Só testes**	Óbito	
182	masculino	DPOC	não		Nenhum critério	Não óbito	
183	feminino	Cardiopatia	não		Só testes**	Não óbito	
184	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
185	feminino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
186	masculino	Cardiopatia	não		Só trombocitopenia	Óbito	
187	feminino	Cardiopatias associadas	não		Só testes**	Não óbito	
188	feminino	Cardiopatia	sim	Trombo intracavitário cardíaco	Só trombose	Óbito	
189	feminino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
190	masculino	Insuf. renal	não		Trombocitopenia + testes**	Óbito	
191	feminino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
192	feminino	Cardiopatia	não		Só trombocitopenia	Óbito	
194	feminino	Cardiopatia	não		Trombocitopenia + testes**	Não óbito	
195	masculino	Cardiopatia	não		Só testes**	Não óbito	
196	masculino	Cardiopatia	não		Só trombocitopenia	Não óbito	
197	masculino	DPOC	não		Nenhum critério	Óbito	

Continua

							Continuação
Nº	Gênero	Doença de base	Trombose	Tipo trombose	Critérios de TIH	Tipo saída	
198	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
199	masculino	Insuf. renal	não		Nenhum critério	Óbito	
200	feminino	Cardiopatia	não		Só trombocitopenia	Não óbito	
201	masculino	Cardiopatia	não		Só trombocitopenia	Óbito	
202	feminino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
203	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
204	masculino	Doenças associadas	não		Só testes**	Não óbito	
205	masculino	Doenças associadas	não		Só trombocitopenia	Não óbito	
206	feminino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
207	masculino	Cardiopatia	não		Só trombocitopenia	Óbito	
208	masculino	Cardiopatia	sim	Trombo intracavitário cardíaco	Só trombose	Óbito	
209	feminino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
210	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
211	masculino	Doenças associadas	não		Nenhum critério	Não óbito	
212	feminino	Insuf. renal	não		Nenhum critério	Óbito	
213	masculino	Doenças associadas	não		Só testes**	Não óbito	
214	masculino	Doenças associadas	sim	Trombo intracavitário cardíaco + Isquemia MMII e Necrose mão	Trombocitopenia + testes** + trombose	Óbito	
215	masculino	Cardiopatia	não		Só testes**	Não óbito	
216	feminino	Cardiopatia	não		Só testes**	Não óbito	
217	masculino	AVCi	não		Só trombocitopenia	Não óbito	
218	feminino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
219	feminino	Cardiopatia	sim	TVP + Trombo intracavitário cardíaco	Só trombose	Óbito	
							Continua

							Continuação
Nº	Gênero	Doença de base	Trombose	Tipo trombose	Critérios de TIH	Tipo saída	
220	masculino	Insuf. renal	não		Trombocitopenia + testes**	Óbito	
221	masculino	Insuf. renal	não		Nenhum critério	Não óbito	
222	feminino	Cardiopatias associadas	não		Nenhum critério	Óbito	
223	feminino	Insuf. renal	não		Só trombocitopenia	Não óbito	
224	feminino	Insuf. renal	sim	TEP	Trombocitopenia + testes** + trombose	Não óbito	
225	masculino	Cardiopatia	não		Trombocitopenia + testes**	Não óbito	
226	masculino	Doenças associadas	não		Só testes**	Óbito	
227	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
228	masculino	Fibrose pulmonar	não		Nenhum critério	Óbito	
229	masculino	Cardiopatia	não		Só testes**	Não óbito	
230	feminino	Cardiopatia	sim	TEP bilateral	Só trombose	Não óbito	
231	feminino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
232	feminino	AVCi	não		Nenhum critério	Não óbito	
233	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
234	masculino	Cardiopatia	não		Só trombocitopenia	Não óbito	
235	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
236	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
237	masculino	Cardiopatias associadas	não		Nenhum critério	Não óbito	
238	feminino	Trombose	sim	TEP	Trombose + trombocitopenia	Óbito	
239	feminino	Cardiopatia	sim	TVS+TVP, mamilo com sinais de isquemia	Trombose + testes**	Não óbito	
240	feminino	Doenças associadas	sim	Necrose MI e MS, e Amputação transfemural Esquerda - transfibial Esquerda	Só trombose	Óbito Continua	

							Continuação
Nº	Gênero	Doença de base	Trombose	Tipo trombose	Critérios de TIH	Tipo saída	
241	masculino	Doenças associadas	não		Trombocitopenia + testes**	Óbito	
242	masculino	Cardiopatia	não		Só testes**	Não óbito	
243	feminino	Cardiopatia	sim	TEP	Só trombose	Óbito	
244	feminino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
245	feminino	Cardiopatia	sim	TEP	Trombose + testes**	Óbito	
246	feminino	Cardiopatia	não		Só testes**	Não óbito	
247	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
248	masculino	Doenças associadas	não		Nenhum critério	Óbito	
249	masculino	Doenças associadas	não		Nenhum critério	Óbito	
250	feminino	Cardiopatias associadas	sim	TEP	Trombose + trombocitopenia	Óbito	
251	feminino	Cardiopatia	não		Só trombocitopenia	Óbito	
252	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
253	feminino	Doenças associadas	não		Só trombocitopenia	Óbito	
254	masculino	Cardiopatia	não		Só trombocitopenia	Óbito	
255	masculino	Cardiopatia	não		Só trombocitopenia	Não óbito	
256	masculino	Trombose	sim	TEP maciço, TVP extensa	Só trombose	Não óbito	
257	feminino	Doenças associadas	não		Nenhum critério	Não óbito	
258	masculino	Doenças associadas	sim	Trombo intracavitário cardíaco	Só trombose	Óbito	
259	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
260	feminino	Cardiopatia	sim	TEP	Só trombose	Não óbito	
261	masculino	Doenças associadas	não		Só testes**	Óbito	
262	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	

Continua

							Continuação
Nº	Gênero	Doença de base	Trombose	Tipo trombose	Critérios de TIH	Tipo saída	
263	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
264	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
265	masculino	Cardiopatia	não		Só testes**	Não óbito	
266	masculino	Doenças associadas	não		Nenhum critério	Não óbito	
267	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
268	feminino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
269	feminino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
270	feminino	Cardiopatia	não		Só trombocitopenia	Óbito	
271	masculino	AVCi	não		Nenhum critério	Não óbito	
272	masculino	Cardiopatia	não		Só testes**	Não óbito	
273	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
274	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
275	feminino	Cardiopatia	sim	TEP	Só trombose	Óbito	
276	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
277	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
278	feminino	Cardiopatia	não		Trombocitopenia + testes**	Óbito	
279	masculino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Óbito	
280	feminino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	
281	feminino	Cardiopatia	não		Nenhum critério	Não óbito	

Testes**= pelo menos 1 resultado positivo (ID-PaGIA e/ou Asserachrom HPIA)

8. Referências

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – VISALEGIS.
Resolução-RDC N° 129, 24 de Maio de 2004.

Agresti A. *Categorical Data Analysis*. New York. Wiley. 1990. 558p.

Arepally G., Cines D.B. Pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Autoimmunity Reviews*. 2002; 1:125-132.

Arepally G., McKenzie S.E., Jiang X-M, Poncz M., Cines D.B., FcγRIIa H/R¹³¹ polymorphism, subclass-specific IgG anti-heparin/platelet factor 4 antibodies and clinical course in patients with heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Blood*. 1997;89:370-75.

Arepally G.M., Ortel T.M. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl Journal Med*. 2006;355:809-17.

Bachelot-Loza C., Saffroy R., Lasne D., Chatellier G., Aiach M., Rendu F. Importance of the FcγRIIa-Arg/His-131 Polymorphism in Heparin-induced Thrombocytopenia Diagnosis. *Journal Thromb Haemost*. 1998;79:523-8.

Bertina R.M., Introduction: Hypercoagulable states. *Semin Hematol*. 1997;34:167-170.

Brandt J.T., Isenhardt C.E., Osborne J.M., Ahmed A., Anderson C.L. On the role of platelet FcγRIIa phenotype in heparin-induced thrombocytopenia.

Thromb Haemost. 1995;74:1564-72.

Burgess J.K., Lindeman R., Chesterman C.N., Chong B.H. Single amino acid mutation of Fc γ receptor is associated with the development of heparin-induced thrombocytopenia. *British Journal Haematology.* 1995;91:761-66.

Bussab W.O., Morettin P.A. *Estatística Básica.* 1987. 4^a ed. São Paulo: Atual. 321p.

Caiafa J.S., Bastos M. Programa de profilaxia do tromboembolismo venoso do Hospital Naval Marcílio Dias: um modelo de educação continuada. *Journal Vasc Br.* 2002;1(2):103-12.

Carlsson L.E., Santoso S., Baurichter G., Kroll H., Papenberg S., Eichler P., Westerdaal N.A.C., Kiefel V., Van de Winkel J.G.J., Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia: New Insights Into the Impact of the Fc γ R11a-R-H-131 Polymorphism. *Blood.* 1998;92(5):1526-31.

Chong B.H. Heparin induced thrombocytopenia. *Blood Rev* 2. 1988;108-114.

Chong B.H. Heparin induced thrombocytopenia. *British Journal of Haematology.* 1995;89:431-439.

Chong B.H. Heparin induced thrombocytopenia. *Journal Thrombosis and Haemostasis.* 2003;1:1471-8.

Chong B.H., Eishaber M. Pathophysiology and Laboratory Testing of Heparin Induced Thrombocytopenia. *Semin Haematology*. 1998;35(4),Suppl.5:3-8.

Copley A.L., Robb T.P. The effect of heparin in vivo on the platelet count in mice and dogs. *Am Journal Clin. Pathol*. 1942;12:563-570.

Crae K.R., Bussel J.B., Manucci P.M. Platelets: An Update on Diagnosis and Management of Thrombocytopenia Disorders. *Hematology*. 2002;282-305.

Daneschvar H.L., Daw H. Heparin induced thrombocytopenia (an overview). *Int Journal Clin Pract*. 2007,61(1):130-137.

Denomme G.A., Warkentin T.E., Horsewood P., Sheppard J-A I., Warner M.K., Kelton J.G. Activation of platelets by sera containing IgG1 heparin-dependent antibodies: an explanation for the predominance of the Fc γ R11a “low responder” (his₁₃₁) gene in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Journal Lab Clin Med*. 1997;130:278-284.

Drake T.A., Morrissey J.H., Edgington T.S. Selective cellular expression of tissue factor in human tissues: implications for disorders of hemostasis and thrombosis. *Am J Pathol*. 1989;134:1087-1097.

Eichler P., Raschke R., Lubenow. The new ID-heparin/PF4 antibody test for rapid detection of heparin-induced antibodies in comparison with functional and antigenic assays. *British Journal Haematology*. 2002;116:887-891.

Ferguson J.J., Hesham M.W., Wilson J.M. Fundamentals of coagulation and glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor. *Am Heart J.* 1998;135:35S-42S.

Francis J.L. A Critical evaluation of assays for detecting antibodies to the heparin-PF4 complex. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis.* 2004;30:359-368.

Franco R.F. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. *Medicina,* Ribeirão Preto. 2001;34:229-237.

Gerotziapas G.T., Samama M.M., Elalamy I. Heparin induced thrombocytopenia: Pathogenesis, epidemiology, diagnosis and management. *Haema* 2004;7(1):22-34.

Giffhorn H., Rampinelli A., Bonatelli Filho L., Collaço J. Trombocitopenia adquirida e cirurgia cardíaca: relato de caso. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2002; 17(2):166-170.

Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: an overview of clinical presentation, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2003;1(1):22-30.

Greinacher A., Lubenow N. Heparin Induced *Thrombocytopenia.* *Orphanet Encyclopedia.* 2003,December;1-14.

Greinacher A., Eichler P., Lietz T., Warkentin T.E. Replacement of unfractionated heparin by low molecular weight heparin for postorthopedic surgery antithrombotic prophylaxis lowers the overall risk of symptomatic thrombosis because of a lower frequency of heparin induced thrombocytopenia [letter]. *Blood*. 2005;106:2921-2922.

Hemonline – Informações na área de Hematologia e Hemoterapia.
www.hemonline.com.br/heparina.htm

Hirsh J., Raschke R. Heparin and Low Molecular Weight Heparin. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126:188S-203S.

Horne III, M.K., Hutchison K.J. Simultaneous binding of heparin and platelet factor 4 to platelets: further insights into the mechanism of heparin induced thrombocytopenia. *American Journal of Hematology*. 1998;58:24-30.

Hughes M., Hayward C.P.M., Warkentin T.E., Horsewood P., Chorneyko K.A., Kelton J.G. Morphological analysis of microparticle generation in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2000;96:188-194.

Jang Ik-K. Hursting M.J. When Heparins Promote Thrombosis – Review of Heparin Induced Thrombocytopenia. *Circulation*. 2005;May 24:2671-2683.

Jiang X.M., Arepally G., Poncz M., McKenzie S.E. Rapid detection of the

Fc γ RIIa – H/R¹³¹ ligand-binding polymorphism using an allele-specific restriction enzyme digestion (ASRED). *Journal of Immunological Methods*. 1996;(199):55-59.

Kort M., Buijsman R.C., Van Boeckel C.A.A. Synthetic heparin derivatives as new anticoagulant drugs. *Drug Discovery Today*. 2005;10(11):769-779.

Kuwano S.T., Bordin J.O., Chiba A.K., Mello A.B., Figueiredo M.S., Vieira-Filho J.P.B., Fabron Jr A. Kerbauy J. Allelic polymorphisms of human Fc γ receptor IIA and Fc γ receptor IIIB among distinct groups in Brazil. *Transfusion*. 2000;40:1388-92.

Lehrnbecher T., Foster C.B., Zhu S., Leitman S.F., Goldin L.R., Huppi K., Chanock S.J. Variant Genotypes of the Low-Affinity Fc γ Receptors in Two Control Populations and a Review of Low-Affinity Fc γ Receptor Polymorphisms in Control and Disease Populations. *Blood*. 1999;94(12):4220-32.

Leite L.A.C., Silva Jr N.M., Miranda M.S. Comparação entre a contagem de plaquetas pelos métodos manual e automatizado. *News Lab*. 2007(81):106-114.

Lindahl U., Backstrom G., Hook M. Structure of the antithrombin-binding site of heparin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1979;76:3198-3202.

Lindhoff-Last E., Nakov R., Misselwitz F., Breddin H-K., Bauersachs R. Incidence and clinical relevance of heparin-induced antibodies in patients with deep vein thrombosis treated with unfractionated or low-molecular-weight heparin. *British Journal of Haematology*. 2002;118:1137-42.

Longhi F., Laks D., Kalil N.G.N. Trombocitopenia induzida por heparina. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2001;23(2):93-99.

Miller S.A., Dykes D.D., Polesky H.F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acid Res*. 1988;(16):1215.

Ministério da Saúde – Datasus (www.datasus.gov.br), 2004.

Newman P.M., Chong B.H. Heparin induced thrombocytopenia: new evidence for the dynamic binding of purified anti-PF4-heparin antibodies to platelet and the resultant platelet activation. *Blood*. 2000;96:182-187.

Oliveira G.B.F., Crespo E.M., Becker R.C., Honeycutt E.F., Abrams C.S., Anstrom K.J., Berger P.B., Davidson-Ray L.D., Eisentein E.L., Kleiman N.S., Moliterno D.J., Moll S., Rice L., Rodgers Jo E., Steinhubl S.R., Tapson V.F., Ohman E.M., Granger C.B. Incidence and Prognostic Significance of Thrombocytopenia in Patients Treated with Prolonged Heparin Therapy. *Arch Intern Med*. 2008;168(1):94-102.

Ortel T.L. Heparin induced thrombocytopenia. *Semin Haemost.* 1998;35(4):1-2.

Papalambros E., Sigala F., Travlou A., Bastounis E., Mirilas P. P-selectin and Antibodies Against Heparin-Platelet Factor 4 in Patients with Venous or Arterial Diseases after a 7-Day Heparin Treatment. *Journal Am Coll Surg.* 2004;199:69-77.

Pappalardo F. Early heparin-induced thrombocytopenia (HIT) after cardiac surgery. *European Journal of Anesthesiology.* 2006;23:806-14.

Petitou M., Casu B., Lindahl U. 1976-1983, a critical period in the history of heparin: the discovery of the antithrombin binding site. *Biochimie.* 2003;85:83-89.

Pouplard C., Amiral J., Borg J.Y., Laporte-Simitsidis S., Delahousse B., Gruel Y. Decision analysis for use of platelet aggregation test, carbon 14-serotonin release assay, and heparin-platelet factor 4 enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Am Journal Clin Pathol.* 1999;111(5):700-6.

Pouplard C., May M.A., Iochmann S., Amiral J., Vissac A.M., Marchand M., Gruel Y. Antibodies to platelet factor 4-heparin after cardiopulmonary bypass in patients anticoagulated with unfractionated heparin or a low molecular weight heparin: clinical implications for heparin induced thrombocytopenia.

Circulation. 1999;99:2530-2536.

Prechel M., Walenga J.M. The Laboratory Diagnosis and Clinical Management of Patients with Heparin Induced Thrombocytopenia: An Update. *Semin Thromb Hemost*. 2008;34:86-96.

Raskob G.E., George J.N. Thrombotic Complications of Antithrombotic Therapy: A Paradox with Implications for Clinical Practise. *Annals of Internal Medicine*. 1997;Vol 127;N° 9;839-841.

Regnault V., de Maistre E., Carteaux J.P., *et al*. Platelet activation induced by human antibodies to interleukin-8. *Blood*. 2003;101:1419-21.

Reilly R.F. The Pathophysiology of Immune-mediated Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Seminars in Dialysis*. 2003;16(1):54-60.

Rhodes G.R., Dixon R.H., Silver D. Heparin induced thrombocytopenia with thrombotic and hemorrhagic manifestation. *Surg. Gynecol. Obstet*. 1973;136:409-416.

Rodgers G.M. Improving Laboratory Diagnosis of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Am Journal Med*. 2003;114:609-610.

Rosenberg R.D., Lam L.. Correlation between structure and function of heparin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1979;76:1218-1222.

SAM- Serviço de Administração de Materiais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). 2007.

Shab M.R., Spencer J.P. Heparin-induced Thrombocytopenia Occurring After Discontinuation of Heparin. *Journal Am Board Fam Pract.* 2003; 16:148-50.

Shuster T. A., Silliman W.R., Coats R.D., Mureebe L., Silver D. Heparin-induced thrombocytopenia: Twenty-nine years later. *Journal Vasc Surg.* 2003;38:1316-22.

Visentin G.P., Ford S.E., Scott J.P., Aster R.H. Antibodies from patients with heparin induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor 4 complexed with heparin or bound to endothelial cells. *Journal of Clinical Investigation.* 1994;93:81-88.

Walenga J.M., Jeske W.P., Prechel M.M., Bacher P., Bakhos M. Decreased Prevalence of Heparin-Induced Thrombocytopenia with Low-Molecular-Weight Heparin and Related Drugs. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis.* 2004;30(1):69-80.

Warkentin T.E. An Overview of the Heparin Induced Thrombocytopenia Syndrome. *Semin Thromb Haemost* 2004;30(3):273-283.

Warkentin T.E. Heparin Induced Thrombocytopenia: Pathogenesis and Management. *British Journal of Haematology.* 2003;121:535-555.

Warkentin T.E. Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Clinicopathologic Syndrome. *Journal Thrombosis and Haemostasis*. 1999;82(2):439-447.

Warkentin T.E. New Approaches to the Diagnosis of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Chest*. 2005;127:35S-45S.

Warkentin T.E. Platelet Count Monitoring and Laboratory Testing for Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;126:1415-23.

Warkentin T.E., Greinacher A. Heparin Induced Thrombocytopenia. 2nd ed. New York: Marcel Dekker,2001.

Warkentin T.E., Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia and Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:638-48.

Warkentin T.E., Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia: Recognition, Treatment, and Prevention. *Chest*. 2004;126:311S-337S.

Warkentin T.E., Kelton J.G. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl Journal Med*. 2001;344(17):1286-92.

Warkentin T.E., Kelton J.G. Delayed-onset heparin induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann Intern Med*. 2001;135:502-6.

Warkentin T.E., Sheppard J.I., Horsewood P., Simpson P.J., Moore J.C., Kelton J.G. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced

thrombocytopenia. *Blood*. 2000;96:1703-09.

Warkentin T.E., Sheppard J.I., Sigouin C.S., Kohlmann T., Eichler P., Greinacher A. Gender imbalance and risk factor interactions in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2006;108(1):2937-41.

Weismann R.E., Tobin R.W. Aterial embolism occurring during systemic heparin therapy. *Arch Surg*. 1958;76:219-227.

Wilcox J.N., Smith K.M., Schwartz S.M., Schwartz S.M., Gordon D. Localization of tissue factor in the normal vessel wall and in the atherosclerotic plaque. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989;86:2839-2843.