

**Universidade Federal de Minas Gerais**

**Faculdade de Farmácia**

**Daniela Rezende Garcia Junqueira**

**Sistemas de escore clínico para o diagnóstico da trombocitopenia  
induzida por heparina**

**Belo Horizonte**

**2008**

**Daniela Rezende Garcia Junqueira**

**Sistemas de escore clínico para o diagnóstico da trombocitopenia  
induzida por heparina**

**Dissertação de Mestrado apresentada ao  
Programa de Pós-graduação em Ciências  
Farmacêuticas como requisito parcial para a  
obtenção do título de Mestre em Ciências  
Farmacêuticas**

**Linha de Pesquisa: Saúde Coletiva e Assistência  
Farmacêutica**

**Orientador: Prof. Dr. Edson Perini**

**Co-orientadora: Profa. Dra. Maria das Graças  
Carvalho**

**Belo Horizonte**

**2008**

*Para Mário Demétrio*

*“Disse o sábio: reviver teu pai é fácil! Basta que você me trague um punhado de sal de uma casa que nunca perdeu um ente querido...” (trecho de uma parábola hindu).*

## Agradecimentos

Agradecer a todos os que por minha vida passaram e que de alguma forma apoiaram e incentivaram não somente esse trabalho, mas também minha formação como estudante e pesquisadora é uma tarefa bastante difícil, senão impossível. No entanto, ao fim dessa primeira caminhada, tentarei tecer aqui um pouco da minha gratidão por essas pessoas, com o perdão de algum viés de memória...

A Edson Perini, por toda sua generosidade em me auxiliar nos caminhos da ciência e da epidemiologia. Pela confiança, amizade, cuidado, atenção, e carinho dispensados ao longo desses quatro anos de orientação, convivência e trabalho em conjunto; muito obrigada por tornar esse sonho possível e por fazer parte dele.

À Maria das Graças Carvalho, pela disponibilidade carinhosa em me auxiliar na interface entre a farmacoepidemiologia e a hematologia. Pela generosidade, o incentivo, a confiança e o constante estímulo, essenciais na realização desse trabalho.

Aos mestres nos quais me inspirei e os quais dedicaram parte de seu precioso tempo a me disciplinar e apoiar. A Nivaldo Silva, quem primeiro me abriu as portas de um laboratório, quem primeiro enxergou uma cientista em mim, quem primeiro confiou e incentivou; seu estímulo e apoio acompanharam e sempre acompanharão meus passos. A Ilana Zalberg e Virgínia Pires, pela confiança, atenção, cuidado e carinho, e por todos os preciosos ensinamentos; serei sempre grata a vocês pela oportunidade. A Alfredo e Tércio Góes, pelos ensinamentos, atenção e compreensão, à Vasco Azevedo, pela experiência, à Rosa Malena e José Roberto de Faria, pela oportunidade e confiança, a Nelma Clementino, por toda carinhosa dedicação em me apoiar, a atenção e os ensinamentos.

Aos professores do Departamento de Farmácia Social, pelo carinho, a atenção, os exemplos e ensinamentos.

Aos funcionários do Departamento de Farmácia Social e do Cemed, pela convivência e gentileza em me ajudar em tantos momentos. A Maria Ângela Zanon e Geraldo Jacinto, por toda atenção e disponibilidade em resolver quaisquer dos meus chatos problemas com computadores, impressoras, editores de textos, documentos, etc.

Aos professores do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, pela acolhida. À Luci Dusse pelo carinho e gentileza.

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, por enriquecerem a minha formação. A Armando Cunha, pelos valiosos conselhos, pela disponibilidade e pela torcida. A Márcio Coelho, pela disponibilidade e incentivo em tornar mais ambicioso meu trabalho na publicação de meus estudos.

À Rachel Versiane B. Stubbert e Mônica de F. Ribeiro Ferreira, do Serviço de Patologia Clínica do Hospital Governador Israel Pinheiro, por toda atenção e apoio.

À colega e amiga Daniela Pereira Mendes, pelo estágio a mim oferecido na Rede Sentinela e tão importante para minha formação, pelo exemplo de excelência e coragem em trabalhar pelo fortalecimento da profissão farmacêutica e da farmacovigilância em nosso país, pelo constante apoio a minha pesquisa, pela amizade e carinho.

Aos estudantes que enriqueceram meu caminho e me proporcionaram novas oportunidades de aprender. Às estudantes de iniciação científica do Cemed pelo carinho, bom-humor e competência com a qual enchem nossa sala de estudos. À Thércia Guedes Viana, por abraçar com competência e dedicação todos os desafios e trabalhos propostos, por dedicar à minha pesquisa tanto comprometimento e atenção, e por dividir comigo sua calma, tranquilidade e sua amizade.

Às colegas de carreira e amigas Paula Chellini e Roberta Figueiredo, por tornarem as aulas de Bioestatísticas tão mais proveitosas (e engraçadas!). À Paulinha, pela disponibilidade em revisar alguns dos capítulos dessa dissertação.

À Maria Madalena Magnabosco, pelo carinhoso suporte emocional que me proporcionou ao longo de tantos anos. Por me ensinar que não há nada de errado em meu olhar nem em meus sonhos e caminhos.

A Harry Potter, meu cãozinho mágico, minha única e constante companhia, meu apoio nos momentos difíceis, e até de desespero, que enfrentei no início desse trabalho. Nenhuma palavra humana seria capaz de expressar meu amor e gratidão por ele; mas nos basta a empatia.

Aos amigos que caminharam e sonharam comigo. À Joana, por compartilhar comigo tantos anos de busca por perguntas e por nós mesmas, e por sentir e acreditar de forma tão intensa quanto eu. À Mariana e Élisson, pela compreensão, pela intuição, pela amizade (dupla!), pelo carinho e cuidado. À Lucas Galeno, pelas cervejas, vinhos e whiskies (rs!); enfim, pela companhia e amizade de sempre. À Michelle, pela amizade ‘complexa’, por viver e celebrar a diferença, e por ser essa amiga tão alegre e divertida.

À Silvinha por me ajudar a respirar com tanto carinho e tanta música. À Débora, pela amizade sem limites, pela lucidez dos conselhos, pela simples e confortável certeza da sua existência. Sem vocês nada disso poderia ser.

A César, pelo amor e incentivo, pelas idéias e conselhos, pela alegria em sempre comemorar as minhas vitórias. Agradeço também por revisar alguns dos resultados desse trabalho.

À minha família, por acompanharem mesmo que de longe as minhas conquistas. A meu avô Mário Junqueira, de quem herdei o sobrenome e a teimosia, mas principalmente a coragem. Aos meus “tios-pais” Gil e Eliana, por cuidarem de mim, das minhas irmãs e de meu irmão como se fôssemos um dos seus.

À minha mãe Elizabeth Rezende e meu pai Mário Demétrio Barra (em memória) pelo exemplo de trabalho e perseverança, e pelo amor e apoio, mesmo sem entenderem muito bem as minhas escolhas. A vocês meu eterno amor e gratidão.

*“SE PODES OLHAR, VÊ. SE PODES VER, REPARA”.*

(Epígrafe do livro *Ensaio sobre a cegueira*, de José Saramago).

## Resumo

Dentre as reações adversas ao anticoagulante heparina, a trombocitopenia induzida por heparina (TIH) é uma reação adversa hematológica freqüente e perigosa, cuja conseqüência mais importante é o aumento paradoxal do risco de complicações tromboembólicas, aumentado em até 75%. A detecção precoce da reação e a introdução de tratamento adequado imediato possibilitam a reversão dessa grave situação clínica. O quadro trombocitopênico da TIH é devido à ativação plaquetária induzida por anticorpos dependentes de heparina. Seu diagnóstico depende da monitorização do número de plaquetas e da investigação da presença de anticorpos no soro do paciente ou da ativação das plaquetas induzida por esses anticorpos. A trombocitopenia é o principal sinal da reação adversa e os testes laboratoriais constituem o diagnóstico padrão-ouro para TIH. Sistemas de escore clínico (SEC) foram desenvolvidos para avaliar a ocorrência da TIH considerando somente os sintomas clínicos dos casos suspeitos. Esse estudo objetivou determinar a confiabilidade e a acurácia de dois SEC descritos na literatura em comparação ao diagnóstico padrão-ouro, bem como propor um novo sistema para o diagnóstico da TIH. Para isso, utilizou-se um conjunto de 73 casos clínicos extraídos da literatura aos quais esses sistemas foram aplicados. A determinação da confiabilidade e da acurácia foi realizada por meio do coeficiente de kappa e das medidas de sensibilidade e especificidade. A análise demonstrou que os SEC existentes concordam de forma regular a ruim com os testes laboratoriais. O SEC proposto, apesar de apresentar algumas vantagens, não alcançou um nível de concordância ideal. A avaliação da acurácia mostrou que, de forma geral, esses sistemas necessitam ser aprimorados em termos sensibilidade e especificidade. Os resultados demonstram que é necessário aprimorar a construção desses instrumentos utilizando recursos como análises estatísticas multivariadas.

Palavras chaves: trombocitopenia induzida por heparina; sistemas de escore clínico; concordância; confiabilidade, acurácia.



## Abstract

Within the adverse reactions to the anticoagulant heparin, heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a dangerous and usual hematological adverse reaction. Its most important consequence is the paradoxical increase in the risk of thromboembolic complications, this being able to be increased up to 75 %. The early detection of the reaction and the immediately introduction of adequate treatment may overcome this serious clinical condition. The thrombocytopenic condition of HIT is due to the platelet activation induced by heparin-dependents antibodies. The diagnosis relies on monitoring platelets count and on the investigation of existing antibodies in the patient's serum or of the activation of the platelets induced by these antibodies. Thrombocytopenia is the main signal of the adverse reaction and laboratorial tests constitute the golden-pattern diagnosis for HIT. Clinical Score Systems (CSS) have been developed to evaluate HIT considering only the clinical symptoms of suspect cases. This study aimed to determinate the reliability and accuracy of two CSS described in literature in comparison to golden-pattern diagnosis, as well as to propose a new system to HIT diagnosis. For this, it was used a group of 73 clinical cases extracted from the literature to which the system was applied. The determination of reliability and accuracy was made by means of kappa's coefficient and measures of sensibility and specificity. The analysis showed that previous CSS agrees from regular to poor with the results of laboratorial tests. The proposed CSS, even with a few advantages, did not reach the ideal concordance level. The accuracy evaluation showed that, in a general way, these systems need to be improved in means of sensibility and specificity. The results demonstrate that it is still necessary to upgrade the construction of these instruments using tools as from statistics multivariate analysis.

Keywords: heparin-induced thrombocytopenia; clinical score systems; concordance; reliability, accuracy.

## Lista de Ilustrações

Figura 1: Estrutura simplificada da plaqueta.....	22
Figura 2: Diagrama ilustrativo do envolvimento dos vasos sanguíneos, das plaquetas e dos fatores da coagulação sanguínea na hemostasia.....	23
Figura 3: Diagrama ilustrativo da patogênese da trombocitopenia induzida por heparina .....	31
Quadro 1: Sistema de escore "4T's" para o diagnóstico clínico da trombocitopenia induzida por heparina de acordo com Warkentin 2003.....	34
Quadro 2: Sistema de escore preditivo (SEP) para o diagnóstico clínico da trombocitopenia induzida por heparina adaptado de Hammond 2007. ....	35
Quadro 3: Classificação dos escores atribuídos aos casos suspeitos de trombocitopenia induzida por heparina pela aplicação do sistema 4T's. ....	50
Fórmula 1.....	51
Fórmula 2.....	52
Fórmula 3.....	52
Quadro 4: Categorias para a interpretação da força da concordância calculada pelo coeficiente de kappa, segundo Fleiss 1981. ....	53
Gráfico 1: Distribuição dos casos clínicos segundo o dia da suspeita de trombocitopenia induzida por heparina (TIH). ....	56
Gráfico 2: Dispersão dos percentuais de redução no número de plaquetas dos casos suspeitos de trombocitopenia induzida por heparina (TIH). ....	57
Figura 4: Diagrama comparativo dos principais aspectos relacionados à trombocitopenia induzida por heparina (TIH) e dos critérios adotados para sua mensuração nos sistemas de escore disponíveis para o diagnóstico da reação (sistema 4T's e SEP).....	58
Gráfico 3: Curva ROC da probabilidade de um resultado verdadeiro positivo (diagnóstico referência) versus a probabilidade de um resultado falso positivo (1-e) para a série de escores do sistema 4T's categorizado .....	60

Quadro 5: Modelo final para o sistema de escore 4T's +1 para diagnóstico da trombocitopenia induzida por heparina, proposto como aprimoramento ao sistema 4T's apresentado na literatura.....	63
Gráfico 4: Curva ROC da probabilidade de um resultado verdadeiro positivo (diagnóstico padrão-ouro) versus a probabilidade de um resultado falso positivo (1-e) para uma série de diferentes pontos de acordo com os escores do sistema 4T's+1 .....	64
Quadro 6: Modelo do sistema de escore proposto, intitulado HT <sub>3</sub> Mc, para o diagnóstico da trombocitopenia induzida por heparina. ....	66
Gráfico 5: Curva ROC da probabilidade de um resultado verdadeiro positivo (diagnóstico referência) versus a probabilidade de um resultado falso positivo (1-e) para uma série de diferentes pontos de acordo com os escores do sistema HT <sub>3</sub> Mc.....	66

## Lista de Tabelas

Tabela 1: Características demográficas e clínicas dos casos suspeitos de trombocitopenia induzida por heparina (TIH).....	55
Tabela 2: Percentis da menor contagem de plaquetas observada nos casos suspeitos de trombocitopenia induzida por heparina incluídos na amostra do estudo.....	57
Tabela 3: Distribuição dos escores atribuídos aos casos clínicos pela aplicação do sistema de escore clínico 4T's. ....	59
Tabela 4: Sensibilidade e especificidade dos pontos de cortes do sistema de escore clínico 4T's categorizado. ....	61
Tabela 5: Distribuição dos escores atribuídos aos casos clínicos analisados pela aplicação do sistema de escore clínico 4T's categorizado em relação ao diagnóstico padrão-ouro para a trombocitopenia induzida por heparina (TIH).....	61
Tabela 6: Distribuição dos escores atribuídos aos casos clínicos analisados pela aplicação do Sistema de escore preditivo (SEP) em relação ao diagnóstico padrão-ouro para a trombocitopenia induzida por heparina (TIH).....	62
Tabela 7: Sensibilidade e especificidade dos pontos de cortes do sistema de escore clínico 4T's categorizado. ....	64
Tabela 8: Distribuição dos escores atribuídos aos casos clínicos analisados pela aplicação do sistema 4T's+1 em relação ao diagnóstico padrão-ouro para a trombocitopenia induzida por heparina (TIH). ....	65
Tabela 9: Sensibilidade e especificidade dos pontos de corte do sistema de escore clínico proposto e intitulado HT <sub>3</sub> Mc. ....	67
Tabela 10: Distribuição dos escores atribuídos aos casos clínicos analisados pela aplicação do sistema proposto HT <sub>3</sub> Mc em relação ao diagnóstico padrão-ouro para a trombocitopenia induzida por heparina (TIH). ....	67
Tabela 11: Resumo dos resultados de confiabilidade e de acurácia dos sistemas de escore clínico (SEC) para o diagnóstico da trombocitopenia induzida por heparina. ....	68

## Lista de Abreviaturas

% = frequência relativa

4T's = Sistema de escore (Trombocitopenia, Tempo, Trombose e ausência de outras explicações)

Anvisa = Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APIH = Teste de ativação plaquetária induzida por heparina

Cemed = Centro de estudos do medicamento

CID = coagulação intravascular disseminada

COEP = Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG

DP = desvio-padrão

$e$  = especificidade

Elisa = Imunoensaios enzimáticos

EMA = European Medicines Agency

FDA = Food and Drug Administration

GTI = tipo de imunoensaio para diagnóstico da TIH

HBPM = Heparina de baixo peso molecular

HC = Heparina convencional

HNF = Heparina não-fracionada

HT<sub>3</sub>Mc = Sistema de escore (Heparina, Trombocitopenia, Tempo, Trombose, Menor contagem)

IC = Intervalo de confiança

IV = Administração via intravenosa

$k$  = Coeficiente de Kappa

$n$  = frequência absoluta

OMS = Organização Mundial de Saúde

PF4 = Fator plaquetário 4

RAM = Reação adversa a medicamento

ROC = Receiver operator characteristic curve

*s* = sensibilidade

SC = Administração via subcutânea

SEC = Sistemas de escore clínico

SEP = Sistema de escore preditivo

SRA = Teste da serotonina marcada com carbono 14 (serotonin release assay)

SSDC = Sistemas de suporte à decisão clínica

TAP = Teste de agregação plaquetária

TEP = Tromboembolismo pulmonar

TEV = tromboembolismo venoso

TIH = Trombocitopenia induzida por heparina

TIH-ac = Anticorpos da TIH (IgA, IgM, IgG)

TIH-IgG = Imunocomplexo da TIH formado por anticorpo do tipo IgG

TTIH = Trombocitopenia e trombose induzida por heparina

TVP = Trombose venosa profunda

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

UMC = Centro Uppsala de Monitorização da OMS

VPN = Valor preditivo negativo

VPP = Valor preditivo positivo

## Sumário

1	Introdução.....	17
2	Revisão de Literatura.....	20
	<b>2.1 Plaquetas: definição, estrutura e função .....</b>	<b>21</b>
	<b>2.2 Plaquetas e hemostasia.....</b>	<b>22</b>
	<b>2.3 Alterações quantitativas das plaquetas .....</b>	<b>23</b>
	<b>2.4 Reação adversa, Farmacoepidemiologia e Farmacovigilância.....</b>	<b>25</b>
	<b>2.5 Heparinas .....</b>	<b>26</b>
	<b>2.6 Trombocitopenia induzida por heparina .....</b>	<b>28</b>
	<b>2.6.1 Patogênese .....</b>	<b>29</b>
	<b>2.6.2 Incidência .....</b>	<b>31</b>
	<b>2.6.3 Reconhecimento da reação e diagnóstico laboratorial.....</b>	<b>32</b>
	<b>2.6.4 Monitorização de plaquetas e diagnóstico clínico.....</b>	<b>33</b>
	<b>2.6.5 Tratamento.....</b>	<b>35</b>
	<b>2.6.6 O estado-da-arte na América Latina e no Brasil.....</b>	<b>36</b>
	<b>2.7 Imputabilidade das reações adversas .....</b>	<b>37</b>
	<b>2.8 Sistemas de escore clínico .....</b>	<b>38</b>
3	Justificativa.....	41
4	Objetivos.....	44
	<b>4.1 Objetivo geral.....</b>	<b>45</b>
	<b>4.2 Objetivos específicos.....</b>	<b>45</b>
5	Metodologia.....	46
	<b>5.1 Caracterização do estudo.....</b>	<b>47</b>
	<b>5.2 Identificação, seleção dos estudos e extração de dados.....</b>	<b>48</b>
	<b>5.3 Sistemas de escore clínico .....</b>	<b>49</b>
	<b>5.4 Análise de dados .....</b>	<b>51</b>
6	Resultados.....	54
	<b>6.1 Apresentação e descrição dos casos .....</b>	<b>55</b>
	<b>6.2 Validade de Conteúdo .....</b>	<b>58</b>
	<b>6.3 Confiabilidade e acurácia .....</b>	<b>59</b>
	<b>6.4 Propostas para o aprimoramento dos sistemas de escore clínico.....</b>	<b>62</b>
7	Discussão.....	69
	<b>7.1 Casos clínicos .....</b>	<b>70</b>
	<b>7.2 Validade de conteúdo .....</b>	<b>70</b>
	<b>7.3 Confiabilidade e acurácia .....</b>	<b>75</b>

<b>7.4 Considerações finais</b> .....	78
8 Conclusão .....	80
9 Perspectivas futuras .....	82
<b>Referências Bibliográficas</b> .....	84
<b>Apêndice A</b> .....	91
<b>Apêndice B</b> .....	92



## 1 Introdução

As inovações tecnológicas aplicadas à produção de fármacos são aspectos marcantes e essenciais da medicina moderna. No entanto, apesar dos benefícios, evidências continuam a mostrar que reações adversas a medicamentos (RAM) são causas comuns e importantes de adoecimento, deficiência e morte<sup>(1;2)</sup>. Após a tragédia com a talidomida, na década de 1960, a consciência de que as RAM constituem um importante problema de saúde pública tem sido foco da atenção de órgãos de saúde e de profissionais, desempenhando o farmacêutico um importante papel no reconhecimento e relato dessas reações aos órgãos pertinentes.

A necessidade de promover uma vigilância constante das RAM determinou a consolidação da Fase IV do desenvolvimento clínico de fármacos, também conhecida como Estudos de pós-comercialização ou Farmacovigilância. A Farmacovigilância consiste as atividades de monitoração e avaliação das informações sobre reações adversas a fármacos e produtos biológicos com objetivo de identificar riscos e prevenir danos aos pacientes. A Farmacoepidemiologia é a ciência desenvolvida pela necessidade de estudos para o estabelecimento de relações seguras de causa e efeito entre as RAM e os medicamentos suspeitos. Nos Estados Unidos, a *Food and Drug Administration* (FDA) mantém setores destinados à vigilância de reações adversas, assim como a *European Medicines Agency* (EMA), entre outras agências de vários países. No Brasil, o órgão responsável pela vigilância pós-comercialização dos fármacos é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Diante da preocupação em se determinar de forma fidedigna a causalidade das RAM, o diagnóstico dessas reações tem sido um objeto privilegiado na epidemiologia atual. Para auxiliar no processo de decisões foram desenvolvidos sistemas de escore ou tabelas de decisão com o objetivo de avaliar a imputabilidade e a gravidade das RAM. Um sistema de escore clínico necessita, no entanto, ser amplamente estudado em termos de validade – concordância com o diagnóstico ‘real’ ou referência (padrão-ouro) – e apresentar

reprodutibilidade entre profissionais e entre diferentes populações. Portanto, é imprescindível envidar esforços para desenvolver sistemas de escore clínico, avaliando o desempenho desses instrumentos diagnósticos exaustivamente, para lhes conferir precisão e segurança.

O objetivo central desse estudo consiste em avaliar a confiabilidade e a acurácia de dois sistemas de escore clínico desenvolvidos para o diagnóstico de uma importante RAM, a trombocitopenia induzida por heparina, bem como propor e avaliar um novo sistema de escore para o diagnóstico clínico dessa RAM, baseado no estudo dos dois sistemas disponíveis na literatura.

Tal avaliação constitui passo fundamental para a transferência de um instrumento de diagnóstico clínico de fácil utilização e confiável aos profissionais de saúde. A disponibilidade de métodos eficientes é de grande utilidade na Clínica e contribui para reduzir o risco associado à utilização de medicamentos, bem como propiciar o uso racional do medicamento.

## 2 Revisão de Literatura

## 2.1 Plaquetas: definição, estrutura e função

As plaquetas são produzidas na medula óssea e constituem fragmentos do citoplasma de megacariócitos, com forma discóide, medindo cerca de 3,0 x 0,5  $\mu\text{m}$  de diâmetro e volume médio de 7 a 11 fL. O precursor do megacariócito na medula óssea é o megacarioblasto, o qual é proveniente de um processo de diferenciação da célula tronco hematopoética. O principal regulador da produção de plaquetas é a trombopoetina, produzida pelo fígado e pelos rins, a qual age aumentando o número e acelerando o ritmo de maturação dos megacariócitos <sup>(3)</sup>.

As plaquetas apresentam em sua superfície glicoproteínas, tais como GPIa/Ib e GPIIb/IIIa, que são particularmente importantes nas reações de adesão ao endotélio lesado e agregação das plaquetas, constituindo a chamada fase primária da hemostasia. Sua membrana plasmática invagina-se para formar um sistema canalicular aberto, através do qual podem ser absorvidos os fatores da coagulação. As plaquetas contêm grânulos de armazenamento conhecidos como grânulos densos, contendo difosfato de adenosina (ADP), trifosfato de adenosina (ATP), 5-hidroxi-triptamina (serotonina) e cálcio; grânulos  $\alpha$ , contendo um antagonista da heparina (PF4), fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF),  $\beta$  tromboglobulina, fibrinogênio, Fator von Willebrand e outros fatores de coagulação; e os lisossomos, contendo enzimas hidrolíticas. As plaquetas contêm ainda proteínas sinalizadoras e proteínas do citoesqueleto que possibilitam uma rápida mudança de forma quando ocorre o processo de ativação. A estrutura da plaqueta pode ser visualizada na Figura 1. A principal função das plaquetas é a formação do tampão plaquetário primário no local do vaso onde ocorreu lesão, evitando o extravasamento de sangue, participando assim ativamente do processo hemostático normal. O número normal de plaquetas no sangue periférico oscila entre 150 a 400.000 plaquetas/ $\text{mm}^3$  e estas apresentam uma vida média em torno de uma semana <sup>(3)</sup>.

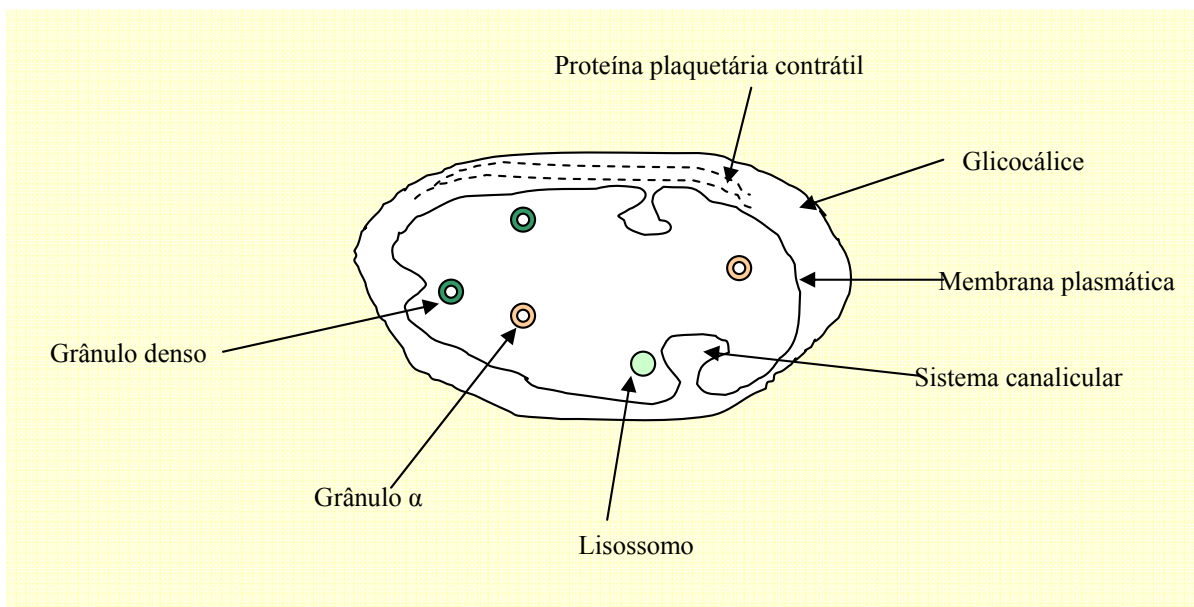


Figura 1: Estrutura simplificada da plaqueta. Adaptado de Hoffbrand 2008 <sup>(3)</sup>.

## 2.2 Plaquetas e hemostasia

Dentre os elementos figurados do sangue, as plaquetas constituem o elemento essencial à resposta hemostática normal à injúria vascular. A hemostasia é definida como um processo dinâmico, no qual vários fatores se interagem em equilíbrio incluindo a parede vascular, as plaquetas circulantes, os fatores de coagulação do sangue e os anticoagulantes naturais, além do sistema fibrinolítico. Dessa forma, a hemostasia constitui uma condição de perfeito equilíbrio entre mecanismos procoagulantes e anticoagulantes, evitando hemorragias e a formação de coágulos indesejáveis. A atuação do sistema hemostático pode ser entendida, de forma bastante sucinta, por meio da seqüência de eventos que ocorrem após um dano vascular. Assim, logo após a injúria vascular, há exposição de colágeno e liberação de fator tecidual (tissular). O colágeno promove a adesão das plaquetas ao local, as quais se ativam liberando substâncias como serotonina (indução da vasoconstrição), tromboxano A<sub>2</sub> e ADP, e expõem GPIIb/IIIa (indução da agregação plaquetária), resultando em um tampão plaquetário primário (constituído apenas de plaquetas). Além disso, as plaquetas ativadas expõem também um fosfolípido plaquetário que, junto com o fator tecidual originário da lesão vascular, promovem a ativação da cascata da coagulação sanguínea, gerando trombina e culminando na formação de fibrina que, por sua vez, converte o tampão primário, instável, em um tampão hemostático firme, definitivo e estável. O envolvimento dos vasos sanguíneos, das plaquetas e dos fatores da coagulação sanguínea na hemostasia pode ser observado na Figura 2.

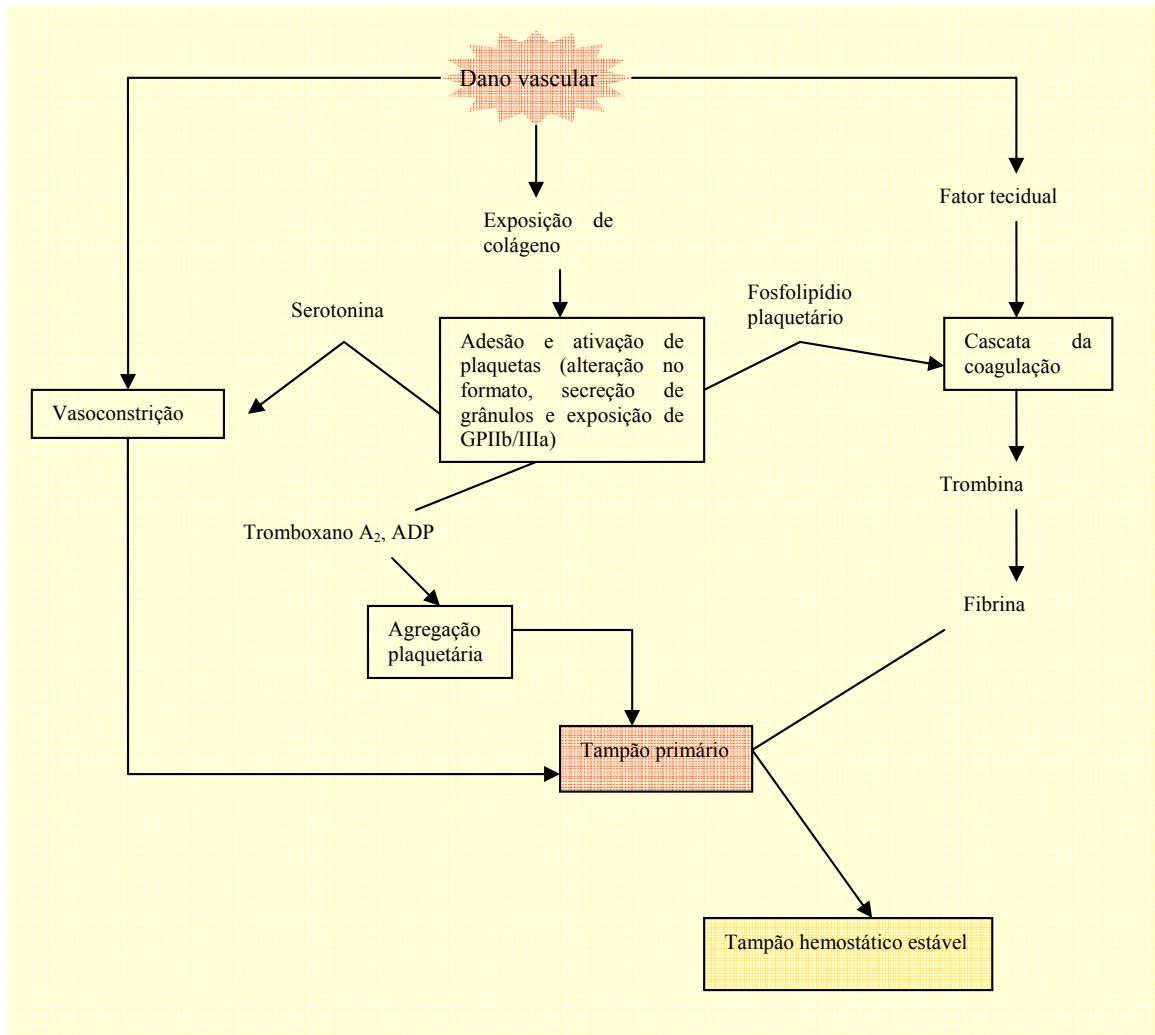


Figura 2: Diagrama ilustrativo do envolvimento dos vasos sanguíneos, das plaquetas e dos fatores da coagulação sanguínea na hemostasia. Adaptado de Hoffbrand 2008 <sup>(3)</sup>.

### 2.3 Alterações quantitativas das plaquetas

Alterações no número de plaquetas circulantes podem resultar em trombocitopenia ou trombocitose. A trombocitose se refere a um número aumentado de plaquetas no sangue (acima de  $400.000/\text{mm}^3$ ), podendo ser secundária a outro processo patológico (trombocitose reativa), ou primária (trombocitose essencial) quando provocada por uma síndrome mieloproliferativa. O distúrbio pode ser assintomático, mas principalmente quando essencial, pode estar associado a um risco aumentado de trombose e também de hemorragia <sup>(4)</sup>.

A trombocitose reativa pode ser causada por hemorragia, cirurgia, trauma, deficiência de ferro, esplenectomia, infecção, doenças malignas e distúrbios inflamatórios (artrite reumatóide, síndrome do intestino irritável). As síndromes mieloproliferativas associadas à

trombocitose incluem a trombocitopenia essencial, policitemia vera, leucemia mielóide crônica e mielofibrose idiopática.

Na trombocitopenia ocorre redução do número de plaquetas no sangue, geralmente definida como uma condição clínica em que a contagem de plaquetas se situa abaixo de  $150.000/\text{mm}^3$  <sup>(5)</sup>. Uma função plaquetária adequada pode ser mantida mesmo com uma contagem abaixo do nível normal, mas se deteriora progressivamente na medida em que ocorrem maiores diminuições no número de plaquetas <sup>(4)</sup>. Uma contagem de plaquetas menor que  $20.000/\text{mm}^3$  é geralmente associada a danos como sangramentos em muitas vênulas pequenas ou em capilares (petéquias), embora sangramentos mais sérios também possam ocorrer.

A trombocitopenia ocorre por diferentes causas e mecanismos, podendo envolver:

- Redução da produção das plaquetas na medula óssea:
  - Hereditárias:  
Anemia de Fanconi, doença de Gaucher, síndrome de Wiskott–Aldrich, anomalia de May–Hegglin, síndrome de Bernard–Soulier;
  - Adquiridas:  
Anemia aplástica, leucemias, linfomas, mielodisplasias, mielofibroses, radioterapia, agentes tóxicos, medicamentos citotóxicos (ex: cloranfenicol), medicamentos com ação seletiva sobre os megacariócitos (fenilbutazona, penicilina, cotrimoxazol), infecções virais (HIV, parvovírus), anemia megaloblástica, hipoplasia megacariocítica congênita;
- Aumento da destruição das plaquetas:
  - Causas imunes:  
Púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítico-urêmica, vasculites, circulação extra-corpórea, induzidas por fármacos (heparina, quinina, sais de ouro, cimetidina, penicilinas, digoxina). As de causas imunológicas são ainda classificadas entre as de natureza auto-imune e alo-imune. Nas auto-imunes podem-se citar a púrpura trombocitopênica idiopática, lúpus eritematoso sistêmico, doenças linfoproliferativas, infecções por HIV e infecções por HCV, enquanto a trombocitopenia alo-imune ocorre após situações transfusionais (púrpura trombocitopênica transfusional);



- Causas não-imunes:

Coagulação intravascular disseminada, operação de ponte de safena, doença cardíaca adquirida ou congênita;

- Seqüestro esplênico ou perdas dilucionais:

Hemorragias, circulação extracorpórea, transfusão e hemodiálise;

A trombocitopenia induzida por fármacos pode ser desencadeada por outros medicamentos além dos já citados e é mais bem compreendida se classificada de acordo com os mecanismos fisiológicos envolvidos:

- Supressão da medula óssea: radiação ionizante, drogas citotóxicas, etanol, cloranfenicol, cotrimoxazol, idoxuridina, penicilina, arsenicais orgânicos, benzeno, etc.
- Mecanismo imunológico: analgésicos, antiinflamatórios, sais de ouro, penicilinas, rifamicina, sulfonamidas, trimetropim, vancomicina, diazepam, valproato de sódio, carbamazepina, acetazolamida, clorotiazidas, furosemida, clorpropramida, tolbutamina, digitoxina, heparina, metildopa, oxiprenolol, quinina, quinidina, heparina.
- Agregação de plaquetas: ristocetina, heparina.

#### **2.4 Reação adversa, Farmacoepidemiologia e Farmacovigilância**

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), reação adversa a medicamentos (RAM) é qualquer efeito prejudicial, não intencional, que aparece após a administração de um medicamento em doses usualmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma enfermidade <sup>(2)</sup>. Assim, trombocitopenias secundárias a medicamentos são RAM hematológicas.

O acompanhamento da frequência das reações adversas é desenvolvido pela OMS no Centro Uppsala de Monitorização (UMC). Segundo os critérios do UMC, uma reação adversa é considerada muito comum quando sua incidência é maior que 10%; comum ou freqüente quando a incidência varia entre 1% e 10%; incomum ou infreqüente quando a incidência situa-se entre 0,1% e 1%; rara quando se observa uma incidência entre 0,01% e 0,1%; e muito rara sendo a incidência menor que 0,01% <sup>(6)</sup>.

As reações adversas são objetos de estudo da farmacoepidemiologia e da farmacovigilância. A primeira é a disciplina que estuda o uso e os efeitos dos medicamentos em um grande número de pessoas <sup>(7)</sup> enquanto a farmacovigilância compreende as atividades relacionadas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos <sup>(1)</sup>. A farmacoepidemiologia e a farmacovigilância são, juntas, importantes na geração de informação e na avaliação sobre os riscos e benefícios dos medicamentos em diferentes populações e sob diferentes formas de uso. Suas atividades, quando bem estruturadas, possibilitam a construção de um sistema de vigilância de medicamentos pós-comercialização, o que permite identificar, gerar alertas ou mesmo retirar do mercado fármacos potencialmente nocivos, aumentando a segurança da população que utiliza medicamentos.

## 2.5 Heparinas

Heparinas são fármacos antitrombóticos largamente utilizados na prática clínica hospitalar como opção de tratamento para o tromboembolismo venoso, na anticoagulação cirúrgica e na profilaxia antitrombótica <sup>(8)</sup>. São mucopolissacarídeos sulfatados de diferentes pesos moleculares, sendo que os fragmentos de diferentes tamanhos possuem atividades biológicas determinadas, com efeitos anticoagulantes e antitrombóticos. Ocorrem naturalmente no organismo e sua atividade biológica é determinada pela ligação à antitrombina III, formando um complexo ativo na remoção da trombina (fator IIa) e de outros fatores da coagulação (fatores XIIa, XIa, IXa e Xa), tendo por isso potente ação anticoagulante <sup>(9)</sup>.

A heparina não-fracionada (HNF) ou heparina convencional (HC) constitui-se de 15 cadeias de polissacarídeos ligadas a uma proteína central, formando um proteinoglicano de alto peso molecular (40.000 a 4.000 daltons) <sup>(10)</sup>. A substância pode ser extraída da mucosa intestinal suína ou do pulmão bovino <sup>(10;11)</sup>, e as preparações comercializadas são formulações heterogêneas, porém com atividade biológica similar <sup>(10;12)</sup>. No entanto, nos Estados Unidos e na Europa a heparina bovina não é mais produzida <sup>(13)</sup> devido à epidemia de encefalite espongiforme bovina.

A HNF é disponível somente para administração parenteral, via intravenosa (IV) ou subcutânea (SC). Não deve ser administrada via intramuscular devido ao aumento da incidência de hematomas, irritação e dor no local da injeção <sup>(8)</sup>. A terapia com HNF pode ser

realizada segundo dois esquemas posológicos, um terapêutico e o outro profilático. O esquema terapêutico objetiva atingir um efeito anticoagulante completo e utiliza 24.000 a 32.000 UI em 24 horas, administradas preferencialmente em infusão intravenosa contínua, mas podendo ser também infusão intermitente <sup>(10)</sup>. Num adulto de 70 kg o esquema terapêutico com infusão intravenosa intermitente utilizaria 5.000 a 10.000 UI a cada quatro horas. O início do efeito é imediato após administração intravenosa e após 20-60 minutos na administração subcutânea <sup>(8)</sup>. O esquema profilático ou de mini-doses corresponde à administração subcutânea de 5.000 UI duas horas antes da cirurgia e a cada 8-12 horas logo após a cirurgia, durante sete dias ou até que o paciente esteja completamente restabelecido <sup>(8;10)</sup>.

Heparinas de baixo peso molecular (HBPM) são obtidas por despolimerização ácida da heparina extraída da mucosa intestinal suína e é composta por frações com, em média, 5.000 daltons <sup>(8)</sup>. Possui atividades antitrombóticas e anticoagulantes similares a da HNF, mas possui efeito menos potente na inibição da trombina, pois têm comprimento insuficiente para catalisar essa reação <sup>(8;10)</sup>. Exerce assim seu efeito anticoagulante principalmente pela inibição do fator Xa <sup>(9;10)</sup>.

As HBPM têm várias vantagens comparadas à heparina convencional, como maior meia-vida plasmática e propriedades anticoagulantes mais previsíveis <sup>(11)</sup>. É também usada no tratamento e profilaxia de trombose venosa profunda (TVP) pós-cirúrgica, na prevenção do tromboembolismo pulmonar (TEP) e de trombose em pacientes submetidos à hemodiálise <sup>(10;14)</sup>. As vias de administração possíveis da HBPM são também as parenterais, IV ou SC.

No Brasil encontram-se disponíveis comercialmente a HNF (heparina sódica) e dois tipos de HBPM: dalteparina sódica, enoxaparina sódica <sup>(15)</sup>.

Como em qualquer fármaco, a administração de heparina pode determinar o aparecimento de reações adversas como reação de hipersensibilidade, urticária localizada, dor, vermelhidão ou ulceração e necrose cutânea no local da injeção intravenosa de heparina não-fracionada <sup>(8)</sup>. Existe também o risco de hemorragias, reação anafilática e aumento dos níveis de aminotransferase hepática <sup>(8;16)</sup>. O uso de HBPM também pode causar hematoma no local da injeção, porém o risco de hemorragia, de necrose de pele e de reações de hipersensibilidade é menor.

## 2.6 Trombocitopenia induzida por heparina

Dois tipos de trombocitopenias podem ocorrer como reação adversa à heparina. A trombocitopenia induzida por heparina tipo I (TIH tipo I), ou trombocitopenia associada à heparina, afeta mais de 10% dos pacientes em tratamento com heparina e se caracteriza por uma trombocitopenia moderada, temporária e assintomática, com pequena redução na contagem de plaquetas (raramente menos de  $100.000/\text{mm}^3$ ), ocorrendo nos primeiros dois dias após início da terapia, e resolvida espontaneamente sem necessidade de suspensão do fármaco <sup>(17;18)</sup>. O mecanismo da TIH tipo I é não imunológico e provavelmente relacionado a um efeito pró-agregante plaquetário da heparina <sup>(18)</sup>.

A segunda forma de trombocitopenia induzida por heparina (TIH) é uma reação adversa imuno-mediada comum, séria e potencialmente fatal <sup>(14;19;20)</sup>. Apresenta-se como uma redução na contagem de plaquetas de 50% (mesmo que a contagem de plaquetas permaneça maior que  $150.000/\text{mm}^3$ ) e o número mínimo de plaquetas atinge valores em torno de  $55.000/\text{mm}^3$  <sup>(21)</sup>. De fato, a menor contagem observada na TIH raramente atinge valores acentuadamente baixos (inferiores a  $20.000/\text{mm}^3$ ), como o que é observado nas trombocitopenias induzidas por outros fármacos <sup>(22)</sup>. Além disso, em alguns pacientes a redução percentual pode ser menor (entre 30% e 40%) <sup>(23)</sup>.

A reação se dá tipicamente nos dias cinco a 14 subseqüentes ao início da profilaxia com heparina <sup>(14;24;25)</sup> e se caracteriza classicamente por um quadro de trombocitopenia ou trombose, ou ambas, quando é então conhecida por trombocitopenia e trombose induzida por heparina (TTIH). Na verdade, cerca de dois terços dos pacientes são reconhecidos entre os dias cinco a 10 após o início da terapia <sup>(21)</sup>. Essa estrutura temporal é consistente com a funcionalidade das células B e parece ser o período de maior risco, ainda que alguns pacientes expostos por longos períodos à heparina podem desenvolver a reação após o dia 14 <sup>(26;27)</sup>. A TIH pode ainda ser reconhecida por causa de lesões de pele induzidas por heparina, reações sistêmicas agudas após injeção intravenosa de heparina ou outras seqüelas relacionadas à trombose. Um início rápido da TIH, nos primeiros quatro dias da terapia, pode ocorrer em caso de re-exposição recente à heparina (menos de 100 dias) <sup>(14;28)</sup>.

A TIH é uma reação adversa freqüente (ou comum) na prática clínica, dado que sua incidência situa-se entre 1% e 10% <sup>(2;11)</sup>. Esta forma de trombocitopenia induzida por heparina é importante pela sua gravidade, já que está associada ao aumento do risco de eventos

trombóticos, venosos ou arteriais, e tem sido denominada TIH tipo II ou simplesmente trombocitopenia induzida por heparina, pela importância dessa em relação à TIH tipo I. O termo trombocitopenia induzida por heparina (TIH) será subsequentemente adotado nesse trabalho.

A TIH é a reação de hipersensibilidade mais importante e perigosa adversa ao uso de heparina (17;23;24;29). É uma reação associada ao desenvolvimento de anticorpos que promovem a ativação plaquetária levando a um estado de hipercoagulabilidade. Nos pacientes que desenvolvem a reação o risco de complicações trombóticas está substancialmente aumentado, sendo o risco relativo para trombose (*odds ratio*) de 20 a 40, o que corresponde a um risco relativo entre 30 a 75%, dependendo da população de pacientes afetados (14;30). Até hoje não está claro porque alguns pacientes evoluem para trombose e outros não (19;31). Segundo Kelton (24), a maioria dos estudos tem documentado que uma taxa de 50 a 75% da população com TIH apresenta progressão para trombose. A mortalidade geral está em torno de 10 a 30%, sendo que em 10% dos pacientes ocorre perda de membros superiores ou inferiores (24). A trombose venosa é mais freqüente que a arterial, predominando numa razão aproximada de 4:1, podendo ou não evoluir para tromboembolismo (17;21). A TIH é então definida como uma síndrome de hipercoagulabilidade adquirida transitória ou um distúrbio pró-trombótico paradoxalmente causado pelo uso do anticoagulante heparina (14;25).

Um início tardio da TIH é também descrito na literatura. A TIH tardia tem início após a suspensão do tratamento com heparina e é geralmente reconhecida pela precipitação de uma trombose (TTIH). Bircher (29) argumenta que ainda está por se investigar a existência ou não de algum comprometimento do efeito anticoagulante da heparina nesses pacientes, no entanto, o risco desse evento está estabelecido de maneira relevante (32;33). A incidência da TIH tardia está estimada entre 3 a 5% (34).

### 2.6.1 Patogênese

O fator plaquetário 4 (PF4) é um pequeno peptídeo (70 aminoácidos), carregado positivamente, estocado nos  $\alpha$ -grânulos plaquetários e liberado no plasma em resultado da agregação plaquetária induzida pela heparina, onde pode se ligar à superfície das plaquetas ou permanecer livre na circulação. A heparina, por causa de sua carga negativa, se liga ao PF4 na superfície das plaquetas induzindo uma alteração de conformação e a formação de novos

epitopos <sup>(24)</sup>. Uma resposta imune induzida por esses novos epitopos é então direcionada contra os complexos heparina-PF4 levando à formação de anticorpos do tipo IgG, IgM e IgA (TIH-ac). A imunoglobulina IgG forma um imuno complexo com a heparina ligada ao PF4 (TIH-IgG). Esse imuno complexo se liga à superfície plaquetária pelo receptor Fc, induzindo agregação e ativação plaquetária. A ativação plaquetária exerce uma retroalimentação positiva na liberação de PF4, sustentando a formação de imuno complexos, e estimula o início da cascada de coagulação, levando à geração de trombina (Figura 3). O PF4 é também capaz de se ligar à superfície das células endoteliais, onde é reconhecido pelos anticorpos TIH-IgG e induz a liberação de fator tecidual que inicia a via extrínseca da cascada de coagulação, terminando na formação de trombina. A intensa ativação plaquetária desencadeada pelos anticorpos TIH-IgG resulta ainda na produção de micropartículas pró-coagulantes, que aumenta a geração de trombina <sup>(35)</sup>. Além disso, a interação entre as plaquetas ativadas e outras plaquetas, monócitos, neutrófilos, células endoteliais e a ação de citocinas são responsáveis por danos à superfície celular, predispondo à ocorrência de trombose venosa e arterial <sup>(24)</sup>. A heparina é ainda neutralizada pela ligação ao PF4. Todos esses eventos juntos levam a um estado de hipercoagulabilidade e a enorme aumento do risco trombótico, manifestando-se clinicamente com trombooses venosas e arteriais, tromboembolismo e alta mortalidade. A importância clínica dos anticorpos do tipo IgA e IgM permanece incerta já que estes parecem ser incapazes de promover ativação plaquetária <sup>(29)</sup>. No entanto, estudos demonstram a ocorrência dessas subclasses de imunoglobulinas, juntamente com a subclasse IgG e até isoladamente, embora esses resultados permaneçam confusos <sup>(36,37)</sup>. Os anticorpos IgA e IgM se ligam aos complexos heparina-PF4, o que confere plausibilidade ao envolvimento dessas subclasses na patogênese da TIH <sup>(38)</sup>.

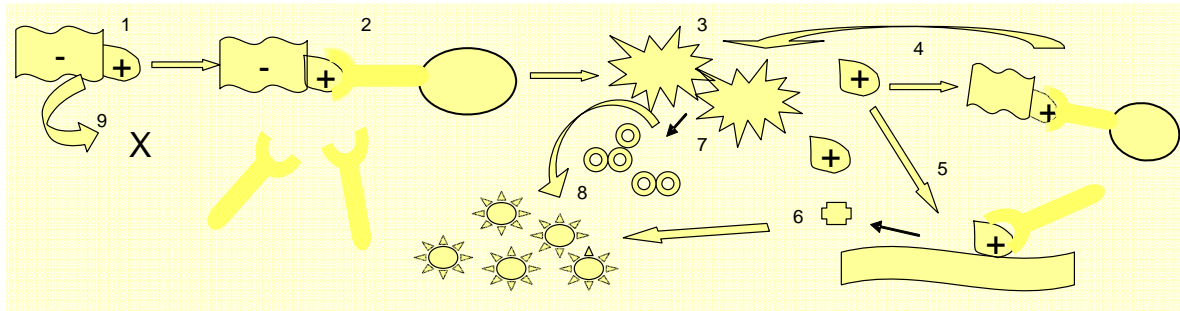


Figura 3: Diagrama ilustrativo da patogênese da trombocitopenia induzida por heparina

☞ = heparina; ☞ = PF4; ☞ = TIH-ac; ☞ = plaquetas; ☞ = plaquetas ativadas; ☞ = fator tecidual;

☞ = micropartículas procoagulantes; ☞ = trombina

1-heparina (-) se liga ao PF4 (+); 2-IgG forma imuno complexos com o PF4 e liga-se às plaquetas pelo receptor Fc; 3-agregação e ativação plaquetária; 4-mais PF4 é liberado sustentando a formação de imuno complexos da TIH que se ligam e ativam as plaquetas; 5-PF4 também se liga à superfície das células endoteliais onde é reconhecido pelo anticorpo TIH-IgG; 6-liberação de fator tecidual, que inicia a via extrínseca da cascata de coagulação; 7-produção de micropartículas pró-coagulantes; 8-geração de trombina; 9-neutralização da heparina pelo PF4.

## 2.6.2 Incidência

De forma geral, a incidência da TIH varia com o tipo de heparina e a situação clínica. Os grupos de maior risco compreendem os pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas, cardíacas e vasculares recebendo profilaxia com HNF durante uma a duas semanas<sup>(14)</sup>. Esse grupo de pacientes apresenta uma incidência da TIH variando entre 1 a 5%<sup>(14;17;20;21;39)</sup>. A HNF também apresenta maior probabilidade de induzir a formação de TIH anticorpos que as HBPM, o que é explicado pelo maior comprimento da cadeia polissacarídica e maior nível de sulfatação da heparina bovina<sup>(21)</sup>. Em pacientes não cirúrgicos e obstétricos recebendo terapia com HBPM, a incidência da TIH é menor (0,5 a 1%)<sup>(34)</sup>. Não há correlação entre a via de administração de heparina (IV versus SC) e o desenvolvimento da reação adversa, e até mesmo pequenas quantidades de heparina, podem causar TIH (ex. cateteres heparinizados)<sup>(40;41)</sup>. Além disso, no âmbito pós-cirúrgico o uso de HNF em pacientes cardíacos é fator de maior probabilidade para a formação de anticorpos TIH que em pacientes ortopédicos (50% versus 15%), mas os pacientes ortopédicos possuem maiores chances de desenvolver a TIH clinicamente importante (1% versus 5%), possivelmente devido aos fenômenos potencializadores de trombose das cirurgias ortopédicas, consideradas de maior risco trombogênico<sup>(42)</sup>. Essa correlação invertida demonstra ainda a existência de uma dissociação dependente da população entre o risco de formação de anticorpos TIH e o risco para TIH

naqueles pacientes em que os anticorpos são formados <sup>(21;24)</sup>. Nenhuma informação sobre a incidência de TIH na América Latina foi encontrada. Esse é um assunto preocupante considerando a diferença da HNF comercializada nessa região.

### 2.6.3 Reconhecimento da reação e diagnóstico laboratorial

O diagnóstico da TIH é feito com base na principal característica da reação adversa, a trombocitopenia, sendo que o risco associado à trombose pode ser estratificado de acordo com a magnitude da diminuição do número de plaquetas <sup>(20;39)</sup>. A monitorização da contagem de plaquetas é então o principal critério clínico a ser considerado no diagnóstico <sup>(14;30;35)</sup>. A reação é, no entanto, caracterizada também por critérios laboratoriais referentes à presença de TIH-ac no soro do paciente <sup>(21;35)</sup>.

A detecção de anticorpos produzidos pela sensibilização ao complexo heparina-PF4 pode ser feita por meio de ensaios funcionais e imunoensaios. Os ensaios funcionais avaliam a ativação plaquetária induzida por TIH-ac clinicamente relevantes, enquanto os ensaios imunológicos detectam anticorpos IgG, IgM e IgA direcionados ao complexo heparina-PF4. Os ensaios funcionais compreendem o teste de agregação plaquetária (TAP), o teste de ativação plaquetária induzida por heparina (APIH) e o teste da serotonina marcada com carbono 14 (SRA – *serotonin release assay*) <sup>(43)</sup>. O SRA é considerado por alguns autores o teste padrão-ouro, mas o APIH e os imunoensaios são os métodos de escolha da maioria dos estudos. De fato, não há consenso definitivo sobre a técnica de referência.

O TAP, a primeira técnica descrita <sup>(21)</sup>, consiste em incubar o plasma do paciente com plasma fresco ou rico em plaquetas de um doador normal na presença de heparina <sup>(43)</sup>. A ocorrência de agregação plaquetária confirma o diagnóstico de TIH. No entanto, o teste apresenta baixa sensibilidade (35-85%) e especificidade (82%) <sup>(35)</sup>. Os ensaios funcionais atualmente recomendados utilizam plaquetas ressuspendidas em tampão catiônico divalente (plaquetas lavadas) <sup>(21)</sup>. O APIH detecta a ativação das plaquetas resultante da incubação das plaquetas lavadas do doador normal com plasma ou soro do paciente na presença de heparina. O SRA revela a liberação de serotonina marcada com carbono 14 liberada quando as plaquetas são ativadas por TIH-ac do soro do paciente incubado com plaquetas radiomarcadas de um doador normal na presença de heparina. As duas técnicas oferecem sensibilidade (90 a 98%) e especificidade similares (maior que 95%) <sup>(14;43)</sup>.



Imunoensaios enzimáticos (Elisa) para detectar TIH-ac estão disponíveis comercialmente. Apesar de apresentarem menor especificidade em relação aos ensaios funcionais, possuem facilidade de execução e não demandam habilidade adicional. O Asseachrom HPIA (Stago, Asnières, França) é capaz de detectar anticorpos reativos contra os complexos PF4–heparina e o GTI-PF4 (GTI, Brookfield, Wis) é capaz de detectar anticorpos reativos contra PF4 ligados a polivinil sulfonato<sup>(35;43)</sup>. Os Elisa demonstram alta sensibilidade (entre 80 a 100%), mas sua especificidade parece diferir muito entre os estudos (de 50% a mais de 95%).

Apesar de o SRA ser a técnica considerada de referência para o diagnóstico da TIH, o APIH e o Elisa são os testes comumente utilizados, provavelmente por serem técnicas de execução mais fácil e mais acessíveis.

#### **2.6.4 Monitorização de plaquetas e diagnóstico clínico**

A monitorização de rotina da contagem de plaquetas é, por fim, a ferramenta mais importante (e mais prática) na identificação de pacientes sob risco de trombose por causa da imunossensibilização desencadeada pela terapia com heparina<sup>(14)</sup>. A reação deve ser suspeitada sempre que ocorrer trombocitopenia cinco a 14 dias após o início da exposição à heparina, excluindo situações quando outra causa para a diminuição de plaquetas é claramente aparente (ex. sepse, hemodiluição perioperatória, outras) ou que a contagem de plaquetas se restabeleça com a continuidade do tratamento com heparina. Considerando a gravidade da TIH, pode ser razoável utilizar uma queda proporcional da contagem de plaquetas menor, como 30% ou 40% como indicativo da reação adversa<sup>(28)</sup>.

A frequência da monitorização de plaquetas deve levar em consideração a população exposta<sup>(14;39)</sup>. Os grupos de maior risco para TIH (incidência maior que 1%) devem ter uma contagem diária de plaquetas efetuada em todo o período de risco. Essa sugestão é baseada no rápido declínio do número de plaquetas em caso de TIH<sup>(14)</sup>. Pacientes sob risco intermediário (incidência entre 0,5 a 1%) devem ter uma contagem de plaquetas efetuada a cada dois dias no mesmo período temporal característico da reação adversa, enquanto os pacientes expostos à heparina há menos de 100 dias devem ser monitorados nas primeiras 24 horas após o início da terapia, de forma a identificar um rápido início da TIH.

Sistemas de escore de probabilidade clínica têm sido desenvolvidos no intuito de assegurar um diagnóstico clínico confiável com alta correlação com o diagnóstico laboratorial. Esses

sistemas têm sido recomendados como uma forma de avaliação anterior aos estudos laboratoriais. Desenvolvido há alguns anos, o sistema de escore designado "4T's" <sup>(21)</sup> é baseado em quatro características típicas da TIH: Trombocitopenia, Tempo, Trombose e a ausência de outras explicações (Quadro 1). Valores são atribuídos a essas características clínicas, e uma pontuação final entre 0 a 3 significa um baixo escore; entre 4 e 5, escore intermediário; e entre 6 a 8 uma alta probabilidade de TIH. Considerando esses escores, uma avaliação preliminar sugere que um baixo escore clínico parece ser adequado para excluir o diagnóstico de TIH na maioria dos casos <sup>(39)</sup>. Assim, pacientes com baixos escores não necessitariam da realização de testes laboratoriais, limitando esses ensaios para pacientes em que os escores fossem inconclusivos (escore intermediário) <sup>(44)</sup>. Altos escores sugerem alta probabilidade para TIH <sup>(45;46)</sup>.

Pontos	2	1	0
<b>Característica Clínica</b>			
<b>Trombocitopenia</b>	Diminuição na contagem de plaquetas > 50% ou menor contagem entre 20-100.000/mm <sup>3</sup>	30-50% de diminuição na contagem de plaquetas ou menor contagem entre 20-100.000/mm <sup>3</sup>	Diminuição na contagem de plaquetas < 30% ou menor contagem < 100.000/mm <sup>3</sup>
<b>Tempo (momento da redução da contagem de plaquetas)</b>	Início definido entre os dias 5-10; ou no primeiro dia (se reexposição à heparina há menos de 100 dias)	Consistente com a imunização, mas não definido (ex: perda de monitorização de plaquetas) u início da trombocitopenia após o dia 10	Diminuição na contagem de plaquetas muito cedo (sem exposição recente à heparina)
<b>Trombose ou outras complicações</b>	Primeiro episódio de trombose; necrose de pele; reação sistêmica aguda após administração IV de heparina	Trombose progressiva ou recorrente; lesão de pele eritematosa, suspeita de trombose	Nenhuma
<b>Outras causas para a trombocitopenia</b>	Nenhuma outra causa evidente	Possível outra causa evidente	Outra causa definida

Quadro 1: Sistema de escore "4T's" para o diagnóstico clínico da trombocitopenia induzida por heparina de acordo com Warkentin 2003 <sup>(21)</sup>.

Recentemente, um novo sistema de escore clínico foi proposto (Sistema Escore Preditivo) <sup>(47)</sup>. Este sistema se baseia em dados clínicos atribuindo valores para cada característica, como sintetizado no quadro 2. Em seu estudo, o autor desse sistema de escore demonstra que pacientes positivos para TIH apresentam escore maior que cinco <sup>(47)</sup>. No entanto, mais estudos são necessários para avaliar a utilidade e a correlação desse sistema de escore com o diagnóstico laboratorial.

Pontos	2	1	0
<b>Característica Clínica</b>			
<b>Tipo de heparina</b>	Heparina não-fracionada	Heparina de baixo peso molecular	
<b>Trombocitopenia</b>	> 60% ou menor contagem < 50.000/mm <sup>3</sup>	40-59% ou menor contagem < 100.000/mm <sup>3</sup>	< 30% ou menor contagem < 150.000/mm <sup>3</sup>
<b>Tempo (momento da redução da contagem de plaquetas)</b>	5-10 dias após exposição à heparina; < 1 dia se exposição prévia	< 5 dias após a exposição	> 10 dias após a exposição
<b>Local da trombose</b>	Ameaçadora da vida	Não imediatamente perigosa à vida	
<b>Presença de lesão de pele</b>		Sim	Não
<b>Outra explicação para a trombocitopenia</b>		Não	Sim

Quadro 2: Sistema de escore preditivo (SEP) para o diagnóstico clínico da trombocitopenia induzida por heparina adaptado de Hammond 2007 <sup>(47)</sup>.

### 2.6.5 Tratamento

Em casos de suspeita da reação adversa, as fontes de heparina devem ser suspensas (incluindo cateteres heparinizados) e o novo tratamento deve ter início imediato por causa do alto risco de trombose, antes mesmo dos resultados dos ensaios laboratoriais <sup>(14)</sup>. O tratamento da TIH consiste em iniciar a terapêutica com anticoagulantes alternativos que reduzam a geração de trombina ou aumentem sua inibição. O tratamento deve continuar até que a contagem de plaquetas volte ao normal <sup>(43)</sup> e trombozes assintomáticas tenham sido investigadas. Nos casos de TTIH, a terapia com anticoagulantes alternativos deve ser cuidadosamente seguida por

terapia com anticoagulação oral durante dois a três meses<sup>(43)</sup>. Os medicamentos de opção são os inibidores diretos (lepirudina, argatroban), heparinóides (danaparóide) e inibidores sintéticos do fator Xa (fondaparinux). As HBPM não são indicadas para o tratamento da TIH em razão da forte reação cruzada entre anticorpos TIH e complexos HPBM-PF4<sup>(18)</sup>. Os anticoagulantes orais também não são indicados no manejo terapêutico da TIH e devem ser iniciados somente após o retorno da contagem de plaquetas aos valores basais<sup>(18;31)</sup>.

### **2.6.6 O estado-da-arte na América Latina e no Brasil**

No Brasil, assim como na América Latina, de uma forma geral, pouco conhecimento se desenvolveu sobre a TIH. Um estudo brasileiro publicado em 2002<sup>(48)</sup> buscou investigar os fatores de risco para tromboembolismo venoso (TEV) sintomático em pacientes hospitalizados cirúrgicos e não-cirúrgicos. Entre os fatores de risco de TEV, como reportado anteriormente, está a trombocitopenia induzida por heparina. Entretanto, os autores não publicaram dados sobre TIH. A incidência de TEV sintomático não foi estratificada por tipo de heparina, tendo sido encontrada igual a 0,6% em pacientes em uso de HNF ou HBPM. Essa incidência de tromboembolismo é, no entanto, subestimada, já que o diagnóstico sintomático tem sensibilidade inferior a 50%<sup>(49)</sup>.

Uma pesquisa por estudos epidemiológicos sobre a frequência da TIH na base de dado específica da América Latina (Lilacs) não identificou qualquer estudo dessa natureza. A estratégia de busca utilizada no Lilacs (thrombocytopenia AND heparin OR heparin, low-molecular-weight) retornou 14 artigos: 4 revisões narrativas, 3 estudos/relatos de caso e 4 não-relacionados ao assunto, sendo que 3 não puderam ser avaliados.

Assim, a incidência de TIH em nosso meio permanece desconhecida, bem como a gravidade de sua implicação clínica. Isso é preocupante considerando-se as diferenças na HNF comercializada no Brasil. Dada a relevância do problema demonstrada por diversos estudos em outros países, notadamente em países do hemisfério norte, bem como a frequência e a potencialidade para o desenvolvimento de importantes eventos clínicos, esta é uma lacuna preocupante em nosso sistema de vigilância de reações adversas.

À luz do conhecimento sobre deficiências como essa no sistema de farmacovigilância brasileiro, a Agência de Vigilância Sanitária (Anvisa) criou em 2005 o projeto intitulado Rede Sentinela, implantado em hospitais de médio e grande porte de vários estados do país. Entre

os objetivos do projeto está o de realizar busca ativa de reações adversas e aumentar o número de notificações do sistema, possibilitando a identificação de sinais que permitam o conhecimento e a vigilância das reações adversas importantes e características de nossa população. A existência da Rede Sentinela reforça a importância do tema e desafia os profissionais e pesquisadores a desenvolverem conhecimentos sobre reações adversas em nosso ambiente.

## **2.7 Imputabilidade das reações adversas**

Um evento clínico pode ocorrer em meio a numerosos possíveis fatores causais e o principal desafio é determinar o nível em que o evento está relacionado a um agente causal suspeito em particular, nesse caso, o medicamento <sup>(7)</sup>. Na busca dessa avaliação, deve-se estar atento ao risco de viés na coleta das informações necessárias (que devem permitir a análise de outras possíveis causas) e à ausência de informações sobre início do evento, características e curso temporal, doenças concomitantes, e outros fatores de confusão, já que dados clínicos são comumente incompletos e a suspeita costuma ser retrospectiva. Nos relatos de caso há tipicamente ausência de informações sobre a exposição do paciente a fármacos, exceto aqueles originários de hospitais <sup>(7)</sup>.

A preocupação sobre a causalidade das reações adversas tem se desenvolvido em duas áreas de estudo: na epidemiologia e no estudo de relatos de casos de reações adversas <sup>(7)</sup>. O raciocínio por trás dos critérios de causalidade para doenças infecciosas defendidos pelos epidemiologistas na década de 1950 é o mesmo a ser feito sobre a avaliação causal de relatórios individuais de reações adversas. Na década de 1970, a necessidade de formular questões que auxiliassem e ao mesmo tempo unificassem os critérios de diagnóstico de RAM, deu origem a diversos algoritmos ou tabelas de decisão que, quando adequadamente aplicados, permitem maior segurança no estabelecimento da relação causal <sup>(50)</sup>. As diretrizes gerais utilizadas para a construção desses sistemas de decisão são:

- A seqüência temporal entre a exposição e o evento;
- A presença ou ausência de outros fatores que poderiam também causar o evento;
- O resultado da descontinuação do fármaco;
- O resultado da reintrodução do medicamento;

- Outros dados que sustentem a associação.

Os critérios de suspensão do fármaco e reexposição ao mesmo apresentam, contudo, limitações práticas em casos de lesão irreversível desencadeada pela reação adversa e em casos de RAM grave, nos quais não seria ético reexpor o paciente ao medicamento. Assim, quando o risco associado à reação adversa é alto, como na TIH, a análise de retirada do fármaco e reexposição são inviáveis.

Muitas tabelas de decisão determinam julgamentos quantitativos a partir de perguntas cujas respostas são convertidas em pontuações. A pontuação referente a cada resposta é somada e o escore final é convertido segundo uma escala de probabilidade. Um dos métodos mais difundidos para a avaliação de causalidade das RAM é a Escala de Probabilidade de RAM segundo Naranjo e colaboradores <sup>(51)</sup>. Entretanto, a rigidez dos critérios para se categorizar uma relação causal como definida nesse sistema constitui uma de suas limitações práticas <sup>(50)</sup>.

## **2.8 Sistemas de escore clínico**

A intenção dos sistemas de escore é quantificar uma combinação de eventos e usar o escore resultante para estimar um desfecho ou a severidade de uma doença <sup>(52)</sup>. Vários termos são usados como sinônimos para designar esses sistemas:

- Sistemas de escore;
- Sistemas de escore de probabilidade;
- Sistemas de probabilidade pré-teste
- Escalas clínicas;
- Escalas diagnósticas;
- Tabelas de decisão;
- Modelo preditivo;
- Algoritmo clínico;
- Algoritmo de predição de risco.

Apesar de utilizados de forma intercambiável, existe diferença entre os significados dos termos algoritmo e sistema de escore. O algoritmo clínico é um processo sistemático que

consiste de uma seqüência ordenada de passos sendo que cada passo depende do desfecho do anterior <sup>(53)</sup>. O termo é comumente usado para descrever processos estruturados de diretrizes clínicas vinculados a programas de computador (softwares) ou para planejamento em saúde. Na clínica esses softwares são chamados Sistemas de Suporte à Decisão Clínica (SSDC) e são programas computacionais interativos utilizados para direcionarem médicos e outros profissionais de saúde a um correto diagnóstico. Para tanto, esses programas incluem diretrizes baseadas em evidências, tesauros e uma ferramenta para a aplicação da metodologia probabilística bayesiana. A utilidade dos SSDC é apoiada pelos estudos de psicologia cognitiva que têm demonstrado que o cérebro humano é incapaz de realizar avaliação sem ajuda em situações complicadas, especialmente quando se avalia a provável causa de um evento <sup>(54)</sup>. Sistemas que ajudem os profissionais de saúde a explorar de forma mais completa as possibilidades diagnósticas podem, conseqüentemente, reduzir erros diagnósticos <sup>(55)</sup> e aumentar a probabilidade desses profissionais em reconhecer problemas pouco comuns. Muitos SSDC melhoram o desempenho dos médicos <sup>(56)</sup>, no entanto, necessitam de aparato computacional sofisticado e, muitas vezes, de acesso a rede mundial de computadores (internet), o que é caro e pouco viável em diversas instituições de saúde. Além disso, a metodologia probabilística bayesiana requer informações específicas (exigidas para análises robustas dos eventos) sobre a epidemiologia e a natureza dos eventos clínicos, sendo a maior limitação para a aplicação destes métodos a inexistência de dados sobre a incidência de muitos eventos clínicos, e sua ocorrência na presença e na ausência de muitos fármacos <sup>(50)</sup>.

Já os sistemas de escore, ou tabelas de decisão, estimam de forma simples a probabilidade de um desfecho podendo ser utilizados na forma de cartões de bolso e acessados de forma manual. As funções propostas para esses sistemas foram as de auditoria comparativa entre profissionais, em pesquisas para a avaliação de taxas de desfechos e auxílio na estratificação em ensaios clínicos aleatorizados e no manejo clínico e terapêutico de pacientes <sup>(52)</sup>. Os sistemas de escore aplicados na clínica, tópico de interesse dessa dissertação, serão subseqüentemente tratados aqui como sistemas de escore clínico (SEC).

A proposta dos SEC como métodos para guiar o cuidado e o tratamento do paciente (por exemplo: quando suspender um tratamento ou registrar alta a um paciente) tem sido alvo de debate apesar de esses sistemas terem demonstrado serem tão eficientes quanto médicos na predição da sobrevivência <sup>(52)</sup>.

Os SEC podem ser genéricos, aplicáveis a um grupo de desfechos, como a Escala de Probabilidade de RAM de Naranjo, ou específicos, direcionados a um grupo específico de

pacientes. Os SEC podem ainda ser anatômicos, quando avaliam a extensão de um dano, ou fisiológicos, quando avaliam o impacto do dano a uma função. A escolha do SEC vai depender da proposta de uso, sendo que os principais critérios para a seleção do instrumento devem ser a acurácia, grau de confiabilidade, e a facilidade de utilização na prática clínica diária. A qualidade do ajuste da equação matemática usada para estimar o desfecho também é importante <sup>(52)</sup>.



### 3 Justificativa

A trombocitopenia induzida por heparina (TIH) é relatada como uma reação adversa comum nos estudos internacionais. Sendo um distúrbio de hipercoagulabilidade adquirida, é uma reação adversa hematológica de evolução grave, dada a possibilidade de eventos tromboembólicos. A TIH ameaça a vida, pode prolongar a hospitalização e causar deficiência ou incapacidade persistente ou significativa no paciente. Além desses prejuízos ao paciente, deve-se ainda ressaltar o elevado custo de hospitalizações prolongadas.

A Anvisa e a Organização Mundial de Saúde (OMS) têm demonstrado preocupação sobre o tema. O Boletim nº. 1 de 2007 da OMS <sup>(33)</sup> divulgou nota sobre a inclusão da TIH de início tardio na bula da heparina sódica injetável do laboratório Baxter. Em 28 de dezembro de 2006 um alerta federal de farmacovigilância <sup>(32)</sup>, divulgado no site da Anvisa, teve também como foco a TIH de início tardio. O alerta informa sobre a possibilidade de eventos trombóticos como apresentação inicial de TIH, podendo ocorrer até várias semanas após a descontinuação da terapia com heparina e reitera que os pacientes que apresentam trombocitopenia ou trombose após o uso de heparina devem ser avaliados para TIH ou TIH tardia. O alerta termina reforçando a necessidade de que os casos dessas reações, bem como de outras reações adversas graves, sejam notificados por meio do Formulário de Suspeita de Reação Adversa disponível no endereço eletrônico da agência <sup>(57)</sup>.

No âmbito internacional, dois SEC foram desenvolvidos para a avaliação clínica da TIH. O sistema 4T's demonstrou um alto Valor Preditivo Negativo (VPN) ao ser aplicado a pacientes de dois hospitais diferentes, porém uma grande variação no Valor Preditivo Positivo (VPP) entre os dois cenários foi observada, possivelmente pela falta de experiência clínica na sua aplicação em um dos hospitais participantes do estudo <sup>(39)</sup>. Esse fator pode ser uma falha importante do sistema, já que a exigência de prática na aplicação do escore revela pouca clareza e objetividade do instrumento, limitando seu uso entre os profissionais de saúde. Esse estudo encontrou ainda uma boa concordância inter-observador para o sistema, com um valor kappa igual a 0,84 (IC 95%: 0,75 – 0,94), mas não avaliou a concordância entre o diagnóstico laboratorial e o diagnóstico do sistema 4T's. O Sistema de Escore Preditivo (SEP) foi muito recentemente descrito e um estudo preliminar observou somente que a maioria dos pacientes com diagnóstico laboratorial para TIH apresentavam um escore elevado (média igual a seis pontos) <sup>(47)</sup>. A avaliação do sistema de escore 4T's têm sido alvo de estudos em âmbito internacional. No entanto, ainda é um tema em investigação, e nenhum estudo foi encontrado abordando a avaliação do SEP, provavelmente por ter sido o mesmo muito recentemente descrito. Ambos os sistemas devem ser amplamente avaliados em diferentes populações e

condições clínicas para que um conhecimento sistematizado sobre o desempenho desses escores seja estabelecido. Por fim, nenhum estudo descrevendo a qualidade do ajuste das equações matemáticas utilizadas na construção dos SEC aqui abordados foi encontrado.

A avaliação de um sistema de escore clínico de fácil aplicação e de alta precisão é especialmente interessante para a utilização em nosso meio, dadas as enormes carências financeiras do sistema de saúde do país. Considerando ainda as dificuldades de se manter equipamento e pessoal especializado na realização de testes laboratoriais para TIH nas diversas unidades de saúde, um SEC acreditado poderá permitir o reconhecimento clínico da reação com a rapidez necessária, evitando-se maiores prejuízos à saúde do paciente e ao sistema de saúde. Deve-se ressaltar ainda que tratar a TIH com anticoagulantes alternativos evita agravos desnecessários à saúde dos acometidos. Além de uma obrigação do estado brasileiro, essa é uma forma de evitar maiores gastos para o sistema de saúde. Nos Estados Unidos, por exemplo, são estimados 600.000 novos casos de TIH por ano <sup>(58)</sup> e um custo devido a complicações da TIH, somente em cirurgias cardíacas, de \$300 milhões de dólares <sup>(59)</sup>. O tratamento de 10 dias com Fondaparinux de todos os novos casos de TIH custaria cerca de \$30 milhões, representando uma economia de \$270 milhões de dólares.

Diante do exposto, a determinação da confiabilidade e da acurácia dos SEC apresentados na literatura para o diagnóstico clínico da TIH amplia horizontes sobre a farmacoepidemiologia e a farmacovigilância da TIH, aumentando a qualidade do reconhecimento da síndrome, e possibilitando a introdução de protocolos para o reconhecimento e manejo dessa reação adversa. Para atingir tais objetivos se fazem necessários estudos de validação. Portanto, o presente estudo, com foco maior na avaliação de um SEC aplicável de forma simples e pouco onerosa é de grande interesse em nosso país, onde o desenvolvimento de estratégias de custo acessível é essencial para melhorar o cuidado à saúde.

É importante enfatizar que este estudo é pioneiro em nosso meio, embora os casos analisados não sejam oriundos de uma pesquisa empírica, e pretende ser alavancador de novas pesquisas de farmacoepidemiologia em consonância com os interesses da Anvisa e em prol do manejo de pacientes que necessitam utilizar medicamentos que, à priori, podem apresentar graves, e às vezes fatais, reações adversas.

## 4 Objetivos

#### **4.1 Objetivo geral**

- Determinar a confiabilidade e a acurácia de sistemas de escore clínico para o diagnóstico da trombocitopenia induzida por heparina (TIH).

#### **4.2 Objetivos específicos**

- Identificar casos clínicos descritos na literatura com características apropriadas para a aplicação dos sistemas de escore clínico (SEC) para o diagnóstico da TIH;
- Determinar a confiabilidade e a acurácia dos SEC apresentados na literatura para o diagnóstico da TIH utilizando os resultados laboratoriais dos casos;
- Propor estratégias para aperfeiçoar os instrumentos diagnósticos estudados;
- Determinar a confiabilidade e a acurácia dos sistemas modificados.

## 5 Metodologia

## 5.1 Caracterização do estudo

### *Tipo de estudo*

Estudo comparativo da confiabilidade e acurácia entre diferentes sistemas de escore clínico (SEC) para o diagnóstico de trombocitopenia induzida por heparina (TIH).

### *Local*

Centro de Estudos do Medicamento (Cemed) da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

### *Tipo de participantes*

Foram incluídos casos descritos na literatura de pacientes que receberam terapia com heparina não-fracionada (HNF) ou heparina de baixo peso molecular (HBPM), independente da indicação, e evoluíram com suspeita de trombocitopenia induzida por heparina.

### *Tipo de intervenção*

Tratamento terapêutico ou profilático com HNF ou HBPM.

### *Desfecho clínico*

Suspeita de TIH confirmada ou descartada por diagnóstico referência (padrão-ouro). O diagnóstico considerado referência consistiu no teste laboratorial (ensaio funcional ou imunoenzimático para a detecção de anticorpos dependentes de heparina).

*Características necessárias para a aplicação dos sistemas de escore clínico 4T's<sup>(21)</sup> e SEP<sup>(47)</sup>.*

As informações necessárias para aplicação dos SEC foram assim definidas:

- Tipo de heparina utilizado no tratamento do paciente;
- Relato de exposição prévia do paciente a heparina nos 100 dias anteriores ao tratamento em questão;

- Dia da suspeita da reação ou relato temporal dos sintomas que permitisse estimar o momento provável de início da reação;
- Redução percentual na contagem de plaquetas ou menor contagem de plaquetas observada, ou ainda dados dos exames hematológicos que permitissem a imputação dessas informações;
- Ocorrência de complicações ou seqüelas decorrentes consequência da reação adversa como trombose ou re-trombose (causalidade associada ou suspeita), lesões e distúrbios associados ou decorrentes de problemas tromboembólicos, lesões de pele induzidas por heparina, reações sistêmicas agudas após injeção intravenosa de heparina ou outras seqüelas relacionadas à TIH;
- Relato de outras explicações que pudessem causar trombocitopenia;

Nos casos em que a redução percentual não estava documentada e não pode ser imputada, a menor contagem de plaquetas foi o critério considerado para a aplicação dos SEC. Isso foi possível já que tanto o sistema 4T's quanto o SEP permitem a atribuição de valores na presença de uma ou outra informação. Em caso das duas informações serem disponíveis, utilizou-se a redução percentual, dada sua maior importância na caracterização da TIH.

Casos onde informações sobre outras explicações possíveis para a trombocitopenia não estavam claramente documentadas, estas foram consideradas possíveis já que esta é a situação mais comum na rotina clínica.

## **5.2 Identificação, seleção dos estudos e extração de dados**

A identificação e seleção dos artigos, bem como a extração dos dados, foram realizadas no período de abril a maio de 2008.

As bases de dados Medline, Scopus, Web of Science e Scirus foram pesquisadas com uma estratégia de busca abrangente. As palavras-chave *heparin*, *thrombocytopenia*, *heparin-induced thrombocytopenia*, *case report* e *cases*, combinadas de formas variadas, compuseram a estratégia. Foram incluídos todos os tipos de desenho epidemiológico (Apêndice A), bem como os artigos de revisão, comentários e cartas que apresentassem descrição das características clínicas de casos de trombocitopenia induzida por heparina ou suspeitos da



reação. A busca incluiu filtro de data e língua, tendo sido considerados somente artigos publicados no ano de 1995 em diante em línguas inglesa, espanhola e portuguesa.

Uma seleção não-sistemática foi realizada considerando que os artigos incluídos no estudo deveriam conter descrição apropriada de casos clínicos e das características necessárias para a aplicação dos sistemas de escore clínico 4T's e SEP, com posterior diagnóstico laboratorial do caso. Na ausência de um desses dados os autores dos artigos identificados na busca foram contatados a fim de se obter as informações necessárias e, em caso de resposta contendo as informações necessárias, o caso foi incluído <sup>(60)</sup>.

Os dados clínicos relevantes de cada caso foram extraídos dos artigos segundo um protocolo padronizado (Apêndice B) contendo as seguintes informações:

- Idade e sexo do paciente, sempre que disponíveis;
- Tipo de heparina utilizada na terapia (HNF ou HBPM);
- Exposição prévia do paciente à heparina – últimos 100 dias (Sim ou Não);
- Dia da suspeita da TIH;
- Redução percentual da contagem de plaquetas ou menor contagem de plaquetas;
- Tromboses e outras complicações adequadamente diagnosticadas;
- Outras causas que justificassem a trombocitopenia;
- Diagnóstico referência.

### **5.3 Sistemas de escore clínico**

O sistema 4T's e o SEP, apresentados na literatura, foram os sistemas de escore clínico aplicados aos casos.

A classificação dos escores segundo o sistema 4T's segue o critério mostrado no quadro 3:

Escore (pontos)	Classificação de probabilidade
1 a 3	Baixo
4 e 5	Intermediário
6 a 8	Alto

Quadro 3: Classificação dos escores atribuídos aos casos suspeitos de trombocitopenia induzida por heparina pela aplicação do sistema 4T's <sup>(21)</sup>.

Para as análises subseqüentes, duas situações foram consideradas:

- Os pacientes apresentando escores intermediários foram considerados casos indefinidos e retirados na análise, sendo então os casos com escore baixo definidos como casos de diagnóstico negativo de TIH e os casos com escore alto definidos como casos de diagnóstico positivo para TIH.
- Os casos com escores indeterminados foram incluídos na análise, utilizando-se para isso um ponto de corte definido em uma curva ROC (*receiver operator characteristic curve*), permitindo assim que os escores fossem categorizados em negativo e positivo.

A classificação dos escores do SEP <sup>(47)</sup> foi definida como diagnóstico negativo para TIH em todos os casos com escore entre 1 a 5 e diagnóstico positivo para TIH em todos os escores iguais ou acima de 6.

Como o SEP prevê apenas duas situações para o critério que avalia a existência de outras causas para a trombocitopenia (Sim e Não), nos casos em que outra explicação para a trombocitopenia era descrita como possível definiu-se que o valor zero (0) seria atribuído (existência de outra explicação para a trombocitopenia). Além disso, o critério de classificação das trombozes quanto ao risco imediato à vida é de difícil definição, pois essa avaliação depende, muitas vezes, do estado geral do paciente, e não somente do sítio da trombose. Para esse critério, os escores foram atribuídos considerando-se a gravidade do evento e a possibilidade de intervenção para a reversão do quadro.

## 5.4 Análise de dados

Os dados foram digitados em um banco contendo as informações dos casos extraídas dos artigos por meio do programa Excel<sup>®</sup> versão 2003.

A avaliação dos SEC foi realizada utilizando evidências da validade e confiabilidade. Foi estudada a validade de conteúdo (método derivado de avaliações psicométricas) <sup>(61;62)</sup>, a validade preditiva (acurácia) e o índice de confiabilidade dos SEC.

- Validade de conteúdo: é a relação entre o conteúdo do SEC e o que ele intenciona medir <sup>(61)</sup>. Na prática, é um julgamento sobre se o instrumento abrange os diferentes aspectos do seu objeto e não contém elementos que podem ser atribuídos a outros objetos <sup>(62)</sup>. É um julgamento subjetivo sobre se os critérios fazem sentido. Para isso os principais aspectos relacionados à TIH (tipo de heparina, trombocitopenia, tempo e risco de trombose) foram comparados com os elementos medidos pelos SEC.

- Validade preditiva ou acurácia: avaliação da precisão da informação obtida por meio do instrumento diagnóstico. A acurácia de uma medida refere-se à extensão em que a medida representa o valor real do atributo que está sendo avaliado <sup>(63)</sup>. Dois índices são utilizados na estimação da acurácia de um teste: sensibilidade e especificidade <sup>(64)</sup>. A sensibilidade é a medida da probabilidade de um diagnóstico correto de doença ou a probabilidade que um dado doente seja corretamente identificado pelo teste. A especificidade é medida da probabilidade de correta identificação pelo teste de um não-doente <sup>(53)</sup>. Casos positivos corretamente identificados pelo teste são definidos “verdadeiros positivos”; casos que apresentam resultados positivos, mas que na verdade não são doentes, são definidos “falsos positivos”; casos negativos e que verdadeiramente não têm a doença são “verdadeiros negativos”; e aqueles que apresentam resultados negativos, mas possuem que possuem a doença, são os “falsos negativos”. Utilizando-se essa terminologia, a sensibilidade (*s*) e a especificidade (*e*) são calculadas pelas seguintes fórmulas <sup>(64)</sup>:

### Fórmula 1:

$$s = \frac{\text{Verdadeiros positivos}}{\text{Todos os doentes}^*}$$

Todos os doentes\*

\* Todos os doentes = verdadeiros positivos + falsos negativo

**Fórmula 2:**

$$e = \frac{\text{Verdadeiros negativos}}{\text{Todos os não-doentes}^*}$$

Todos os não-doentes\*

\* Todos os não-doentes = verdadeiros negativos + falsos positivos

Apesar da sensibilidade e a especificidade fornecerem informações sobre a acurácia do teste, estes índices não fornecem informações sobre o significado de um resultado positivo ou negativo <sup>(64)</sup>. A avaliação do valor preditivo de um teste, no entanto, depende da prevalência da doença na população. Dado que a prevalência da TIH não está bem definida na literatura, apresentando variações importantes nas diferentes populações estudadas, neste estudo não se utilizou essa avaliação.

- Índice de confiabilidade: consiste na demonstração da concordância do instrumento com relação ao diagnóstico padrão-ouro. O grau de concordância dos SEC com o diagnóstico laboratorial (padrão-ouro) foi avaliado utilizando a Estatística de Kappa de Cohen <sup>(65)</sup>. O coeficiente de Kappa ( $k$ ) ou coeficiente de confiabilidade é a medida adequada para variáveis categóricas e possui a importante característica de calcular a proporção de concordância entre duas medidas de um mesmo fenômeno, corrigindo a chance de concordância esperada entre duas medidas totalmente não relacionadas <sup>(63)</sup>. Essa estatística é hoje a ferramenta padrão para análises de concordância entre desfechos binários entre dois observadores ou dois métodos de mensuração <sup>(66)</sup>.

O coeficiente de kappa é definido pela equação matemática:

**Fórmula 3:**

$$k = \frac{P_0 - P_e}{1 - P_e}$$

Onde:

$P_0$  = proporção da concordância observada

$P_e$  = proporção da concordância esperada

A estatística de Kappa de Cohen varia de zero a um. No primeiro caso as duas medidas concordam somente de maneira aleatória; no segundo, a concordância é perfeita. Métodos estatísticos são disponíveis para cálculo do intervalo de confiança do coeficiente de Kappa <sup>(67)</sup>. Não há consenso universal sobre a interpretação do coeficiente de Kappa. Nesse trabalho serão adotadas as seguintes categorias para a interpretação qualitativa da força da concordância sugerida por Fleiss <sup>(67)</sup> (Quadro 4):

<b>Coeficiente de Kappa</b>	<b>Interpretação</b>
Maior que 0,75	Concordância excelente
Entre 0,40 e 0,75	Concordância regular a boa
Menor que 0,40	Concordância ruim

Quadro 4: Categorias para a interpretação da força da concordância calculada pelo coeficiente de kappa, segundo Fleiss 1981 <sup>(67)</sup>.

As análises foram realizadas utilizando-se os softwares SPSS 14.0 for Windows<sup>®</sup> e o OpenEpi 2.2.1<sup>®</sup> <sup>(68)</sup>.

## 6 Resultados

## 6.1 Descrição dos casos

Dezesseis artigos foram incluídos e forneceram um total de 73 casos clínicos (Apêndice B). Esses casos constituíram a amostra do presente estudo. As características demográficas e clínicas dos casos estão descritas na Tabela 1.

Características	Média	DP	n	%	Valor Mínimo	Valor Máximo	Amostra válida
Idade (anos)	57,2	2,8			22	65	40
Sexo							40
Feminino			18	45,0			
Masculino			22	55,0			
Diagnóstico							73
Positivo			69	94,5			
Negativo			4	5,5			
Heparina (tipo)							73
HBPM			23	31,5			
HBPM e HNF			2	2,7			
HNF			48	65,8			
Descrição							73
TIH Início rápido			22	30,1			
TIH início tardio			3	4,1			
TIH clássica			48	65,8			
Exposição Prévia							73
Sim			29	39,7			
Não			44	60,3			
Dia de suspeita da reação*	6,4	3,9			1	20	70
Diminuição relativa do nº. de plaquetas (%)	67,0	23,5			8,5%	98,6%	36
Menor contagem observada ( $\times 10^9/L$ ) **	74,6	69,3			2,9	339,0	73
Outras causas para a trombocitopenia							73
Nenhuma			26	35,6			
Possível			47	64,4			
Definida			0	0			

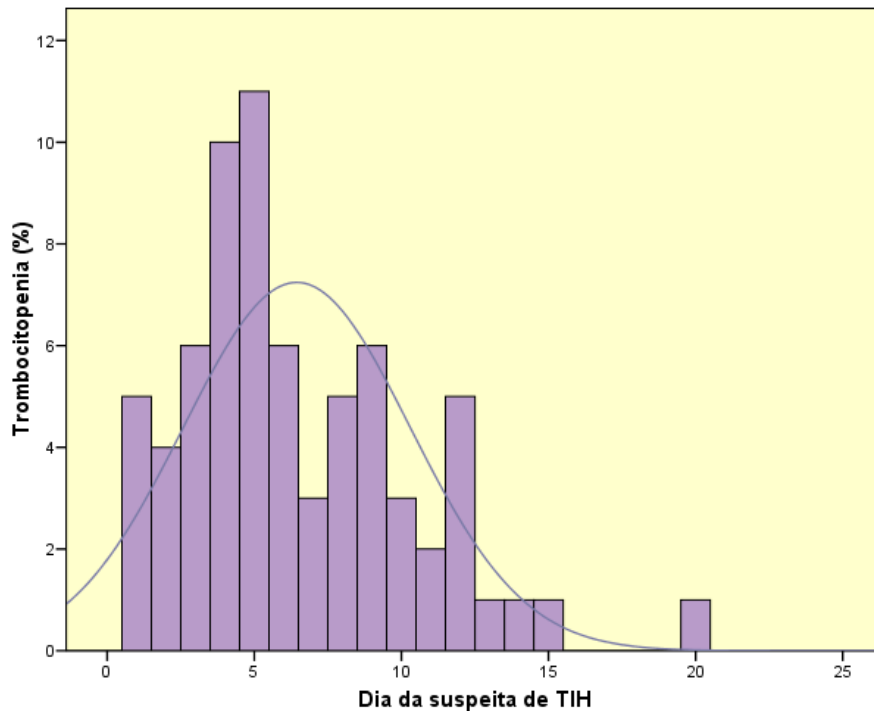
Tabela 1: Características demográficas e clínicas dos casos suspeitos de trombocitopenia induzida por heparina (TIH).

\* Excluídos os casos de início tardio

\*\* mediana = 53,0; moda = 50,0

DP = desvio-padrão

As características clínicas dos pacientes selecionados se distribuem de acordo com o padrão dos casos de TIH descrito na literatura. O período de maior ocorrência dos casos foi até o dia 15, com maior frequência de casos até o dia 10 (excluindo-se os casos de TIH de início tardio) (Gráfico 1).



\*excluindo os casos de TIH de início tardio (n = 70)

Gráfico 1: Distribuição dos casos clínicos segundo o dia da suspeita de trombocitopenia induzida por heparina (TIH).

A redução percentual da contagem de plaquetas foi em geral acima de 50,0% (Gráfico 2), sendo que a mediana da redução da contagem de plaquetas foi igual a 68,4%. De maneira semelhante, alguns pacientes apresentaram um valor para menor contagem de plaquetas bastante diminuído, mas de forma geral a menor contagem observada permaneceu em torno de  $53.000/\text{mm}^3$ , como esperado para a TIH (Tabela 2).



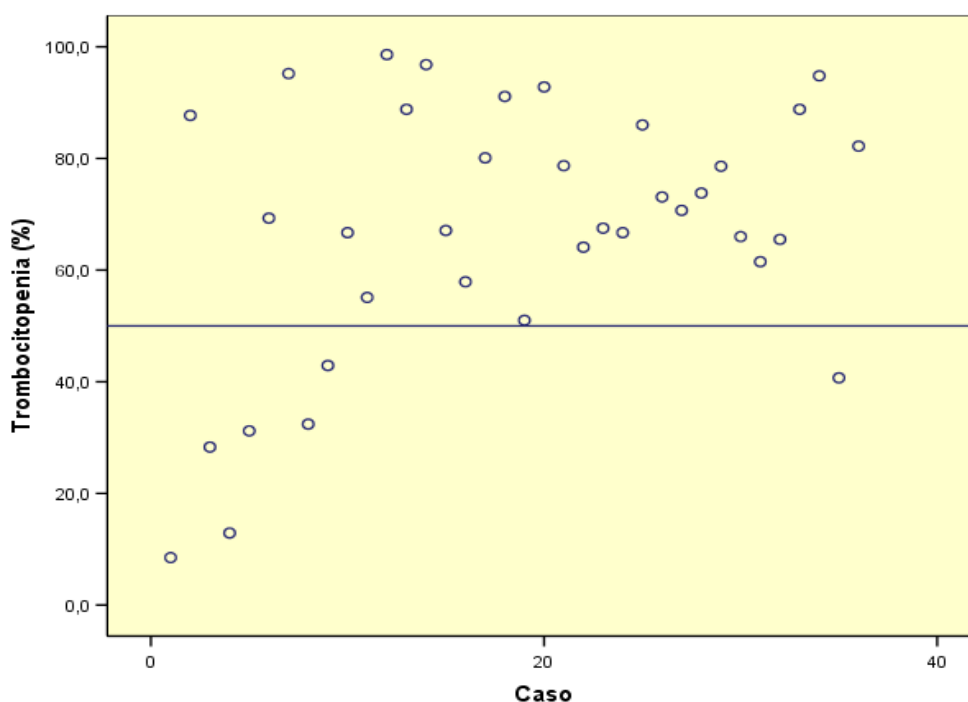


Gráfico 2: Dispersão dos percentuais de redução no número de plaquetas dos casos suspeitos de trombocitopenia induzida por heparina (TIH).

Percentis	Contagem de plaquetas (/mm <sup>3</sup> )
25	32500
50	53000
75	79500

Tabela 2: Percentis da menor contagem de plaquetas observada nos casos suspeitos de trombocitopenia induzida por heparina incluídos na amostra do estudo.

Do total de pacientes estudados (n= 73), 31 apresentaram um primeiro episódio de trombose (42,5%), seis (8,2%) tinham suspeita de trombose não comprovada adequadamente, e dois (2,7%) desenvolveram recorrência de trombose anteriormente resolvida. Quatro pacientes desenvolveram lesão de pele eritematosa (5,5%) e dois desenvolveram necrose de pele (2,7%). Um paciente desenvolveu reação aguda sistêmica (dispnéia, taquicardia e hipotensão) após administração *IV bolus* de heparina. Ao todo, 46 (63,0%) dos pacientes apresentaram alguma complicação ao longo da história clínica, e todos eles sendo positivos para TIH.

## 6.2 Validade de Conteúdo

Para a avaliação da validade de conteúdo dos SEC, os sinais mais característicos da TIH juntamente com os critérios adotados para a avaliação dessas características em ambos os sistemas de escores foram organizados em um diagrama. Este permitiu observar os diferentes aspectos da TIH contidos nos instrumentos, bem como a inclusão, ou não, de elementos que poderiam ser atribuídos a outros objetos não relacionados à TIH. (Figura 4).

Principais aspectos relacionados à TIH	Critérios adotados pelo sistema 4T's	
	Critérios adotados pelo sistema 4T's	Critérios adotados pelo SEP
Tipo de heparina	-	+
Trombocitopenia	+	+
Tempo	+	+
Trombose e outras complicações	+	Risco de vida imediato consequente ao sítio da trombose
		Presença de lesão de pele
	Outras causas para a trombocitopenia	Outras causas para a trombocitopenia

Figura 4: Diagrama comparativo dos principais aspectos relacionados à trombocitopenia induzida por heparina (TIH) e dos critérios adotados para sua mensuração nos sistemas de escore disponíveis para o diagnóstico da reação (sistema 4T's e SEP).

SEP = Sistema de Escore Preditivo

A análise do diagrama mostra que o sistema 4T's considera três das características fundamentais da TIH (trombocitopenia, tempo, e trombose e outras complicações) e acrescenta um critério: existência de outras causa para a trombocitopenia. Apesar desse critério não ser um aspecto fundamental da TIH, este sistema pontua situações clínicas bastante comuns, já que uma série de doenças pode levar um a quadro trombocitopênico. No

entanto o risco para TIH não é estratificado segundo o tipo de heparina, outro aspecto importante. Ao todo, o 4T's atribui escores para quatro critérios.

O SEP avalia três das características fundamentais da TIH (tipo de heparina, trombocitopenia, tempo). No entanto, os índices adotados para a avaliação dos critérios trombocitopenia e tempo são diferentes dos adotados pelo sistema 4T's. O SEP avalia também a existência de outras causas para a trombocitopenia, novamente adotando índices diferentes aos do sistema 4T's. Nesse caso específico, o instrumento não prevê casos onde exista uma possível outra causa para a trombocitopenia (o critério é categorizado em sim e não). Nesse caso, a decisão fica a cargo da compreensão do aplicador, o que pode trazer importante viés de aplicação ao sistema. Finalmente, o SEP decompõe o aspecto trombose e outras complicações em dois critérios: sítio da trombose ameaçador imediato ou não à vida e presença de lesões de pele. Ao todo, o SEP atribui escores para seis características.

### 6.3 Confiabilidade e acurácia

#### *Sistema de escore clínico 4T's*

A aplicação do sistema 4T's aos 73 casos extraídos da literatura mostrou que metade dos casos negativos foi corretamente diagnosticada pelo sistema, e que todos os casos com alto escore apresentavam um diagnóstico referência de TIH. No entanto, uma grande parcela dos casos (42,5%) foi classificada com um escore intermediário ou indefinido (Tabela 3).

Classificação dos escores do sistema 4T's		TIH		
		Não	Sim	Total
Baixo	n (%)	2 (50,0)	2 (2,9)	4 (5,5)
Intermediário	n (%)	2(50,0)	29 (42,9)	31 (42,5)
Alto	n (%)	0 (-)	38 (55,1)	38 (52,1)
Total	n (%)	4 (100,0)	69 (100,0)	73 (100,0)

Tabela 3: Distribuição dos escores atribuídos aos casos clínicos pela aplicação do sistema de escore clínico 4T's.

A primeira análise de confiabilidade do sistema 4T's considerou apenas escores baixo e alto ( $n= 42$ ), como descrito no item *Sistemas de escores clínicos* (5.6) do capítulo Metodologia. Seguindo essa premissa, o coeficiente de Kappa para a análise de concordância entre o sistema 4T's e o diagnóstico referência (padrão-ouro) foi igual a 0,64 (IC 95%: 0,36 - 0,92; valor-p = 0,00). Segundo as categorias de interpretação adotadas, a concordância entre o sistema 4T's e o diagnóstico referência é considerada regular a boa.

A avaliação da acurácia do sistema mostrou que a sensibilidade do teste foi igual a 95,0% (IC 95%: 83,5 - 98,6) e a especificidade foi igual a 100,0% (IC 95%: 34,2 - 100,0).

Uma segunda análise, intitulada sistema de escore clínico 4T's categorizado, foi realizada incluindo os casos com escores indeterminados. Para tal análise foi necessária a determinação de um ponto de corte que permitisse categorizar os escores do sistema em diagnóstico positivo ou negativo para TIH. Essa categorização foi feita por meio da construção de um gráfico de curva ROC (Gráfico 3). O ponto escolhido como corte foi aquele que maximizava simultaneamente a sensibilidade e a especificidade, estando este usualmente mais próximo ao canto superior esquerdo do gráfico <sup>(69)</sup>.

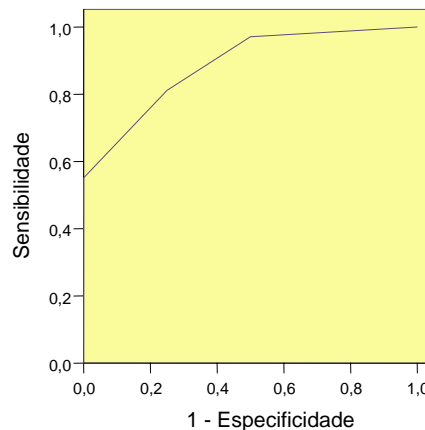


Gráfico 3: Curva ROC da probabilidade de um resultado verdadeiro positivo (diagnóstico referência) versus a probabilidade de um resultado falso positivo (1-e) para a série de escores do sistema 4T's categorizado

O corte no escore 5 apresentou o mais adequado equilíbrio entre sensibilidade e especificidade (Tabela 4), sendo então definido como ponte de corte para essa análise, ou seja, casos com escore igual ou maior a 5 foram considerados positivos para TIH. A tabela 5 mostra a distribuição dos diagnósticos atribuídos aos casos pela classificação categorizada construída para o sistema 4T's.

Positivo maior ou igual a	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
3	97,1	50,0
4	95,7	50,0
5	81,1	75,0
6	55,1	100,0

Tabela 4: Sensibilidade e especificidade dos pontos de cortes do sistema de escore clínico 4T's categorizado.

Classificação dos escores do sistema 4T's categorizado		TIH		
		Não	Sim	Total
Não	n (%)	2 (50,0)	2 (2,9)	4 (5,5)
Sim	n (%)	2(50,0)	67 (97,1)	69 (94,5)
Total	n (%)	4 (100,0)	69 (100,0)	73 (100,0)

Tabela 5: Distribuição dos escores atribuídos aos casos clínicos analisados pela aplicação do sistema de escore clínico 4T's categorizado em relação ao diagnóstico padrão-ouro para a trombocitopenia induzida por heparina (TIH).

O coeficiente de Kappa para a análise de confiabilidade entre o sistema 4T's categorizado e o diagnóstico padrão-ouro foi igual a 0,23 (IC 95%: 0,06 - 0,41; valor-p = 0,008). Segundo as categorias para interpretação do coeficiente de kappa adotadas, essa concordância é considerada ruim.

A acurácia do sistema demonstrou sensibilidade igual a 81,1% (IC 95%: 70,4 - 88,7) e especificidade igual a 75,0% (IC 95%: 30,1 - 95,4).

### *Sistema de escore clínico SEP*

O Sistema de Escore Preditivo diagnosticou corretamente a totalidade dos casos negativos, porém classificou também 21 (30,4%) pacientes doentes como não-doentes. Os restantes 48 casos foram diagnosticados corretamente pelo SEP (Tabela 6).

Classificação dos escores do SEP		TIH		
		Não	Sim	Total
Não	n (%)	4 (100,0)	21 (30,4)	25 (34,2)
Sim	n (%)	0 (-)	48(69,6)	48 (69,6)
Total	n (%)	4 (100,0)	69 (100,0)	73 (100,0)

Tabela 6: Distribuição dos escores atribuídos aos casos clínicos analisados pela aplicação do Sistema de escore preditivo (SEP) em relação ao diagnóstico padrão-ouro para a trombocitopenia induzida por heparina (TIH).

O coeficiente de Kappa para a análise de confiabilidade entre o SEP e o diagnóstico referência foi igual a 0,20 (IC 95%: 0,06 - 0,34; valor-p = 0,004). Segundo as categorias para interpretação do coeficiente de kappa adotadas, essa concordância é considerada ruim.

A avaliação da acurácia do sistema mostrou que a sensibilidade do teste foi igual a 69,6% (IC 95%: 57,9 - 79,2) e a especificidade igual a 100,0% (IC 95%: 51,0 - 100,0).

### **6.4 Propostas para o aprimoramento dos sistemas de escore clínico**

Duas propostas foram testadas no intuito de aprimorar a qualidade dos instrumentos de diagnóstico clínico da TIH. A primeira foi adicionar ao sistema de escore 4T's (instrumento que demonstrou melhor desempenho no conjunto das análises) o critério tipo de heparina. O modelo do escore está apresentado no quadro 5.

Pontos	2	1	0
<b>Característica Clínica</b>		HNF	HBPM
<b>Trombocitopenia</b>	> 50% ou menor contagem de plaquetas entre 20-100.000/mm <sup>3</sup>	30-50% ou menor contagem entre 10-19.000/mm <sup>3</sup>	Diminuição < 30% ou menor contagem < 10.000/mm <sup>3</sup>
<b>Tempo (momento da redução da contagem de plaquetas)</b>	Início definido entre os dias 5-10, ou < 1d se exposição à heparina nos últimos 100 d	Início incerto, mas consistente com imunização ou depois de 10 d	Muito cedo (sem exposição recente à heparina)
<b>Trombose e outras complicações</b>	Primeiro episódio de trombose, necrose de pele, reação aguda sistêmica após heparina IV <i>in bolus</i>	Trombose progressiva, recorrente ou suspeita e não comprovada, lesão de pele eritematosa	Nenhuma
<b>Outras causas para a trombocitopenia</b>	Nenhuma outra causa para a trombocitopenia	Outra causa possível para a trombocitopenia	Outra causa definitiva para a trombocitopenia

Quadro 5: Modelo final para o sistema de escore 4T's +1 para diagnóstico da trombocitopenia induzida por heparina, proposto como aprimoramento ao sistema 4T's apresentado na literatura.

HNF = heparina não-fracionada; HBPM = heparina de baixo peso molecular; d = dia.

A classificação dos escores segundo a probabilidade de TIH foi feita a partir da construção e análise de uma de uma curva ROC (Gráfico 4), sendo que o ponto de corte deve maximizar simultaneamente a sensibilidade e a especificidade (Tabela 7). O ponto de corte selecionado foi o escore 5, ou seja, casos com escore igual ou superior a 5 foram considerados positivos para TIH.

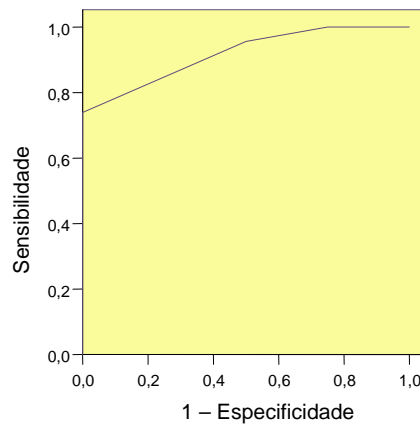


Gráfico 4: Curva ROC da probabilidade de um resultado verdadeiro positivo (diagnóstico padrão-ouro) versus a probabilidade de um resultado falso positivo (1-e) para uma série de diferentes pontos de acordo com os escores do sistema 4T's+1

Positivo maior ou igual a	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
4	100,0	25,0
5	95,7	50,0
6	73,9	100,0

Tabela 7: Sensibilidade e especificidade dos pontos de cortes do sistema de escore clínico 4T's categorizado.

O estudo da confiabilidade demonstrou um coeficiente de Kappa para o 4T's+1 igual a 0,41 (IC 95%: 0,18 - 0,64; valor-p = 0,00). Segundo as categorias adotadas para a interpretação do coeficiente de kappa, a concordância entre o 4T's+1 e o diagnóstico padrão-ouro é considerada regular a boa. A sensibilidade foi igual a 95,7% (IC 95%: 88,0 - 98,5) e a especificidade igual a 50,0% (IC 95%: 15,0 - 85,0). A distribuição dos diagnósticos atribuídos pelo sistema está apresentada na tabela 8.



Classificação dos escores do sistema 4T's+1		TIH		
		Não	Sim	Total
Não	n (%)	2 (50,0)	3 (4,3)	5 (6,8)
Sim	n (%)	2 (50,0)	66 (95,7)	68 (93,2)
Total	n (%)	4 (100,0)	69 (100,0)	73 (100,0)

Tabela 8: Distribuição dos escores atribuídos aos casos clínicos analisados pela aplicação do sistema 4T's+1 em relação ao diagnóstico padrão-ouro para a trombocitopenia induzida por heparina (TIH).

Considerando que a alteração no sistema 4T's não aprimorou o desempenho do instrumento para o diagnóstico clínico da TIH em relação ao sistema 4T's categorizado, um novo instrumento foi proposto (Quadro 6). Nesse sistema foi adicionado o critério tipo de heparina e o critério trombocitopenia foi decomposto em dois critérios: nível percentual de diminuição de plaquetas (Trombocitopenia) e Menor contagem de plaquetas observada (Menor Contagem). Essa estratégia buscou refinar a atribuição de escores ao critério Trombocitopenia que, no sistema 4T's e no SEP englobava os índices de diminuição percentual ou menor contagem observada. Era esperado que o refinamento dos critérios proporcionasse uma melhor estimativa do desfecho final. O SEC proposto, intitulado HT<sub>3</sub>Mc, atribui valor para as cinco características principais da TIH (Heparina, Trombocitopenia, Tempo, Trombose e outras complicações, Menor contagem) e também para o critério Outra causa para a trombocitopenia.

Apesar do refinamento do critério trombocitopenia descrito estar potencialmente associado a uma melhor estimativa do desfecho de interesse, isso impossibilitou sua aplicação a todos os casos da amostra, já que 27 casos não apresentam a redução relativa da contagem de plaquetas documentada. As análises desse sistema serão, portanto, realizadas somente com os casos com registro dessa informação (n = 36; casos positivos = 32, casos negativos = 4).

Pontos	2	1	0
<b>Crítérios</b>			
<b>Heparina</b>	HNF	HBPM e HNF	HBPM
<b>Trombocitopenia</b>	> 40%	Entre 30-39%	< 30%
<b>Menor Contagem</b>	> 50.000/mm <sup>3</sup>	Entre 20-49.000/mm <sup>3</sup>	< 20.000/mm <sup>3</sup>
<b>Tempo (momento da diminuição do n.º. de plaquetas)</b>	Dias 5 a 14, ou < dia 5 se reexposição recente (< 100 dias)	< dia 5, sem reexposição recente	> dia 14
<b>Trombose e outras seqüelas</b>	Trombose como primeiro episódio suspeita, recorrente ou progressiva, reação sistêmica aguda após heparina IV bolus	Lesão de pele, outras raras (sangramento, CID)	Nenhuma
<b>Outra Causa para a trombocitopenia</b>	Nenhuma	Possível	Definida

Quadro 6: Modelo do sistema de escore proposto, intitulado HT<sub>3</sub>Mc, para o diagnóstico da trombocitopenia induzida por heparina.

HNF = heparina não-fracionada; HBPM = heparina de baixo peso molecular; IV = administração intravenosa; CID = coagulação intravascular disseminada.

O ponto de corte foi novamente estabelecido com auxílio da construção de uma curva ROC (Gráfico 5 e Tabela 9).

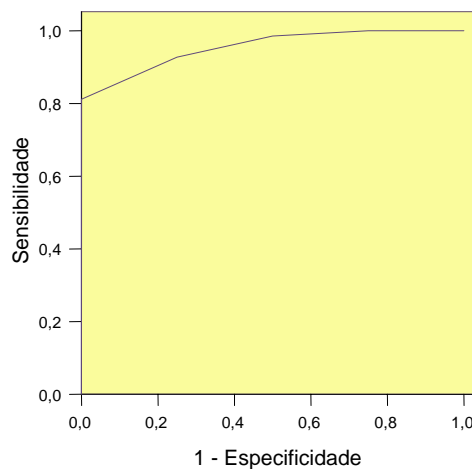


Gráfico 5: Curva ROC da probabilidade de um resultado verdadeiro positivo (diagnóstico referência) versus a probabilidade de um resultado falso positivo (1-e) para uma série de diferentes pontos de acordo com os escores do sistema HT<sub>3</sub>Mc.

Positivo maior ou igual a	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
5	100,0	25,0
6	100,0	50,0
7	93,8	75,0

Tabela 9: Sensibilidade e especificidade dos pontos de corte do sistema de escore clínico proposto e intitulado HT<sub>3</sub>Mc.

O ponto de corte definido foi o escore 7, ou seja, casos com escore igual ou superior a 7 foram considerados positivos para TIH.

O estudo de confiabilidade do instrumento em relação ao diagnóstico padrão-ouro demonstrou um coeficiente de Kappa igual a 0,62 (IC 95%: 0,30 - 0,94; valor-p = 0,00). Segundo as categorias adotadas, a concordância entre o HT<sub>3</sub>Mc e o diagnóstico referência é também considerada de regular a boa. A sensibilidade foi igual a 93,8% (IC 95%: 79,9 - 98,3) e a especificidade igual a 75,0% (IC 95%: 30,1 - 95,4). A distribuição dos diagnósticos atribuídos pelo sistema HT<sub>3</sub>Mc está apresentada na tabela 10.

Classificação dos escores do sistema HT <sub>3</sub> Mc		TIH		
		Não	Sim	Total
Não	n (%)	3 (75,0)	2 (6,3)	5 (13,9)
Sim	n (%)	1 (25,0)	30 (93,8)	31 (86,1)
Total	n (%)	4 (100,0)	32 (100,0)	36 (100,0)

Tabela 10: Distribuição dos escores atribuídos aos casos clínicos analisados pela aplicação do sistema proposto HT<sub>3</sub>Mc em relação ao diagnóstico padrão-ouro para a trombocitopenia induzida por heparina (TIH).

Um resumo do desempenho dos SEC está organizado na tabela 11.

SEC	Coefficiente de Kappa ( $k$ )	Categoria do $k$	$s$ (%)	$e$ (%)
4T's	0,64	Regular a boa	95,0	100,0
4T's categorizado	0,23	Ruim	81,1	75,0
SEP	0,20	Ruim	69,6	100,0
4T's+1	0,41	Regular a boa	95,7	50,0
HT <sub>3</sub> Mc	0,62	Regular a boa	93,8	75,0

Tabela 11: Resumo dos resultados de confiabilidade e de acurácia dos sistemas de escore clínico (SEC) para o diagnóstico da trombocitopenia induzida por heparina.

$s$  = sensibilidade;  $e$  = especificidade

## 7 Discussão

## 7.1 Casos clínicos

As características clínicas e demográficas dos casos são compatíveis com a descrição da TIH na literatura. A média de idade encontrada, de 57,2 anos (DP = 2,8) é semelhante à encontrada em estudos prospectivos e retrospectivos: 66 anos (DP = 18)<sup>(70)</sup>, 76 anos (variando de 18 a 96 anos)<sup>(71)</sup>, 63,3 anos (variando de 31 a 88 anos)<sup>(26)</sup> e igual a 65 anos<sup>(72)</sup>. O dia da suspeita da reação foi consistente com o descrito na literatura<sup>(14;24;25)</sup>, bem como a contagem mínima de plaquetas (mediana = 53.000/mm<sup>3</sup>) que sabidamente não atinge medidas acentuadamente baixas<sup>(21;22)</sup>. A concentração dos casos encontrada em uma coorte<sup>(70)</sup> se deu entre os dias 4 a 13, enquanto outra observou o dia da suspeita da TIH variando de 8 a 22, mas pacientes que haviam recebido heparina nos últimos 100 dias foram excluídos desse último estudo. Um estudo abordando os parâmetros temporais da TIH<sup>(26)</sup> encontrou o dia médio de ocorrência de trombocitopenia igual a 8,9 (DP = 7,2; n = 30, variando do dia 2 a 33).

A diminuição percentual na contagem de plaquetas dos casos (média = 67,0%) foi concordante com a definição de trombocitopenia na TIH<sup>(21;23)</sup>. Sturtevan e colaboradores<sup>(72)</sup> também encontraram valores semelhantes (67,0% a 96,0%; com média igual a 84,0%). Além disso, a ocorrência de complicações tromboembólicas como primeiro episódio ou recorrentes (45,2%) é também compatível com o risco esperado nos casos de TIH (50,0 a 75,0%)<sup>(24)</sup>.

Os dados descritos acima conferem credibilidade ao banco de dados construído, sendo esse consistente para as análises de interesse do presente estudo.

## 7.2 Validade de conteúdo

### *Sistema de escore 4T's*

O sistema 4T's abrange três dos quatro principais aspectos da TIH (trombocitopenia, tempo, trombose e outras complicações). O 4T's não considera o risco estratificado de acordo com tipo de heparina utilizado, embora esse seja também um aspecto importante da TIH.

Os critérios adotados para medir essas características são consistentes com a literatura. No entanto, o critério relativo ao momento da trombocitopenia considera preferencialmente o período que parece ser de maior risco para a TIH (dias 5 a 10)<sup>(21)</sup>. O critério referente ao risco de trombose e outras complicações, atribui um valor para o primeiro episódio de trombose comprovada diferente do valor atribuído para trombooses sem comprovação (suspeitas),

recorrentes ou progressivas. Também atribui valor maior para lesão de pele com evolução para necrose que para lesão de pele eritematosa.

Aparentemente, o risco de trombose advindo do estado de hipercoagulabilidade da TIH não favorece o surgimento de novas trombozes em maior grau que a progressão de uma entidade preexistente ou da reincidência de uma complicação anterior. Todos são eventos trombóticos, igualmente graves e potencialmente decorrentes do estado trombofilico induzido pela reação adversa em questão. Assim, parece não haver diferenciação importante entre os eventos que justifique a atribuição de escores distintos a cada um deles.

Apesar de menos comuns, as lesões de pele podem ocorrer em diferentes graus de gravidade. As lesões com vesículas e placas com rápida evolução para necrose são manifestações características da síndrome da TIH <sup>(21)</sup>. Por apresentarem frequência similar, pode-se questionar a atribuição de escores diferenciados aos eventos.

Já a reação aguda sistêmica seguida de injeção *IV bolus* de heparina, apesar de também pouco comum, é um forte marcador da imunossensibilidade do paciente ao fármaco. Pode ocorrer como um primeiro sinal da reação <sup>(14;73;74)</sup>, cabendo por isso a atribuição de valor similar ao das trombozes.

Outras seqüelas, como a coagulação intravascular disseminada (CID) e hemorragia não são consideradas nesse SEC. Apesar de não serem comumente induzidas pela TIH, são manifestações possíveis e descritas <sup>(24;73;75)</sup>.

O sistema adiciona outro critério que pondera a existência de outras causas para a trombocitopenia. Apesar de não ser um aspecto fundamental da TIH, várias doenças podem induzir a um estado trombocitopênico. Há autores que advertem inclusive sobre algumas doenças que mimetizam a TIH <sup>(21)</sup>, denominando-as pseudo-TIH e excluem a possibilidade de pacientes com essas morbidades de desenvolverem TIH. De fato, a existência dessas condições são fatores complicadores do diagnóstico, mas não há coerência fisiológica, patológica ou farmacológica que impeça pacientes com morbidades como trombocitopenias induzidas por outras drogas, infecção, coagulação intravascular disseminada e trombocitopenia auto-imune, de desenvolverem a TIH. Entretanto, essa é uma postura interessante, dado que a existência de outras causas potenciais para a trombocitopenia deve ser avaliada sob um julgamento clínico cauteloso, sendo passível de ser incorporada ao SEC.

Finalmente, o sistema 4T's baseia-se em, de forma geral, numa estrutura adequada de aplicabilidade, exigindo apenas leitura e compreensão cuidadosa dos critérios associadas a

alguma prática de aplicação do SEC. Esse sistema apresenta ainda a vantagem de não ser muito extenso, ser bastante inteligível e de fácil memorização.

Assim, o sistema 4T's apresenta boa validade de conteúdo, com ressalva para alguns critérios, e para a ausência de uma medida que considere os diferentes riscos associados aos tipos de heparina.

### *Sistema de Escore Preditivo*

O SEP inclui critérios que avaliam três das características fundamentais da TIH (trombocitopenia, tempo e tipo de heparina). Adota índices diferentes do sistema 4T's para os dois primeiros critérios e inclui também o critério de avaliação da existência de outras causas para a trombocitopenia. Os índices referentes à trombocitopenia apresentam algumas diferenças em relação àqueles preconizados na literatura<sup>(14;20;21;23;24)</sup>: escore maior é atribuído à contagem do número de plaquetas inferior  $50.000/\text{mm}^3$ , embora uma diminuição acentuada do número de plaquetas não seja muito freqüente na TIH. A redução percentual do número de plaquetas considerada para o critério trombocitopenia do escore (diminuição maior que 60%) é um pouco maior que a geralmente descrita na literatura (diminuição maior que 50%).

O SEP avalia o critério de trombose e outras complicações em uma medida do risco de vida imediato conseqüente ao local da trombose. Apesar da TIH ser um fator adquirido predisponente à trombose, o risco de vida imediato conseqüente dessa complicação é, no entanto, fortemente relacionado com elementos independentes da reação adversa. O risco de vida imediato é influenciado pelo quadro geral do paciente, bem como por fatores de risco preexistentes, como idade, dislipidemia, diabetes, tabagismo, hipertensão, obesidade, dentre outros. Além disso, o sítio da trombose é influenciado por fatores como lesões vasculares causadas por cateteres ou arterioesclerose<sup>(76)</sup>, traumatismos, doença cardíaca aterosclerótica, arritmias cardíacas, doença arterial degenerativa, dentre outros. No âmbito da TIH, um estudo clínico e laboratorial sobre trombocitopenia e trombose demonstrou que o tipo de evento trombótico (arterial ou venoso) estava relacionado com danos vasculares subjacentes ou fatores de risco cirúrgicos<sup>(77)</sup>. Deve-se considerar ainda que o diagnóstico precoce ou retardado e a disponibilidade de tratamento adequado e imediato também são fatores que determinam o risco de vida iminente. Esse critério contém, portanto, elementos que podem ser atribuídos a outros objetos que não à reação adversa de interesse.



O sistema inclui ainda um critério específico para a ocorrência de lesões de pele. Essas seqüelas não-trombóticas são de fato marcadores altamente específicos da reação <sup>(20)</sup>. Não há, no entanto, critério algum no sistema que abranja de forma adequada as complicações adversas à síndrome da TIH. Assim, de forma geral, o sistema é falho na avaliação do peso atribuído às várias complicações decorrentes da reação adversa.

É importante ressaltar, no entanto, que para o critério que avalia a existência de outras causas para a trombocitopenia não há detalhamento sobre a pontuação nos casos onde existe uma causa possível (o critério é categorizado em sim e não). O sistema deixa margem, portanto, para viés de interpretação, o que pode torná-lo pouco adequado para a utilização em larga escala.

Finalmente, o SEP é mais extenso, mais difícil de memorizar e menos lógico que o sistema 4T's, características que dificultam sua aplicação aos pacientes suspeitos. Este sistema apresenta, portanto, conteúdo mais vulnerável a questionamentos. Os critérios apresentam elementos atribuíveis a outros objetos, elementos raros com valor similar aos aspectos fundamentais da reação, além de critérios e índices pouco consistentes com as características da TIH descritas na literatura.

#### *Sistema de escore 4T's +1*

O sistema de escore 4T's +1, proposto neste trabalho como tentativa de aprimoramento do instrumento, inclui os quatro critérios que avaliam os aspectos fundamentais da TIH, bem como atribui valor à existência de outras causas potenciais. Os índices dos critérios foram fiéis aos originais e, ao todo, o sistema avalia cinco elementos. Porém sua maior extensão não alterou as características de funcionalidade e facilidade de aplicação já detalhadas.

#### *Sistema de escore HT<sub>3</sub>Mc*

O sistema HT<sub>3</sub>Mc, desenvolvido neste trabalho com o objetivo de aprimorar o instrumento clínico para o diagnóstico da TIH, avalia ao todo seis elementos: os aspectos fundamentais da reação (tipo de heparina, trombocitopenia, tempo, trombose e outras complicações) somados ao critério referente à existência de outras causas para a trombocitopenia. Os índices dos critérios são diferentes do sistema 4T's, porém consistentes com a literatura.

O escore relativo ao critério de tempo abrange todo o período considerado de risco, e não somente os primeiros 10 dias de risco aumentado. A medida relativa à trombocitopenia está desmembrada em percentagem de trombocitopenia e menor contagem de plaquetas observada. Essa abordagem tem a vantagem de levar em consideração a estratificação do risco associado a eventos tromboembólicos de acordo com a magnitude da redução da contagem de plaquetas, e de valorizar de forma diferente dois marcadores que são, de fato, distintos e relacionados à TIH de forma inversa: maior redução percentual no número de plaquetas se relaciona mais com o risco de TIH e de TTIH, do que propriamente a diminuição muito acentuada no número de plaquetas a qual é menos comum na TIH.

Além disso, o critério que avalia o risco de trombose e outras complicações atribui o mesmo valor às trombozes comprovadas ou suspeitas, incidentes, recorrentes ou progressivas. Isso se justifica nas dificuldades que a comprovação da trombose pode apresentar dependendo dos recursos hospitalares disponíveis, o que, no entanto, não altera o risco ao qual o paciente é submetido nem a gravidade do evento. As lesões de pele, em conjunto, são consideradas com o mesmo peso, este diferente do valor atribuído aos eventos trombóticos. Apesar dessas seqüelas não-trombóticas serem marcadores altamente específicos da reação <sup>(20)</sup>, estas podem ocorrer também devido a outros fatores, como trauma no local da injeção e reação alérgica a conservantes ou contaminantes do produto <sup>(29)</sup>. Finalmente, o critério de trombose e outras complicações adiciona um índice que avalia a possibilidade de outras seqüelas como CID e hemorragias, pois, apesar de serem ainda menos comuns que as lesões de pele e a reação sistêmica aguda, são também marcadoras da reação e importantes na evolução do quadro clínico.

O sistema de escore proposto (HT<sub>3</sub>Mc) buscou abranger todos os elementos importantes da reação e ainda abordar de forma ampla os aspectos de cada critério incluído. Apesar dessa sua característica mais complexa, o sistema apresentou-se com boa inteligibilidade e funcionalidade. Seu conteúdo parece ser adequado, fornecendo suporte à realização de testes mais elaborados com esse sistema de escore.

### 7.3 Confiabilidade e acurácia

#### *O sistema de escore clínico 4T's e o "Sapo fervido"*

O sistema 4T's é o sistema de escore clínico para o diagnóstico da TIH mais comumente citado e utilizado nos estudos relacionados à reação. Este sistema classifica os casos em três possibilidades de acordo como o valor final do escore atribuído: Baixo, Intermediário, e Alto. O sistema foi proposto para ser utilizado amplamente na prática clínica. O escore intermediário é indefinido e sua utilização depende do julgamento médico e da realização de testes laboratoriais <sup>(45)</sup>. No entanto, a atribuição de um escore indeterminado por um instrumento que se propõe a realizar o diagnóstico de uma reação adversa de evolução grave e aguda deixa uma lacuna importante, podendo favorecer a evolução adversa dos pacientes assim classificados. Assim construído, o instrumento possibilita a ausência de uma definição diagnóstica clínica, que somada à impossibilidade de realização de testes laboratoriais ou à demora na realização desses exames, pode favorecer a evolução do caso não tratado até que complicações mais sérias o enquadrem na categoria de escore alto, tido como de alta probabilidade para TIH. Isso pode determinar um processo de diagnóstico tardio, quando poucas intervenções ou mesmo nenhuma seria capaz de reverter o quadro de complicações conseqüentes da reação adversa: "um sapo pulando da panela de água sob aquecimento somente quando esta já está fervendo" (dito popular). Considerando que o risco de complicações tromboembólicas advindo do desenvolvimento da TIH é altamente relacionado à incapacidade e morte do paciente, "esperar a água ferver" é incompatível com a apreensão associada ao quadro.

Na verdade, apesar de estudos mostrarem que o sistema 4T's possui alto valor preditivo negativo (VPN) <sup>(39;78)</sup>, as implicações de um escore intermediário ou alto atribuídos pelo sistema 4T's parecem variar de acordo com a situação clínica <sup>(39)</sup>. Não obstante o julgamento clínico seja sempre fator importante, tanto na aplicação do SEC como nas decisões clínicas posteriores à análise do caso por esse instrumento, essas lacunas e incertezas enfraquecem a validade diagnóstica desse instrumento, fazendo com que o 'sapo' (o diagnóstico) só salte quando já está todo queimado.

Assim, procurou-se analisar o sistema 4T's bem como propor aprimoramentos nesse instrumento visando uma análise dicotomizada em pacientes doentes e não-doentes.

### *O sistema 4T's e o sistema 4T's categorizado*

No presente estudo, um escore intermediário foi atribuído a quase metade (42,0%) dos casos com diagnósticos positivos estudados. Uma avaliação do 4T's comparativamente ao diagnóstico laboratorial pelos testes SRA e GTI encontrou que 28,6% ( $n = 100$ ) dos casos diagnosticados positivos por ambos os ensaios foi atribuído escore intermediário <sup>(39)</sup>. No entanto, o sistema de escore 4T's utilizado nesse estudo foi modificado em alguns parâmetros, o que dificulta a comparabilidade dos resultados. Nenhum estudo similar foi encontrado até a presente data.

Ignorando-se os escores intermediários, a sensibilidade e a especificidade calculadas neste estudo para o SEC são altas. Valores semelhantes foram encontrados na comparação desse sistema com testes laboratoriais de Elisa:  $s = 85\%$  (54–97%),  $e = 95\%$  (83–99%) <sup>(78)</sup>, estudo que também excluiu os casos intermediários. No entanto, a acurácia e a boa concordância demonstrada por esse instrumento ( $k = 0,64$ ), são apenas aparentes, já que uma grande parcela dos casos está excluída dessa análise.

Como a ausência de interpretação possível para os casos de escore intermediário não traz avanços ao diagnóstico clínico da TIH, buscou-se então incluir esses casos. Os resultados dos escores foram categorizados em pacientes doentes e não-doentes. Esse sistema foi intitulado 4T's categorizado. A análise da validade de conteúdo, de confiabilidade e de acurácia foi repetida para o instrumento 4T's categorizado, e demonstrou redução significativa dos valores do coeficiente de kappa para concordância, além de menor sensibilidade e especificidade. O  $k$  assumiu um valor de concordância ruim. As características de confiabilidade e acurácia não ofereceram a qualidade necessária ao instrumento. Essa análise demonstra que o grau de confiabilidade do instrumento é inferior àquele da análise realizada com exclusão dos escores intermediários.

### *Sistema de Escore Preditivo*

O SEP demonstrou uma confiabilidade muito aquém daquela esperada para um instrumento de diagnóstico clínico. A acurácia do sistema também foi baixa, pois apesar da alta especificidade, a sensibilidade foi muito baixa (69,9%). Situações como essas exigem que o custo-benefício entre não diagnosticar um doente (baixa sensibilidade) ou diagnosticar erroneamente um não-doente (alta sensibilidade) seja ponderado. Geralmente, um teste mais

sensível é mais útil quando a falha para se detectar um evento o mais cedo possível tem conseqüências perigosas <sup>(69)</sup>.

Na TIH, a substituição da heparina por um anticoagulante alternativo é, obviamente, suscetível a complicações, principalmente àquelas relacionadas ao ajuste da atividade anticoagulante no período de superposição dos fármacos. No entanto, as complicações advindas do tratamento da reação adversa possuem potencial de dano ao paciente inferior ao oferecido pelo não tratamento da síndrome. Nesse caso, a alta especificidade associada à baixa sensibilidade não é interessante, visto que para o diagnóstico da TIH o instrumento deve ser mais sensível, já que um falso negativo é um resultado de prognóstico sombrio, enquanto um falso positivo está associado à menor risco de complicações.

#### *Sistema 4T's+1*

A análise de conteúdo do sistema 4T's levou a uma adaptação do mesmo, incluindo o único critério relativo a um aspecto fundamental da TIH ausente no sistema. A alteração, no entanto, não demonstrou aprimoramento compatível como o esperado ( $H_0: k > 0,64$ ;  $H_1: k < 0,64$ ). Ao contrário, ao nível de significância de 95% a hipótese alternativa foi rejeitada, assumindo o  $k$  do sistema 4T's +1 um valor limítrofe entre a concordância regular e a ruim. Houve um pequeno incremento na sensibilidade do instrumento em relação ao sistema 4T's e o sistema 4T's categorizado, porém a especificidade apresentou diminuição significativa. Esse resultado inesperado deve-se, provavelmente, às variáveis de construção intrínsecas ao modelo.

#### *Sistema HT<sub>3</sub>Mc*

Diante dos resultados da confiabilidade dos sistemas anteriores, foi proposto um novo sistema, intitulado HT<sub>3</sub>Mc. A confiabilidade calculada para o sistema apresentou incremento importante, afastando-se do limite entre a concordância regular e ruim na medida em que se aproximou de um valor passível de ser considerado como boa concordância ( $k = 0,62$ ). Não é ainda uma confiabilidade ideal (concordância excelente), porém acena para um aprimoramento dos instrumentos para diagnóstico clínico da TIH baseado na repetida aplicação dos escores propostos na literatura a uma série de casos, e na análise e reflexão das evidências de qualidade desses sistemas.

A acurácia do sistema demonstrou ainda melhoria no equilíbrio entre sensibilidade e especificidade em comparação a todos os sistemas com classificação de escores categorizada estudados. Essa melhoria pode ser considerada um importante avanço, já que apesar da imperfeição do processo inerente à diagnose, é sempre desejável para qualquer teste um equilíbrio entre boa sensibilidade e especificidade <sup>(69)</sup>.

É importante considerar, no entanto, que a avaliação do sistema HT<sub>3</sub>Mc foi realizada somente com os 36 casos que continham informação sobre a percentagem de diminuição da contagem de plaquetas. O resultado sinaliza um possível aprimoramento dos sistemas de escore para o diagnóstico clínico da TIH, importante para amparar pesquisas de maior poder amostral com nível de evidência epidemiológica aumentado. No entanto, esse resultado não deve ser indiscriminadamente generalizado. A hipótese de maior confiabilidade e de melhor acurácia desse novo sistema necessita agora ser submetida a novos testes com amostras mais robustas.

#### **7.4 Considerações finais**

Apesar de se tratar de um estudo de base teórica, uma análise quantitativa foi possível devido à consistência demonstrada pelo conjunto de casos selecionados. Estudos dessa natureza são importantes para testar e propor hipóteses, mas podem ser também importantes fontes de evidências para intervenções em saúde. Nessa perspectiva, o presente estudo insere-se como forma de estudar meios diagnósticos precisos e eficientes. Esse, inclusive, tem sido um esforço da Colaboração Cochrane, que em sua última versão da Biblioteca Cochrane <sup>(79)</sup> incluiu um capítulo direcionado às revisões de acurácia de testes diagnósticos, sendo essa medida entendida como o resultado da concordância de um teste com o teste de referência padrão.

Limitações potenciais do estudo estão relacionadas ao poder da amostra. Primeiro, por se tratar de uma reunião de casos obtidos da literatura, o banco de dados é bastante variado quanto ao tipo de paciente, e a estratificação é impossibilitada, principalmente, pelo tamanho da amostra. Esses dois fatores podem justificar a instabilidade dos dados demonstrada em vários momentos pelos intervalos de confiança amplos. Essas características também limitam a possibilidade de testar o ajuste da equação dos diferentes SEC por análises de regressão. Além disso, a origem dos casos determina uma baixa prevalência de diagnósticos negativos, o que também interfere no poder amostral.

O diagnóstico laboratorial da TIH também apresenta limitações conhecidas. Existem autores que consideram apenas o SRA como ensaio de referência diagnóstica, mas ensaios de ativação plaquetária e imunológicos são largamente utilizados como referência para o diagnóstico da TIH <sup>(17;40;70;71;80;81)</sup>. No entanto, limitações intrínsecas a qualquer teste diagnóstico exigem cautela na generalização dos resultados.

A avaliação da qualidade dos sistemas de escore clínico, por meio da análise de validade de conteúdo, confiabilidade e acurácia, permitiu demonstrar que esses instrumentos necessitam ainda de ser aprimorados. Mesmo o modelo final proposto (sistema HT<sub>3</sub>Mc), que apresentou a melhor concordância como o diagnóstico de referência dentre os SEC com classificação de escore categorizada, apresenta limitações. O estudo mostrou-se importante como análise preliminar nos SEC para diagnóstico clínico da TIH e permite formular hipóteses passíveis de serem testadas em amostras maiores, como a que deverá ser construída pela coorte de estudo da incidência da TIH já delineada, a ser realizada em nosso ambiente de trabalho.

## 8 Conclusão



A construção de um banco de dados com informações retiradas da literatura foi considerada válida, sendo consistente para as análises de interesse desse estudo. O estudo permitiu as seguintes conclusões:

Os dois sistemas de escore descritos na literatura, o sistema 4T's e o Sistema de Escore Preditivo (SEP), apresentaram confiabilidade igual a 0,64 e 0,20, respectivamente. A sensibilidade e a especificidade foram iguais a 95,0% e 100,0% para o sistema 4T's e 69,9% e 100,0% para o SEP, respectivamente, tendo esse último apresentado maior vulnerabilidade a questionamentos pelo estudo da validade de conteúdo.

O sistema 4T's categorizado, resultante de modificações sugeridas com intuito de categorizar a classificação dos escores do sistema 4T's, demonstrou confiabilidade igual a 0,23, sensibilidade igual a 81,1% e especificidade igual a 75,0%. Outra modificação no sistema 4T's sugerida com o intuito de aprimorar o mesmo, resultando no sistema 4T's+1, apresentou confiabilidade igual a 0,41, sensibilidade igual a 95,7% e especificidade igual a 50,0%.

O novo sistema de escore proposto, denominado sistema HT<sub>3</sub>Mc, possibilitou uma categorização do escore final, atribuído ao caso em presença ou ausência da doença, tendo demonstrado bom equilíbrio entre a sensibilidade (93,8%) e a especificidade (75,0%). A confiabilidade do sistema permaneceu no limite superior da categoria regular a boa, interpretação do coeficiente de kappa igual a 0,62, similar à confiabilidade demonstrada pelo sistema 4T's original.

Por fim, o presente estudo sugere que o sistema de escore usualmente adotado nas pesquisas pode não ter parâmetros de confiabilidade tão adequados como o previsto. Um novo sistema de escore potencialmente transferível para a prática clínica foi preliminarmente delineado, devendo ser aprimorado em estudos futuros, por meio de sua aplicação a uma amostra de maior poder, e pela possibilidade de utilizar essa amostra maior para modelar o sistema e testar o ajuste da equação do modelo.

## 9 Perspectivas futuras

Como já mencionado, o presente trabalho pretende ser um alavancador de pesquisas sobre a farmacoepidemiologia da TIH. Em paralelo a sua concretização, está sendo realizado um estudo objetivando verificar a incidência dessa reação adversa em pacientes de alto risco por meio de uma revisão sistemática (nível I de evidência clínica) em parceria com a Colaboração Cochrane, Grupo Cochrane de Doenças Vasculares Periféricas <sup>(82)</sup>, sob o título "Unfractionated heparin versus low molecular weight heparin for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients" <sup>(83)</sup>.

A determinação da incidência de trombocitopenia induzida em nosso meio também é objeto do interesse da estudante e será realizada por meio de um estudo de coorte já delineado e viabilizado durante o desenvolvimento do trabalho em tela. A perspectiva é de que a coorte constitua o estudo de doutoramento da pesquisadora. Essa coorte estudará a incidência da TIH estratificada por tipo de heparina, heparinas não-fracionada e de baixo peso molecular, em pacientes sabidamente de alto risco (pacientes submetidos às cirurgias ortopédicas). O estudo será realizado em três hospitais integrantes da Rede Sentinela de Farmacovigilância da Anvisa de Belo Horizonte, Minas Gerais, e será constituído por uma coorte prospectiva aberta, formada por pacientes consecutivos submetidos às cirurgias ortopédicas e em terapia com heparina. Os pacientes terão a contagem de plaquetas monitorada para o reconhecimento da reação segundo os parâmetros clínicos preconizados, e, nos casos suspeitos da reação adversa, uma amostra de sangue será coletada e estocada para posterior estudo sorológico. O projeto está aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP) sob o CAAE nº. 0330.0.203.000-07 e pelos Comitês de Ética dos Hospitais envolvidos. O estudo recebeu grande aceitação, estando aprovado pelos diretores dos hospitais envolvidos além de ter recebido apoio das equipes da rede sentinela dos hospitais. O recurso financeiro está garantido pela aprovação do projeto de pesquisa no Edital Anvisa nº3/2007 de fomento à realização de pesquisas em serviços parceiros do Projeto Hospitais Sentinela e do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cujo resultado está publicado no Diário Oficial da União de oito de novembro de 2007.

### Referências Bibliográficas

- (1) World Health Organization (WHO). Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines. Policy perspectives in medicine 1994.
- (2) The Uppsala Monitoring Centre (UMC). Side effect - adverse reaction. World Health Organization [Access 2008 May 18]; Available from: URL: [www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=22684](http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=22684)
- (3) Hoffbrand AV, Moss PAH, Pettit JE. Fundamentos em Hematologia. 5 ed. Porto Alegre: Artmed; 2008.
- (4) Provan D, Singer CRJ, Baglin T, Lilleyman J. Oxford handbook of clinical hematology. 2 ed. Nova York: Oxford University Press; 2004.
- (5) Lourenço DM. Trombocitopenias. In: Zago mA, Falcão RP, Pasquini R, editors. Hematologia: fundamentos e prática. 1 ed. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 763-70.
- (6) The Uppsala Monitoring Centre (UMC). Frequency of adverse drug reactions. World Health Organization [Access 2007 May 3]; Available from: URL: [www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=22684](http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=22684)
- (7) Strom BL. Pharmacoepidemiology. 2 ed. New York: Wiley; 1994.
- (8) Thomson Micromedex. Drug information for health care professional (USP-DI) [homepage internet]. [Access 2 May 2007]. Thomson Micromedex.
- (9) Rosenfeld LGM. Anticoagulantes; indicações e complicações; controle da coagulação. In: Zago mA, Falcão RP, Pasquini R, editors. Hematologia: fundamentos e prática. 1 ed. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 897-910.
- (10) Fuchs D, Wannmacher L, Ferreira MBC. Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
- (11) Hambleton J, O'reily RA. Fármacos utilizados nos distúrbios da coagulação. In: Katzung BG, editor. Farmacologia básica e clínica. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p. 490-504.
- (12) Majerous PW, Tollefsen DM. Blood coagulation and anticoagulant, thrombolytic, and antiplatelet drugs. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11 ed. Nova York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2006.
- (13) Brown P, Will RG, Bradley R, Asher DM, Detwiler L. Bovine spongiform encephalopathi and variant Creutzfeldt-Jacob disease: background, evolution and current concerns. EID 2001;7:6-16.
- (14) Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention. Chest 2004;126(3):311-37.

- (15) Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Banco de Dados de Produtos Registrados. [Access 2008 Mar 17]; Available from: URL: [http://7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta\\_Produto/consulta\\_medicamento.asp](http://7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/consulta_medicamento.asp)
- (16) Thomson Micromedex. Thomson, M. DRUGDEX® System [homepage internet]. [Access 2 May 2007]. Thomson Micromedex.
- (17) Fabris L, Luzzato G, Stefani PM, Girolami B, Cella G, et al. Heparin-induced thrombocytopenia. *Haematologica* 2000;85(1):72-81.
- (18) Franchini M. Heparin-induced thrombocytopenia: an update. *Thromb J* 2005;3:14-8.
- (19) Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;332(20):1330-5.
- (20) Greinacher A, Warkentin TE. Recognition, treatment, and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: review and update. *Thromb Res* 2006;118(2):165-76.
- (21) Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2003;121(4):535-55.
- (22) Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007;357(6):580-7.
- (23) Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2006;355(8):809-17.
- (24) Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia: an overview. *Blood Rev* 2002;1(6):77-80.
- (25) Warkentin TE. Think of HIT. *Hematology* 2006;408-14.
- (26) Lubenow N, Kempf R, Eichner A, Eichler P, et al. Temporal pattern of thrombocytopenia in relation to initial use or reexposure to heparin. *Chest* 2002;122(1):37-42.
- (27) Greinacher A, Lubenow N, Eichler P. Anaphylactic and anaphylactoid reactions associated with lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2003;108(17):2062-5.
- (28) Warkentin TE, Roberts RS, Hirsh J, Kelton JG. An improved definition of immune heparin-induced thrombocytopenia in postoperative orthopedic patients. *Arch Intern Med* 2003;163(20):2518-24.
- (29) Bircher AJ. Hypersensitivity reactions to anticoagulant drugs: diagnosis and management options. *Allergy* 2006;61(12):1432-40.
- (30) Warkentin TE. New approaches to the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest* 2005;127(2):35-45.

- (31) Longhi F, Laks D, Dalil NGN. Trombocitopenia induzida por heparina. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2001;23(2):93-9.
- (32) Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Alerta SNVS/Anvisa/Nuvig/Ufarm. [Access 2007 May 2]; Available from: URL: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/alerta/index.htm>
- (33) Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Boletim informativo da OMS sobre produtos farmacêuticos. [Access 2007 May 2]; Available from: URL: [http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/boletim\\_oms/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/boletim_oms/index.htm)
- (34) Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff M. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest* 2008;133(Suppl 6):S340-S380.
- (35) Warkentin TE. Platelet count monitoring and laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia: recommendations of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126(11):1415-23.
- (36) Greinacher A, Juhl D, Strobel U, Raschke R, Fuerll B, Wessel A, et al. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): a prospective study on the incidence, platelet-activating capacity and clinical significance of anti-platelet factor PF4/heparin antibodies (anti-PF4/H ABS) of IgG, IgM, and IgA class. *J Thromb Haemost* 2007;5(Suppl 1):O-S-072.
- (37) Vissac AM, Catala M, Amiral JJ. Incidence of the various heparin dependent antibody isotypes in a group of patients with heparin induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2007;5(Suppl 1):P-T-318.
- (38) Stribling WK, Slaughter TF, Houle TT, Sane DC. Beyond the platelet count: heparin antibodies as independent risk predictors. *Am Heart J* 2007;153:900-6.
- (39) Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigoun CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of a pretest clinical score (4T's) for diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006;4(4):759-65.
- (40) Gettings EM, Brush KA, Cott EMV, Hurford WE. Outcome of postoperative critically ill patients with heparin-induced thrombocytopenia: an observational retrospective case-control study. *Crit Care* 2006;10(6):161-7.
- (41) Vezali E, Elefsiniotis I, Pironaki M, Boltsis N, Paizis V, Moulakakis. Heparin-induced thrombocytopenia due to heparin flushes: report of two cases. *Int J Clin Pract* 2007;61(3):514-8.
- (42) Duque FLV, Mello NA. Trombogênese - Trombofilia. *J Vasc Br* 2003;2(2):105-18.
- (43) Leo A, Winteroll S. Laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia and monitoring of alternative anticoagulants. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003;10(5):731-40.
- (44) Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management. *Circulation* 2004;110(4):454-8.

- (45) Warkentin TE, Aird WC, Rand JH. Platelet-endothelial interactions: sepsis, and antiphospholipid syndrome. *Am Soc Hem Educ Program* 2003;497-519.
- (46) Thi Y, Blundell J. Observational study of clinically suspected heparin induced thrombocytopenia (HIT) at the Royal Cornwall Hospital - the value of pre test probability score and nature of our patient population. *Br J Haematol* 137[Suppl 1], 1-88. 2007.
- (47) Hammond S, Langley K, Smith G, Lahoz C, MacCallum P. Clinical diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *J Throm Haemost* 2007;5(Suppl 2):P-W-329.
- (48) Caiafa JS, de Bastos M, Moura LK, Raymundo S. Managing venous thromboembolism in latin american patients: emerging results from the brazilian registry. *Semin Thromb Hemost* 2002;1(2):47-50.
- (49) Silva MC. Epidemiologia do tromboembolismo venoso. *J Vasc Br* 2002;1(2):83-4.
- (50) Magalhães SMS, Carvalho WS. Reações adversas a medicamentos. In: Gomes MJVM, Reis AMM, editors. *Ciências Farmacêuticas – uma abordagem em farmácia hospitalar*. 1 ed. São Paulo: Atheneu; 2003.
- (51) Naranjo CA, Bustto U, Seliers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol* 1981;30(2):239-45.
- (52) Gunning K, Rowan K. ABC of intensive care: outcome data and scoring systems. *BMJ* 1999;319(241):244.
- (53) *A dictionary of epidemiology*. 4 ed. Nova York: Oxford; 2004.
- (54) Kahneman D, Slovic P, Tversky A. *Judgement under uncertainty: Heuristics and Biases*. 1.ed. Nova York: Cambridge University Press, 1982. *apud* Strom, B.L. *Pharmacoevidence*. 2ed. New York: Wiley, 1994.
- (55) Graber ML, Mathew A. Performance of a web-based diagnosis support system for internists. *Gen Intern Med* 2007;23(Suppl 1):37-40.
- (56) Garg AX, Adhikari NK, McDonald H, Rosas-Arellano M, Devereaux PJ, et al. Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcome. *Jama* 2005;293(10):1223-38.
- (57) Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Formulário de suspeita de reação adversa a medicamentos. [Access 2007 May 2]; Available from: URL: <http://www.anvisa.gov.br/servicos/form/farmaco/index.htm>
- (58) Levine RL. Finding haystacks full of needles. From opus to osler. *Chest* 2005;127(5):1488-90.
- (59) Frame JN. The heparin-induced thrombocytopenia task force model: implementing quality improvement and economic outcome initiatives. *Semin Hematol* 2005;42(Suppl 3):S38-5.

- (60) Lachapelle K. Queries about the HIT paper published on Ann Thorac Surg 2006 [Personal Communication]. Junqueira DRG, danirgj@terra.com.br. 30 April 2008.
- (61) Cook DA, Beckman TJ. Current Concepts in Validity and Reliability for Psychometric Instruments: Theory and Application. Am J Med 2006;119(166.27):166.e16.
- (62) Gilbody S, Morley S, Sanith P. Principles of Psychological Assessment. In: Freeman C, Tyrer P, editors. Research methods in Psychiatry. 3 ed. Londres: Gaskell; 2006.
- (63) Kelsey LK WAEA, Thompson WD. Methods in observational epidemiology. 2 ed. Nova York: Oxford; 1996.
- (64) Lilienfeld DE, Stolley PD. Foundations of epidemiology. 3 ed. Nova York: Oxford; 1994.
- (65) Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. Educ Psychol Meas 1960;20(37):46.
- (66) Vach W. The dependence of Cohen's kappa on the prevalence does not matter. J Clin Epidemiol 2005;58:655-61.
- (67) Fleiss JL. Statistical methods for rates and proportions. 2 ed. New York: 1981.
- (68) Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health [computer program]. Version 2.2.1.
- (69) Pagano M, Gauvreau K. Princípios de Bioestatística. 2 ed. São Paulo: Pioneira Thomson Learning; 2004.
- (70) Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. Blood 2005;106(9):3049-54.
- (71) Girolami B, Prandoni P, Stefani PM, et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized medical patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: a prospective cohort study. Blood 2003;101(8):2955-9.
- (72) Sturtevan JM, Pillans PI, Mackenzie F, Gibbs HH. Heparin-induced thrombocytopenia: recent experience in a large teaching hospital. Intern Med J 2006;36:431-6.
- (73) Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. J Throm Haemost 2003;1(7):1471-8.
- (74) Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: a ten-year retrospective. Annu Rev Med 1999;50:129-47.
- (75) Menajvosky LB. Heparin-induced thrombocytopenia: clinical manifestations and management strategies. Am J Med 2005;118(Suppl 8A):S21-S30.



- (76) Hong AP, Cook DJ, Sigoun CS, Warkentin TE. Central venous catheters and upper-extremity deep-vein thrombosis complicating immune heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2003;101(8):3049-51.
- (77) Boskov LK, Warkentin TE, Hayward CP, et al. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis: clinical and laboratory studies. *Br J Haematol* 1993;84(2):332-28.
- (78) Scarvelis D, Rock G. Comparison of antigen and activation assays with a probability scoring model for the diagnosis of heparin induced thrombocytopenia. *Blood* 2007;110:Abstract 3215.
- (79) Cochrane Collaboration. The Cochrane Library. Wiley, J 2008 [Access 2008 May 1]; Available from: URL: <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME>
- (80) Leyraz PF, Bachmann F, Hoek J, et al. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: randomised comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin. *BMJ* 1991;303:543-8.
- (81) Kannan M, Ahmed R, Kale S, et al. Laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in asian indians as investigated with functional and immunologic methods. *Clin Appl Throm Hemost* 2004;10(1):51-4.
- (82) Cochrane Peripheral Vascular Diseases Group. Cocrane Collaboration 2008 [Access 2008 Apr 22]; Available from: URL: <http://pvd.cochrane.org/en/index.html>
- (83) Junqueira DRG. Unfractionated heparin versus low molecular weight heparin for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. *Cochrane Collaboration* 2008. Available from: URL: [http://www.cochrane.org/reviews/en/info\\_E800A52F82E26AA20186D315D771ADFF.html](http://www.cochrane.org/reviews/en/info_E800A52F82E26AA20186D315D771ADFF.html)
- (84) Dracopoulos S, Vougas V, Kasiimatis TI, et al. Heparin-induced thrombocytopenia type II: a serious hazard in preemptive renal transplantation. *Transplant Proc* 2007;39(3481):3484.
- (85) Höchtl T, Pachinger L, Unger G, et al. Antiplatelet drug induced isolated profound thrombocytopenia in interventional cardiology: a review based on individual case reports. *J Thromb Thrombolysis* 2007;24(1):59-64.
- (86) Know M, Rodriguez Huerta A, Pascual C, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in a patient with policetemia vera: a threatening association. *J Throm Haemost* 2007;5(Suppl 1):P-T-331.
- (87) Lerner RG, Hosur S, Gennarelli M. A case or normal platelet count heparin induced thrombocytopenia (HIT). *J Throm Haemost* 2007;5(Suppl 1):P-W-330.
- (88) Leong WA. Case studies in anticoagulation. *J Thromb Thrombolysis* 2008;25(1):78-84.
- (89) Meera R, Rachel D, Ramakrishnapillai V, et al. Heparin-induced thrombocytopenia management with bivalirudin. *Indian Heart J* 2007;(4):354-5.

- (90) Parody R, Oliver A, Fontcubera J. Fondaparinux (arixtra<sup>®</sup>) as na alternative antithrombotic prophylaxis when there is hypersensitivity to low molecular weight and unfractionated heparin. *Haematologica* 2007;88(11):e147-e148.
- (91) Plassat R, Cognet F, Ternisien C, Ménoret N, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: case report and literature review [Abstract]. *Ann Readapt Med Phys* 5, 216-223. 2002.
- (92) Rice L, Attisha WK, Drexler A, et al. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 2002;20(3):210-5.
- (93) Roe SD, Cassidy MJD, Haynes AP. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and thrombosis in a haemodialysis-dependent patient with systemic vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:326-9.
- (94) Tsirigotis P, Mantzios G, Makris F, et al. Bilateral renal artery thrombosis due to heparin-induced thrombocytopenia-thrombosis syndrome – Successful treatment with longterm application of lepirudin. *Ulster Med J* 2005;75(1):88-90.
- (95) Wan C, Warner M, DeVarenes B, et al. Clinical presentation, temporal relationship, and outcome in thirty-three patients with type 2 heparin-induced thrombocytopenia after cardiectomy. *Ann Thorac Sur* 2006;82:21-7.
- (96) Warkentin TE. Heparin-induced skin lesions. *Br J Haematol* 1996;92(2):494-7.

## Apêndice A

Artigos fontes de casos clínicos segundo tipo de estudo.

<b>Título</b>	<b>Autor (s)</b>	<b>Tipo de estudo</b>
<b>Heparin-induced thrombocytopenia type II: a serious hazard in preemptive renal transplantation: a case report</b>	Dracopoulos S, Vougas V, Kassimatis TI, Theodoris T, Ali ME, Apostolou T. <sup>(84)</sup>	Relato de caso
<b>The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized medical patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: a prospective cohort study</b>	Girolami B, Prandoni P, Stefani PM, Tanduo C, Sabbion P, Eichler P, et al. <sup>(71)</sup>	Estudo de coorte
<b>Antiplatelet drug induced isolated profound thrombocytopenia in interventional cardiology: a review based on individual case reports</b>	Höchtl T, Pachinger L, Unger G, Geppert A, Woja J, Harenberg J, et al. <sup>(85)</sup>	Relato de caso e revisão narrativa
<b>Heparin-induced thrombocytopenia in a patient with polycythemia vera: a threatening association</b>	Kwon M, Rodriguez Huerta A, Pascual C, Perez Rus G, Patrignani N, Muñoz C, et al. <sup>(86)</sup>	Relato de caso
<b>A case of normal platelet count heparin induced thrombocytopenia (HIT)</b>	Lerner RG, Hosur S, Gennarelli M. <sup>(87)</sup>	Relato de caso
<b>Case studies in anticoagulation management</b>	Leong WA. <sup>(88)</sup>	Relato de caso
<b>Heparin-induced thrombocytopenia management with bivalirudin</b>	Meera R, Rachel D, Ramakrishnapillai V, Vijayaraghavan G. <sup>(89)</sup>	Relato de caso
<b>The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study</b>	Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F. <sup>(70)</sup>	Estudo de coorte
<b>Fondaparinux (arixtra<sup>®</sup>) as an alternative antithrombotic prophylaxis when there is hypersensitivity to low molecular weight and unfractionated heparin</b>	Parody R, Oliver A, Souto JC, Fontcuberta J. <sup>(90)</sup>	Carta
<b>Heparin-induced thrombocytopenia: case report and literature review (abstract)</b>	Plassat R, Cognet F, Ternisien C, Ménoret N, Dubus-Bausière V, Brunel P, et al. <sup>(91)</sup>	Relato de caso e revisão narrativa
<b>Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia</b>	Rice L, Attisha WK, Drexler A, Francis JL. <sup>(92)</sup>	Relato de caso
<b>Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and thrombosis in a haemodialysis-dependent patient with systemic vasculitis</b>	Roe AD, Cassidy MJD, Haynes AP, Byrne JL. <sup>(93)</sup>	Relato de caso
<b>Bilateral renal artery thrombosis due to heparin-induced thrombocytopenia-thrombosis syndrome. Successful treatment with longterm application of lepirudin</b>	Tsirigotis P, Mantzios G, Makris F, Robos Y. <sup>(94)</sup>	Relato de caso
<b>Heparin-induced thrombocytopenia due to heparin flushes: report of two cases</b>	Vezali E, Elefsiniotis I, Pirounaki M, Boltsis N, Paizis V, Moulakakis A. <sup>(41)</sup>	Carta
<b>Clinical presentation, temporal relationship, and outcome in thirty-three patients with type 2 heparin-induced thrombocytopenia after cardiectomy</b>	Wan C, Warner M, DeVarennes B, Ergina P, Cecere R, Lachapelle K. <sup>(95)</sup>	Série de casos
<b>Heparin-skin lesions</b>	Warkentin TE. <sup>(96)</sup>	Série de casos

### Apêndice B

Apresentação dos casos clínicos suspeitos de trombocitopenia induzida por heparina (TIH) segundo a fonte e pesquisa realizada no período de abril a maio de 2008.

Caso N°.	Tipo de Heparina	Exposição prévia (últimos 100 dias)	Dia da Suspeita de TIH (Tempo)	Diminuição relativa do n° de plaquetas (%)	Menor contagem de plaquetas observada (/mm <sup>3</sup> )	Trombose ou outras complicações, ou ambas	Outras causas que expliquem a trombocitopenia	Diagnóstico Referência (Padrão-Ouro)	Fonte (Referência)
1	HNF	Não	5	8,5	311.000	Lesão de pele eritematosa	Possível	Positivo	(96)
2	HNF	Não	5	87,7	44.000	Necrose de pele, trombose aórtica	Possível	Positivo	(96)
3	HNF	Não	6	28,3	230.000	Lesão de pele eritematosa	Possível	Positivo	(96)
4	HNF	Não	6	12,9	339.000	Necrose de pele, infarto adrenal hemorrágico	Possível	Positivo	(96)
5	HNF	Não	7	31,2	227.000	Lesão de pele eritematosa	Possível	Positivo	(96)
6	HNF	Não	6	69,3	77.000	Lesão de pele eritematosa, trombose arterial e venosa em membro inferior	Possível	Positivo	(96)
7	HNF	Sim	3	ND	48.000	Gangrena venosa em dedos da mão e do pé	Possível	Positivo	(95)
8	HNF	Não	4	ND	46.000	Suspeita encefalopatia	Possível	Positivo	(95)
9	HNF	Sim	5	ND	28.000	Gangrena venosa em dedos da mão e do pé	Possível	Positivo	(95)
10	HNF	Sim	3	ND	99.000	Isquemia em membros inferiores	Possível	Positivo	(95)
11	HNF	Sim	2	ND	50.000	Falência renal e hepática (possível obstrução por trombos)	Possível	Positivo	(95)

Caso N°.	Tipo de Heparina	Exposição prévia (últimos 100 dias)	Dia da Suspeita de TIH (Tempo)	Diminuição relativa do n°. de plaquetas (%)	Menor contagem de plaquetas observada (/mm <sup>3</sup> )	Trombose ou outras complicações, ou ambas	Outras causas que expliquem a trombocitopenia	Diagnóstico Referência (Padrão-Ouro)	Fonte (Referência)
12	HNF	Sim	4	ND	24.000	Acidente cerebrovascular	Possível	Positivo	(95)
13	HNF	Não	4	ND	33.000	Suspeita isquemia na perna	Possível	Positivo	(95)
14	HNF	Sim	4	ND	75.000	Isquemia em intestino, gangrena em dedos do pé	Possível	Positivo	(95)
15	HNF	Não	5	ND	39.000	Quadriplegia, suspeita de necrose tubular aguda	Possível	Positivo	(95)
16	HNF	Sim	8	ND	69.000	Isquemia em intestino	Possível	Positivo	(95)
17	HNF	Sim	10	ND	30.000	Falência renal e hepática (possível obstrução por trombos)	Possível	Positivo	(95)
18	HNF	Não	4	ND	41.000	Gangrena venosa em dedos do pé	Possível	Positivo	(95)
19	HNF	Sim	11	ND	45.000	Trombose venosa profunda e embolismo pulmonar	Possível	Positivo	(95)
20	HNF	Não	12	ND	21.000	Gangrena bilateral em dedos do pé	Possível	Positivo	(95)
21	HNF	Sim	3	ND	29.000	Oclusão arterial femoral esquerda	Possível	Positivo	(95)
22	HNF	Sim	10	ND	46.000	Embolismo pulmonar	Possível	Positivo	(95)
23	HNF	Sim	6	ND	22.000	Trombose venosa profunda femoral e em íleo direito, necrose em dedo da mão	Possível	Positivo	(95)
24	HNF	Não	4	ND	47.000	Embolismo pulmonar	Possível	Positivo	(95)
25	HNF	Não	5	ND	50.000	Trombose em ponte safena, trombose arterial em fêmur esquerdo	Possível	Positivo	(95)

Caso N°.	Tipo de Heparina	Exposição prévia (últimos 100 dias)	Dia da Suspeita de TIH (Tempo)	Diminuição relativa do n°. de plaquetas (%)	Menor contagem de plaquetas observada (/mm <sup>3</sup> )	Trombose ou outras complicações, ou ambas	Outras causas que expliquem a trombocitopenia	Diagnóstico Referência (Padrão-Ouro)	Fonte (Referência)
26	HNF	Sim	3	ND	72.000	Suspeita infarto do miocárdio perioperatório	Possível	Positivo	(95)
27	HNF	Sim	8	ND	5.000	Não	Possível	Positivo	(95)
28	HNF	Não	4	ND	49.000	Não	Possível	Positivo	(95)
29	HNF	Sim	3	ND	63.000	Não	Possível	Positivo	(95)
30	HNF	Sim	5	ND	66.000	Não	Possível	Positivo	(95)
31	HNF	Não	15	ND	43.000	Não	Possível	Positivo	(95)
32	HNF	Sim	3	ND	71.000	Não	Possível	Positivo	(95)
33	HNF	Sim	6	ND	46.000	Não	Possível	Positivo	(95)
34	HNF	Sim	2	ND	82.000	Não	Possível	Positivo	(95)
35	HNF	Sim	5	ND	14.000	Não	Possível	Positivo	(95)
36	HNF	Não	8	ND	63.000	Não	Possível	Positivo	(95)
37	HNF	Não	4	ND	67.000	Não	Possível	Positivo	(95)
38	HNF	Sim	4	ND	64.000	Não	Possível	Positivo	(95)
39	HNF	Sim	2	ND	67.000	Não	Possível	Positivo	(95)
40	HNF	Não	10	95,2	22.000	Não	Não	Positivo	(41)
41	HNF	Não	7	32,4	250.000	Trombose superficial venosa femoral	Não	Positivo	(41)
42	HNF	Não	9	42,9	200.000	Coagulação espontânea em cateter venoso, trombose venosa profunda com extensão para veia íliaca	Não	Positivo	(93)

Caso N°.	Tipo de Heparina	Exposição prévia (últimos 100 dias)	Dia da Suspeita de TIH (Tempo)	Diminuição relativa do n° de plaquetas (%)	Menor contagem de plaquetas observada (/mm <sup>3</sup> )	Trombose ou outras complicações, ou ambas	Outras causas que expliquem a trombocitopenia	Diagnóstico Referência (Padrão-Ouro)	Fonte (Referência)
43	HNF	Não	11	66,7	50.000	Não	Não	Positivo	(90)
44	HNF	Sim	20	55,1	97.000	Não	Possível	Negativo	(88)
45	HBPM	Sim	1	98,6	3.000	Não	Possível	Negativo	(85)
46	HNF	Não	1	88,8	19.000	Não	Possível	Negativo	(85)
47	HBPM	Não	1	96,8	5.000	Não	Possível	Negativo	(85)
48	HBPM	Não	14	67,1	72.000	Não	Não	Positivo	(71)
49	HBPM	Não	8	57,9	166.000	Embolismo arterial	Não	Positivo	(71)
50	HBPM	Não	9	80,1	161.000	Trombose venosa bilateral, infarto do miocárdio fatal	Não	Positivo	(71)
51	Heparinas (HNF, HBPM)	Sim	1	91,1	22.000	Trombose de veia íliaca direita e trombose em artéria e veia renal com obstrução da perfusão renal; extensão da trombose ilíaca para veia cava inferior com embolismo pulmonar direito	Possível	Positivo	(84)
52	HBPM	Não	5	51,0	127.000	Não	Não	Positivo	(70)
53	HBPM	Não	7	92,8	18.000	Não	Não	Positivo	(70)
54	HBPM	Não	12	78,7	32.000	Ataque isquêmico transitório	Não	Positivo	(70)
55	HBPM	Sim	2	64,1	83.000	Não	Não	Positivo	(70)
56	HBPM	Não	5	67,5	68.000	Não	Não	Positivo	(70)
57	HBPM	Não	9	66,7	70.000	Infarto isquêmico	Não	Positivo	(70)

Caso N°.	Tipo de Heparina	Exposição prévia (últimos 100 dias)	Dia da Suspeita de TIH (Tempo)	Diminuição relativa do n° de plaquetas (%)	Menor contagem de plaquetas observada (/mm <sup>3</sup> )	Trombose ou outras complicações, ou ambas	Outras causas que expliquem a trombocitopenia	Diagnóstico Referência (Padrão-Ouro)	Fonte (Referência)
58	HBPM	Não	12	86,0	30.000	Não	Não	Positivo	(70)
59	HBPM	Não	5	73,1	50.000	Não	Não	Positivo	(70)
60	HBPM	Não	9	70,7	68.000	Trombose venosa profunda	Não	Positivo	(70)
61	HBPM	Não	9	73,8	65.000	Não	Não	Positivo	(70)
62	HBPM	Não	4	78,6	67.000	Não	Não	Positivo	(70)
63	HBPM	Não	6	66,0	124.000	Não	Não	Positivo	(70)
64	HBPM	Não	13	61,5	90.000	Não	Não	Positivo	(70)
65	HBPM	Não	5	65,5	88.000	Extensão em trombose venosa profunda	Não	Positivo	(70)
66	HBPM	Não	12	ND	17.000	Trombose venosa profunda assintomática	Não	Positivo	(91)
67	HNF	Não	12	ND	45.000	Trombose em veia subclavicular direita, obstrução de fluxo sanguíneo renal bilateral	Não	Positivo	(94)
68	HBPM	Sim	12*	ND	85.000	Trombose subclavicular, gangrena iminente no braço	Possível	Positivo	(92)
69	HBPM	Não	33*	88,8	47.000	Trombose venosa profunda proximal, dispnéia, taquicardia e hipotensão após administração de heparina IV bolus	Não	Positivo	(92)
70	HBPM	Não	10 *	ND	60.000	Coagulação intravascular disseminada	Não	Positivo	(92)
71	Heparinas (HNF, HBPM)	Sim	1	94,8	2.900	Não	Possível	Positivo	(89)



Caso N°.	Tipo de Heparina	Exposição prévia (últimos 100 dias)	Dia da Suspeita de TIH (Tempo)	Diminuição relativa do n°. de plaquetas (%)	Menor contagem de plaquetas observada (/mm <sup>3</sup> )	Trombose ou outras complicações, ou ambas	Outras causas que expliquem a trombocitopenia	Diagnóstico Referência (Padrão-Ouro)	Fonte (Referência)
72	HNF	Sim	9	40,7	245.000	Trombose não-compressiva em veia ilíaca externa e veia femoral, sem embolismo pulmonar	Não	Positivo	(87)
73	HNF	Não	8	82,2	53.000	Novo acidente vascular cerebral, infarto hepático e esplênico, hemorragia adrenal	Possível	Positivo	(86)

\* após descontinuação da heparina (TIH de início tardio)

HNF = heparina não-fracionada

HBPM = heparina de baixo peso molecular

ND = não documentado

