

# Trombocitopenia Induzida por Heparina: Revisão da Literatura

## Heparin-Induced Thrombocytopenia: a Literature Review

Mariana Felgueira Pavanelli<sup>a\*</sup>; Fernanda Lago Spitzner<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Faculdade Ingá, PR, Brasil

<sup>b</sup>Universidade Estadual de Maringá, PR, Brasil

\*E-mail: mari\_pavanelli@hotmail.com

Recebido: 16 de novembro de 2010; Aceito: 26 de junho de 2011.

### Resumo

O presente trabalho teve como objetivo realizar revisão literária a fim de obter informações atualizadas sobre a trombocitopenia induzida por heparina, alteração que acomete cerca de 1 a 5% dos pacientes expostos à heparina, por período de 5 a 21 dias. O estudo baseou-se em pesquisa bibliográfica sobre a patogenia com ênfase nas manifestações clínicas, diagnóstico e manejo terapêutico. Tal doença é classificada em tipos I e II, clássica e imune, respectivamente. Normalmente não apresenta sintomatologia, apenas raras manifestações hemorrágicas. O diagnóstico inicial é clínico, confirmado por testes laboratoriais, como o teste de ELISA. O tratamento para a trombocitopenia, tipo I, se resume à suspensão da terapia heparínica e monitorização do paciente. Já no tipo II, deve-se administrar ao paciente protamina, agente que neutraliza a ação da heparina. Pode-se administrar também inibidor da trombina, o qual reverte a geração exacerbada de trombina, contribuindo para que o paciente não desenvolva complicações trombóticas. Sendo assim, conclui-se que a trombocitopenia induzida por heparina é uma complicação comum em pacientes submetidos à heparinização, indiferentemente da doença de base e que, se houver suspeita de trombocitopenia, é aconselhada abordagem adequada, incluindo a suspensão precoce da heparina.

**Palavras-chave:** Trombocitopenia. Heparina. Protamina.

### Abstract

*This study aimed to perform a literary review in order to obtain updated information on the heparin-induced thrombocytopenia, an alteration that affects approximately 1-5% of patients exposed to heparin within a period of 5 to 21 days. The study was based on a literature review on that pathogenesis emphasizing its clinical manifestations, diagnosis and therapeutic management. Such disease is classified as type I and II, classical and immune, respectively. There are usually no symptoms, only rare hemorrhagic manifestations. The initial diagnosis is clinical, confirmed by laboratory tests such as ELISA. Treatment for thrombocytopenia type I is based on suspension of heparin therapy and patient monitoring. On the other hand, in type II, protamine must be administered to the patient, once it is an agent that counteracts the heparin action. An inhibitor of thrombin can also be administered, which reverses the exaggerated generation of thrombin, and avoids the development of thrombotic complications for the patient. Therefore, we conclude that the heparin-induced thrombocytopenia is a common complication in patients who were submitted to heparinization, regardless of the underlying disease, and if there is any suspicion of thrombocytopenia, an adequate approach should be taken, including early suspension of heparin.*

**Keywords:** Thrombocytopenia. Heparin. Protamines.

### 1 Introdução

As plaquetas são constituintes da porção celular do sangue, atuam na hemostasia primária e no processo de formação do coágulo quando há lesão em vaso sanguíneo, além de apresentarem participação em processos imunes. Em condições normais, o número de plaquetas no sangue periférico varia entre 150.000 e 350.000 por milímetro cúbico de sangue<sup>2,3</sup>.

Trombocitopenia ou plaquetopenia é um fenômeno que pode ser definido como a diminuição do número de plaquetas circulantes (inferior a 150.000/mm<sup>3</sup>), podendo se expressar por tempo de sangramento prolongado. Vários fármacos podem gerar o aparecimento desta, inclusive a heparina<sup>6</sup>.

A heparina é um anticoagulante amplamente utilizado no ambiente hospitalar. Pode ser encontrada sob duas formas: heparina não-fracionada e de baixo peso molecular<sup>5,11</sup>.

Mesmo sendo um fármaco altamente específico, a heparina comumente apresenta como efeito adverso não hemorrágico a trombocitopenia, a qual ocorre quando a heparina é administrada continuamente por cinco a sete dias ou até mesmo no primeiro contato com o fármaco<sup>6</sup>.

A trombocitopenia induzida por heparina (TIH) é raramente fatal e geralmente assintomática, com raras manifestações hemorrágicas. Porém, existem algumas complicações como a trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar<sup>14,16</sup>.

Há dois tipos de TIH: tipo I e tipo II. A do tipo I é a mais frequente, porém se manifesta de forma mais amena. Desenvolve-se no início do uso da heparina e raramente produz sintomas, podendo regredir no decorrer do tratamento. A TIH, do tipo II, entretanto, ocorre com menos frequência e se manifesta de forma mais grave. Surge

de 5 a 15 dias após o início da administração da heparina e pode levar ao desenvolvimento de tromboembolias pulmonares ou periféricas, podendo ser fatal<sup>7,10</sup>.

Em caso de suspeita de TIH, suspende-se o tratamento com o fármaco e observa-se se há melhora do quadro através da contagem de plaquetas. Ainda, podem ser realizados exames laboratoriais a fim de diagnosticar se a trombocitopenia é do tipo II, através de testes que detectam anticorpos heparina-dependentes ou antígenos heparina/fator-4-plaquetário<sup>21,23</sup>.

Sendo assim, o presente trabalho tem como objetivo, esclarecer as causas da trombocitopenia induzida por heparina, bem como sua classificação, manifestações clínicas, tratamento e diagnóstico, através de revisão literária.

## 2 Desenvolvimento

### 2.1 Heparina

A heparina é um polissacarídeo ácido que pertence à família dos glicosaminoglicanos utilizada há mais de 50 anos como fármaco anticoagulante<sup>5</sup>. É obtida a partir de tecidos animais, mais especificamente da mucosa intestinal de suínos ou raramente, de pulmão bovino. Esse polímero apresenta peso molecular entre 3.000 e 30.000 daltons e é o segundo agente terapêutico natural mais utilizado no mundo, superado apenas pela insulina<sup>5</sup>.

Tal fármaco apresenta meia-vida entre 90 minutos e duas horas sendo metabolizado pelo fígado e seu efeito anticoagulante pode ser neutralizado pelo sulfato de protamina. Há atualmente dois tipos de heparina: a heparina não-fracionada e a de baixo peso molecular<sup>11</sup>.

A heparina não fracionada (HNF) é derivada da mistura heterogênea de diversas espécies de heparina de pesos moleculares variando de 3.000 a 30.000 daltons (Da) e, também, é o tipo de heparina utilizada atualmente no âmbito hospitalar<sup>11</sup>.

Por sua vez, a heparina de baixo peso molecular (HBPM) é derivada da heparina não fracionada (convencional), através de processos de despolimerização química ou enzimática. Desse processo se obtêm fragmentos com, aproximadamente, 1/3 do tamanho da molécula de heparina convencional. Apresenta tempo de meia-vida maior do que da heparina convencional e peso molecular médio de 4.500 Da<sup>11</sup>.

A atividade anticoagulante apresentada pela heparina resulta da ligação desta com um inibidor da serino protease, a antitrombina (AT). Tal ligação acarreta alteração conformacional na molécula de AT resultando no aumento da inibição da trombina (fator IIa) e de outras serino proteases envolvidas na cascata da coagulação sanguínea. Como a trombina estimula a conversão de fibrinogênio em fibrina, estando inibida, conseqüentemente, gera diminuição na formação de fibrina<sup>12</sup>.

Apesar de não possuir ação sobre o coágulo já formado, a heparina previne sua expansão e impede a possível formação de novos coágulos<sup>8</sup>.

A utilização da heparina em baixas doses pode ser empregada para profilaxia de TVP em pacientes com risco trombótico. Já em altas doses, para o tratamento de trombose venosa e embolia pulmonar, e também para prevenção de um segundo episódio de TVP. Ainda é utilizada para o tratamento de pacientes com angina instável, infarto agudo do miocárdio, pacientes que se submetem a cirurgias de ponte de safena, vasculares e angioplastia coronária, além daqueles selecionados com coagulação intravascular disseminada<sup>9,10</sup>.

As vias de administração empregadas para o uso da heparina são a endovenosa e a subcutânea. Para doses elevadas ou para efeito imediato, utiliza-se a via endovenosa, de forma contínua ou intermitente. Para doses menores, a via utilizada é a subcutânea<sup>8</sup>.

Com relação às doses usuais, na administração subcutânea a dose a ser empregada é de 5.000 a 7.500 UI de heparina a cada oito ou doze horas. Para a via endovenosa, a dose administrada deve ser de 1000 a 2000 UI em infusão contínua<sup>11</sup>.

Como principal efeito adverso oriundo do tratamento heparínico destaca-se a trombocitopenia<sup>6</sup>.

### 2.2 Trombocitopenia induzida por heparina

A trombocitopenia induzida pela heparina (TIH) é a causa mais comum de trombocitopenia induzida por drogas, sendo um evento que ocorre em pacientes submetidos à terapia anticoagulante com doses terapêuticas de heparina. Pode ocorrer durante a heparinização ou após curto período de tempo de exposição ao fármaco que, pode variar de cinco a dez dias ou até mesmo 21 dias<sup>14,16</sup>.

Sua incidência é variada, acometendo cerca de 1 a 5% ou até 20 a 30% dos pacientes que são expostos à heparina. Apesar da baixa incidência sua ocorrência não é rara, visto que, a heparina é um anticoagulante muito utilizado no âmbito médico, principalmente em nível hospitalar<sup>17,18</sup>.

Pesquisas comprovam que há maior incidência de TIH em pacientes que utilizam heparina de origem bovina ao invés da heparina de origem suína. Também é relatado que a TIH surge de forma mais intensa em pacientes expostos anteriormente à heparina<sup>19,20</sup>.

Estudos concluíram que a heparina de baixo peso molecular (HBPM) apresenta menor capacidade de causar trombocitopenia do que a heparina não fracionada (HNF). Tal fato ocorre em função das moléculas de heparina com peso molecular maior ou igual a 4.000 Da possuírem maior potencial antigênico<sup>20,22</sup>.

A gravidade da TIH é geralmente moderada, com contagem plaquetária variando entre 20.000 e 150.000/mm<sup>3</sup>. Ocasionalmente, há queda muito brusca na contagem plaquetária de pacientes já tratados anteriormente com heparina<sup>18,23</sup>.

Até pouco tempo atrás, o índice de mortalidade por TIH variava em torno de 20%. Melhorias em relação ao diagnóstico precoce e às novas opções de tratamento resultaram em

prognóstico melhor para pacientes que desenvolvem TIH. Entretanto, o índice de mortalidade para tal patologia varia entre 6 e 10%<sup>13,15</sup>.

### 2.3 Tipos de trombocitopenia induzida por heparina

A TIH pode se apresentar em 2 formas: tipo I e tipo II<sup>7</sup>. As principais diferenças entre os dois tipos de TIH encontram-se relacionadas no quadro da Figura 1.

Propriedades	TIH tipo I	TIH tipo II
Incidência	20 a 30%	2 a 5%
Gravidade	Baixa	Alta
Início	1 a 4 dias de heparinização	Entre o 5º e 15º dia de heparinização
Contagem Plaquetária	Até 100.000/mm <sup>3</sup>	30 a 80.000/mm <sup>3</sup>
Mecanismo	Pró-agregação plaquetária	Reação imune (hipersensibilidade tipo II)
Sintomas	Assintomática	Tromboembolismos venosos e embolia pulmonar
Diagnóstico	Clínico (suspensão da heparina)	Laboratorial
Tratamento	Não há	Protamina

**Figura 1:** Principais diferenças entre Trombocitopenia Induzida por Heparina tipo I e II

A trombocitopenia tipo I, também denominada de não imune, é a forma mais frequente e menos grave de manifestação de TIH, podendo acometer cerca de 20 a 30% dos pacientes que utilizam heparina. Nesta classe de trombocitopenia ocorre queda não imunológica, transitória e moderada do número de plaquetas. Normalmente, a contagem plaquetária não é inferior a 100.000/mm<sup>2,10</sup>.

Esse tipo de trombocitopenia inicia-se rapidamente, dentro de um a quatro dias ou em pacientes que receberam dose única de heparina em infusão endovenosa rápida e ocorre de forma assintomática<sup>10</sup>.

O mecanismo da TIH tipo I está relacionado ao efeito de pró-agregação plaquetária. A heparina que apresenta alta carga negativa se liga diretamente à plaqueta, a qual possui carga positiva, resultando em agregação plaquetária. Tal fenômeno gera aumento no sequestro de plaquetas pelo baço e, conseqüentemente, trombocitopenia. Vale ressaltar que esse mecanismo não é mediado por anticorpos<sup>10,13</sup>.

Não há necessidade de tratamento para TIH tipo I. A contagem plaquetária geralmente se normaliza em cinco dias mesmo com a continuidade do uso de heparina<sup>10</sup>.

ATIH do tipo II é uma reação imune mediada por anticorpos, também classificada como reação de hipersensibilidade tipo II. Sua incidência é rara, acometendo de 2 a 5% dos pacientes

expostos à heparina<sup>25,26</sup>.

Na TIH tipo II, a diminuição na contagem plaquetária é mais intensa, com valores entre 30 e 80.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> e, raramente, abaixo de 20.000/mm<sup>3</sup>. Normalmente ocorre entre o quinto e o décimo quinto dia de terapia com heparina, porém há casos em que tal queda pode se iniciar antes, em pacientes que foram expostos à heparinização nos últimos três meses. A TIH tipo II não se desenvolve rapidamente, levando em torno de cinco dias para a produção de anticorpos heparina-dependentes em quantidades suficientes. O quadro de trombocitopenia somente é revertido após a interrupção da terapia com heparina e, normalmente, há a necessidade de submeter o paciente a tratamento específico. A normalização na contagem plaquetária geralmente ocorre em até 10 dias após a interrupção da heparinização, porém pode ocorrer a normalização em até três semanas<sup>13</sup>.

Os anticorpos heparina-dependentes promovem ativação plaquetária através de seus receptores Fc. Assim, as plaquetas liberam o fator 4 plaquetário (PF4), o qual possui alta afinidade de ligação com a heparina devido ao fato de apresentarem forças elétricas opostas. A heparina se liga ao PF4 resultando na formação de um complexo multimolecular de caráter altamente imunogênico, o qual pode induzir a formação de anticorpos heparina-dependentes nos indivíduos susceptíveis. Os anticorpos formados normalmente pertencem à classe IgG, porém, pode-se encontrar anticorpos da classe IgM ou IgA<sup>25,27</sup>.

O complexo resultante da ligação da heparina com o PF4 é o alvo antigênico da TIH, tipo II. Os anticorpos se ligam às regiões do PF4 que foram modificadas conformacionalmente pela heparina, ocorrendo dessa forma, interação antígeno-anticorpo. Essa interação ocorre na superfície das plaquetas e de células endoteliais. Como resultado há agregação e destruição plaquetária, lesão de células endoteliais e sua ativação, causando liberação de fator tecidual e, também, ativação da cascata da coagulação que aumenta a síntese de trombina. Todas as conseqüências da interação antígeno-anticorpo citadas contribuem para aumentar o risco de complicações tromboembólicas no paciente trombocitopênico<sup>26,28</sup>.

Estudos apontam que o PF4 apresenta capacidade de neutralizar o efeito anticoagulante da heparina, este mecanismo é o responsável pelo aparecimento de casos de resistência à heparina. Sendo assim, alguns pacientes desenvolvem esse quadro de resistência e apresentam como conseqüência a necessidade de se ajustar à posologia da heparinização. Essa resistência à heparina pode favorecer o desenvolvimento de complicação trombótica associada à TIH<sup>29</sup>.

Dentre as manifestações clínicas mais frequentes (presentes em cerca de 10% dos pacientes) na TIH encontram-se os tromboembolismos venosos, principalmente trombose venosa (trombocitopenia/trombose induzida por heparina - TTIH) e embolia pulmonar, os quais aparecem normalmente em uma semana e possuem alta taxa de morbidade e mortalidade. O embolismo pulmonar é a causa mais comum de morte em

pacientes portadores de TIH<sup>20,22,30</sup>.

O tromboembolismo arterial é menos frequente e normalmente envolve grandes artérias dos membros inferiores, levando à isquemia aguda das extremidades<sup>20,22,30</sup>.

Uma das explicações para o aparecimento de complicações trombóticas em pacientes com TIH é o fato de que durante o período de trombocitopenia, os níveis de proteína C, antitrombina e cofator de heparina II reduzem, ocasionando a ativação da cascata da coagulação. Outra explicação é a destruição de células endoteliais e também a ativação plaquetária, a qual gera micropartículas com atividades procoagulantes. Tais alterações ocorrem durante o desenvolvimento da TIH<sup>23,30</sup>.

Dentre as manifestações da TIH em nível cutâneo encontra-se a necrose tecidual, gangrena venosa de membros e formação de placa eritematosa<sup>21</sup>.

#### 2.4 Diagnóstico da trombocitopenia induzida por heparina

Os métodos utilizados para se diagnosticar a TIH dividem-se em clínicos e laboratoriais. O diagnóstico clínico apresenta muita importância e deve sempre ser realizado antes de se iniciar um diagnóstico laboratorial. Os métodos laboratoriais são análises que complementam suspeita baseada nos sintomas clínicos, são testes de confirmação ou descarte de suspeitas. Tal confirmação é importante para se definir possíveis tratamentos futuros com heparina<sup>20</sup>.

Em casos que se suspeita de TIH, o diagnóstico inicial deve ser baseado no quadro clínico apresentado pelo paciente (presença de trombocitopenia, exclusão de outras causas de trombocitopenia, normalização da contagem plaquetária após interrupção da terapia com heparina), para se iniciar um tratamento rapidamente. A normalização da contagem plaquetária após interrupção da administração de heparina é fator marcante para confirmar o diagnóstico de TIH<sup>10</sup>.

Para avaliar a presença de trombocitopenia é realizado exame sanguíneo de contagem plaquetária, o qual apresenta fácil realização e alcance. Se a contagem apresentar valores inferiores a 100.000/mm<sup>3</sup> ou diminuir 50% em relação à contagem prévia, sem outra causa aparente, o resultado é considerado positivo para trombocitopenia. O padrão de 50% em relação à contagem prévia é o mais apropriado, pois cerca de 10% dos portadores de TIH podem possuir contagem plaquetária em torno de 150.000/mm<sup>3</sup>. Durante a terapia com heparina devem-se realizar exames de contagem plaquetária, no mínimo, duas vezes por semana, principalmente em pacientes que utilizam heparina por mais de quatro dias, pacientes que desenvolvem resistência à heparina e pacientes que manifestam reações cutâneas relacionadas ao tratamento<sup>10, 20,22</sup>.

A TIH tipo I é uma alteração de caráter mais simples, portanto, quando há suspeita clínica de TIH tipo I, suspende-se a administração de heparina. Caso haja normalização na contagem plaquetária após a interrupção da heparinização, o

diagnóstico para TIH tipo I está concluído. Nesses casos, a contagem plaquetária deve ser monitorada por, no mínimo, 10 dias para assegurar que não houve desenvolvimento de TIH tipo II<sup>16</sup>.

Quando a contagem plaquetária não se normalizar dentro de alguns dias após a suspensão da administração de heparina ou o paciente apresentar eventos trombóticos em sua utilização; ou ainda, desenvolver resistência inexplicada a essa substância, suspeita-se de TIH, tipo II. Como esse tipo de trombocitopenia é mais grave e tem consequências em mesmo nível, devem-se realizar análises laboratoriais e introduzir terapia adequada<sup>21,31</sup>.

As análises laboratoriais são realizadas com o intuito de se detectar anticorpos heparina-dependentes ou antígenos heparina/PF4. Os métodos para detecção de anticorpos são funcionais, enquanto que aqueles para se detectar antígenos são os métodos imunológicos<sup>10,21</sup>.

O método de imunoensaio comumente utilizado para diagnosticar TIH tipo II é o “Enzyme-linked Immunosorbent Assay” (ELISA) por ser facilmente realizado. Esse método reconhece as ligações dos anticorpos aos complexos multimoleculares heparina/PF4. A sensibilidade do ELISA varia em torno de 90%, detectando anticorpos da classe IgM e IgA. No entanto, sua especificidade é baixa (de 74 a 86%), podendo fornecer resultados falso-positivo em função de reatividade cruzada entre anticorpos e proteínas homólogas ao PF4. Os anticorpos antiplaquetários dependentes de heparina podem permanecer no soro ou plasma do paciente por quatro a seis meses. O teste de ELISA não é capaz de detectar anticorpos heparina-dependentes ligados a outras proteínas além do PF4<sup>10,17,31</sup>.

O princípio dos testes funcionais se baseia em medir a ativação ou agregação plaquetária causada pelo anticorpo heparina-dependente *in vitro*. Dentre os métodos funcionais mais empregados estão o de ativação plaquetária induzida por heparina (HIPA) e o de agregação plaquetária. O método de ativação plaquetária induzida por heparina consiste em distribuir a amostra de soro do paciente em quatro tubos contendo plaquetas lavadas de quatro doadores normais na presença de duas concentrações diferentes de heparina. O resultado é considerado positivo quando ocorrer agregação plaquetária em pelo menos dois tubos. Esse teste possui alta sensibilidade e necessita de menos tempo para execução<sup>10,13</sup>.

Já o teste de agregação plaquetária é uma técnica rápida e simples que consiste em incubar o soro ou plasma do paciente juntamente com plasma rico em plaquetas de um doador normal e heparina. O princípio desse teste baseia-se em medir as alterações produzidas na transmissão da luz fornecida por um agregômetro. A agregação ocorre através da união dos imunocomplexos IgG-heparina aos receptores Fc localizados nas membranas das plaquetas. Se houver agregação plaquetária, o diagnóstico é positivo para TIH, tipo II. Possui baixa sensibilidade (entre 70 e 80%), no entanto,

sua especificidade é alta (em torno de 80 a 100%)<sup>10,13</sup>.

Resultado negativo em um dos testes citados não exclui a possibilidade de TIH do tipo II no paciente, visto que o valor preditivo negativo nesses testes é geralmente menor que 50%. Em caso de forte suspeita de TIH tipo II e resultado negativo em teste funcional deve-se realizar teste imunológico e vice-versa. Porém, se ambos os testes fornecerem resultados negativos para um paciente com forte suspeita clínica de TIH tipo II, a presença de tal doença é improvável. A chance de resultado falso-negativo para testes imunológicos e funcionais é de cerca de 5%. Sendo assim, o ideal é associar testes imunológicos e funcionais (ELISA e HIPA seria o essencial) para se elucidar um diagnóstico de TIH tipo II, já que cerca de 5% dos pacientes com manifestações clínicas fornecerão resultados positivos em pelo menos um desses testes<sup>14,20</sup>.

## 2.5 Tratamento da trombocitopenia induzida por heparina

Quando há suspeita de TIH, deve-se substituir imediatamente a anticoagulação com heparina por outro anticoagulante compatível. A continuidade da administração de heparina pode contribuir para aumentar ainda mais a geração de trombina, que pode exacerbar a trombocitopenia e propiciar o aparecimento de complicações tromboembólicas. Após a interrupção da heparinização, a contagem plaquetária geralmente se normaliza dentro de sete a 10 dias e o anticorpo TIH (em portadores do tipo II) desaparecerá dentro de semanas ou alguns meses. Porém, essa conduta não é a mais indicada, sendo insuficiente para evitar complicações trombóticas ou redução da mortalidade<sup>21,23</sup>.

A decisão de suspensão da heparinização deve ser tomada tendo-se o conhecimento da situação clínica do paciente, pois há casos em que a normalização da contagem plaquetária ocorre espontaneamente mesmo sob o uso da heparina. Na maioria, a trombocitopenia é descoberta quando a heparinização já pode ser interrompida com segurança<sup>21</sup>.

Como medida terapêutica, deve-se administrar no paciente sulfato (ou cloridrato) de protamina. A protamina é um agente neutralizante que reverte a ação da heparina por meio da ligação ácido-básica inespecífica (polianiónica-policatiônica) que resulta na formação de um complexo inativo. Tal neutralização é obtida imediatamente após a administração da protamina e tal fármaco é o único amplamente disponível para uso clínico<sup>9</sup>.

A dose normalmente utilizada segue a relação de 1 a 1,3 mg de protamina para 100 unidades de heparina. Apesar da protamina também apresentar efeito anticoagulante, quando administrada isoladamente, esse efeito apenas é observado em casos no quais se administram doses em excesso<sup>32</sup>.

A heparina de baixo peso molecular não é indicada para o tratamento da TIH, pois pode ocorrer reatividade cruzada (90 a 100% de chance) com os anticorpos formados (TIH tipo II). Tal reatividade cruzada pode resultar em quadro de trombocitopenia persistente e propiciar a ocorrência de novos

ou recorrentes eventos trombóticos<sup>21</sup>.

Os anticoagulantes orais, principalmente antagonistas da vitamina K, como a varfarina, devem ser evitados na substituição da heparina em pacientes com TIH. Estes apresentam início lento de ação e promovem a queda nos níveis de proteína C, anticoagulante natural que inibe o processo de geração de trombina<sup>13</sup>.

Como a trombina tem papel fundamental no desenvolvimento de complicações trombóticas, na TIH, o tratamento (ou a prevenção) essencial para tais manifestações deve incluir uma droga que reduza a síntese de trombina. Entre tais drogas encontra-se o inibidor direto da trombina (hirudina e argatroban) e um inibidor indireto desta, o danaparóide. Esses fármacos, além de minimizarem o desenvolvimento de complicações trombóticas, também podem ser usados como substitutos da heparina. O tratamento com uma dessas drogas deve ser realizado num período de 5 a 14 dias<sup>17</sup>.

A hirudina é extraída das glândulas salivares de sanguessugas e é o mais específico inibidor da trombina conhecido atualmente. Esta se liga à trombina com alta afinidade e especificidade, formando um complexo não covalente irreversível, desse modo inibe todas as funções proteolíticas da trombina. A hirudina não é inativada pelo PF4 e não apresenta reatividade cruzada com a heparina, pois suas estruturas químicas são distintas<sup>7</sup>.

O argatroban é um inibidor sintético da trombina que se liga de forma reversível, direta e seletiva no sítio catalítico da trombina a qual pode estar livre ou ligada à fibrina. Apresenta propriedades farmacológicas que fazem com que sua eficácia terapêutica antitrombótica seja rápida, causando risco mínimo de sangramento e rápida restauração da hemostasia quando seu uso é descontinuado. Devido sua meia-vida curta (40 a 50 minutos) e à sua ligação reversível à trombina, o argatroban possui vantagem segura sobre a hirudina recombinante. O argatroban diminui os índices de mortalidade, amputações e desenvolvimentos de novos eventos tromboembólicos em paciente com TIH, associada ou não a sintomas. O tratamento adequado varia de 5 a 7 dias<sup>13,21,33</sup>.

### 2.5.1 Adjuvantes terapêuticos da trombocitopenia induzida por heparina

O danaparóide sódico constitui-se de uma mistura de glicosaminoglicanos sendo semelhante à heparina de baixo peso molecular. Seu uso é indicado, em baixas doses, para profilaxia e tratamento de trombose em paciente com TIH, principalmente do tipo II. O danaparóide inibe a síntese de trombina acelerando a inativação do fator de coagulação Xa pela antitrombina (AT) e inibe a atividade da trombina tanto por via da AT quanto por via do cofator de heparina II. Também, é capaz de inibir a ativação da trombina pelo fator de coagulação IX. Por meio desses mecanismos, o danaparóide minimiza a intensa geração de trombina que ocorre na TIH. Apesar de sua segurança relativa, o danaparóide sódico apresenta reatividade

cruzada *in vitro* com anticorpos antiplaquetários associados à heparina. Além disso, não há antídoto disponível<sup>14,21</sup>.

Agentes antiagregantes aumentam a contagem plaquetária em alguns pacientes, porém, apresentam baixa eficácia frente ao complexo antígeno/anticorpo sendo então, utilizados apenas como adjuvantes na terapia da TIH<sup>27</sup>.

Outro agente utilizado como adjuvante na terapia da TIH são as imunoglobulinas. Altas doses intravenosas destas são capazes de deslocar os anticorpos anti-heparina da membrana das plaquetas, aumentando a contagem plaquetária em portadores de TIH. As doses recomendadas são de 1g/kg uma vez ao dia durante 2 dias<sup>7,26</sup>.

Como terapia alternativa, a plasmaférese tem sido utilizada em pacientes com TIH (principalmente do tipo II) associada às complicações tromboembólicas para auxiliar na remoção dos complexos imunes presentes. É um método terapêutico seguro que não interfere em outras modalidades do tratamento e pode reduzir a mortalidade se realizada dentro de quatro dias após o início da trombocitopenia. A ausência de resposta em pacientes submetidos à plasmaférese pode ser justificada pelo longo tempo de exposição à heparina a qual esses pacientes foram submetidos<sup>7,26</sup>.

### 3 Conclusão

A trombocitopenia induzida por heparina é uma alteração comum, apesar da baixa incidência. Geralmente acomete pacientes submetidos a processos cirúrgicos que fazem uso de heparina por mais de quatro dias para profilaxia de eventos trombóticos.

A TIH tipo I desenvolve-se de modo mais leve e raramente evolui para sérias complicações. Normalmente seu tratamento se limita à suspensão da anticoagulação com a heparina. Já a tipo II apresenta características mais graves por se tratar de síndrome de caráter imunológico. Complicações tromboembólicas são comuns e há necessidade de correto manejo terapêutico para se evitar tais complicações que podem levar o paciente à óbito.

Dessa forma, vale ressaltar que a conduta mais adequada diante da utilização da heparina é a monitorização da contagem plaquetária duas vezes por semana para averiguar o desenvolvimento de plaquetopenia. Caso isso ocorra, deve-se imediatamente interromper a heparinização e continuar com os exames de contagem plaquetária, a fim de analisar se o número de plaquetas continua diminuindo. Diante desse fato, surge a possibilidade do paciente ter desenvolvido anticorpos anti-heparina e, conseqüentemente, ter adquirido a TIH, tipo II.

A normalização da contagem plaquetária dentro de três a quatro dias após a suspensão da heparina mostra que não há necessidade de tratamento, afinal o paciente desenvolveu trombocitopenia do tipo I. Caso observar o contrário, o tratamento de escolha é a administração de sulfato de protamina, agente que neutraliza os efeitos da heparina instantaneamente após sua infusão.

### Referências

1. Vasconcelos SML, Goulart MOF, Moura JBF, Manfredini V, Benfato MS, Kubota LT. Espécies reativas de oxigênio e de Nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. *Química Nova* 2007;30(5):1323-38.
2. Freedman JE, Loscalzo J. Nitric oxide and its relationship to thrombotic disorders. *J Thromb Haemost* 2003;1:1183-8.
3. Gibbins JM. Platelet adhesion signalling and the regulation of thrombus formation. *J Cell Sci* 2004;117:3415-25.
4. Italiano JE, Shivdasani RA. Megakaryocytes and beyond: the birth of platelets. *J Thromb Haemost* 2003;1:1174-82.
5. De Kort M, Buijsman RC, Van Boeckel CA. Synthetic heparin derivatives as new anticoagulant drugs. *Drug Discov Today* 2005;10(11):769-79.
6. Alban S. The 'precautionary principle' as a guide for future drug development. *Eur J Clin Invest* 2005;35:33-44.
7. Gurbuz AT, Elliott WG, Zia AA. Heparin-induced thrombocytopenia in the cardiovascular patient: diagnostic and treatment guidelines. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:138-49.
8. Longhi F, Laks D, Kalil NKN. Trombocitopenia Induzida por Heparina. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2001;23(2):93-9.
9. Harenberg J. Heparin-induced thrombocytopenia: Pathophysiology and new treatment options. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32:289-94.
10. Franchini M. Heparin-induced thrombocytopenia: an update. *Thromb J* 2005;14(3):14-20.
11. Hirsh J, Raschke R, Warkentin TE, Dalen JE, Deykin D, Poller L. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001;119(1):64-94.
12. Nugent MA. Heparin sequencing brings structure to the function of complex oligosaccharides. *Proc Natl Acad Sci* 2000;97(19):10301-3.
13. Greinacher A, Lubenow DN. Heparin-Induced thrombocytopenia. *Orphanet Encyclopedia*; 2003.
14. Magnani HN, Gallus A. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2006;95:967-81.
15. Thielmann M, Bunschowski M, Tossios P, Selleng S, Marggraf G, Greinacher A *et al.* Perioperative thrombocytopenia in cardiac surgical patients – incidente of heparin-induced thrombocytopenia, morbidities and mortality. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:1391-5.
16. Noorily S, Hantler CB. Trombocitopenia inducida por heparina (TIH). *Tomade Decis Andest* 2008;4:224-5.
17. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention. *Chest* 2004;125:311-37.
18. Stein PD, Hull RD, Matta F, Yaekoub AY, Liang J. Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism. *Am J Med* 2009;122(10):919-30.
19. Elalamy I, Tardy-Poncet B, Mulot A, Maistre E, Pouplard C, Nguyen P *et al.* Risk factors for unfavorable clinical outcome in patients with documented heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 2009;124:554-9.
20. Levine RL, Bauer KA. Heparin-Induced thrombocytopenia: Pathophysiology and Management (CME); *Medscape Today*. [acesso em 11 fev 2009]. Disponível em <http://www.medscape.com/viewprogram/8700>.
21. Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2006;355:809-17.
22. Warkentin TE. Gender imbalance and risk factor

- interactions in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2006;108(1):2937-41
23. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001;344:1286-92.
  24. Daneschvar HL, Daw H. Heparin induced thrombocytopenia (an overview). *Int J Clin Pract* 2007;61(1):130-7.
  25. Davenport A. Antibodies to heparin-platelet factor 4 complex: patogénesis, epidemiology, and management of heparin-induced thrombocytopenia in hemodiálisis. *Am J Kidney Dis* 2009;54:361-74.
  26. Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia: an overview. *Blood* 2002;16(1):77-80.
  27. Warkentin TE, Sheppard J-AI, Horsewood P, Simpson PJ, Moore JC, Kelton JG. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2000;96:1703-8.
  28. Warkentin, T. E. Platelet count monitoring and laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126(11):1415-23.
  29. Prechel MM. Physiological changes in membrana-expressed platelet factor 4: implications in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 2009;125(4):143-8.
  30. Ban-Hoefen M, Francis C. Heparin induced thrombocytopenia and thrombosis in a tertiary care hospital. *Thromb Res* 2009;124:189-92.
  31. Walenga JM, Frenkel EP, Bick RL. Heparin-induced thrombocytopenia, paradoxical thromboembolism, and other adverse effects of heparin-type therapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003;17(1):259-82.
  32. Serasli E, Antoniadou M, Tsara V, Kalpakidis V, Megalopoulos A, Trellopoulos G. *et al.* Successful management of acute thromboembolic disease complicated with heparin induced thrombocytopenia type II (HIT II): a case series. *Thromb J* 2008;6(9).
  33. Ekbatani A, Asaro LR, Malinow AM. Anticoagulation with argatroban in a parturient with heparin-induced thrombocytopenia. *Int J Obst Anest* 2010;19(1):82-7.

