

Academia de Ciência e Tecnologia – AC&T

Maria Fernanda Silva de Almeida

**Trombocitopenia induzida por heparina**

São José do Rio Preto/ 2017.

## Sumário

1	INTRODUÇÃO .....	3
1.1	Conceitos e fisiopatologia .....	3
2	EPIDEMIOLOGIA .....	4
3	CARACTERISTICA CLINICA.....	5
4	CARACTERISTICA LABORATORIAL.....	6
5	MÉTODOS PARA O DIAGNOSTICO.....	6
5.1	Método de imunoensaio .....	6
5.2	Métodos funcionais.....	7
5.3	Método de ativação plaquetária induzida por heparina .....	7
6	TERAPIA SUGESTIVA.....	8
7	CONCLUSÃO .....	9
	REFERENCIA.....	10

# 1 INTRODUÇÃO

Trombocitopenia é o nome dado a toda e qualquer condição de saúde relacionada a uma baixa quantidade de plaquetas no sangue – também chamadas de trombócitos. As plaquetas possuem papel fundamental para a coagulação sanguínea.

A baixa contagem de plaquetas no sangue pode levar ao surgimento de alguns sinais e sintomas específicos. Uma pessoa saudável costuma ter, em média, de 150 a 450 mil plaquetas por microlitro de sangue. Só que as plaquetas têm um tempo médio de vida bastante curto, de apenas 10 dias, de modo que o próprio organismo se encarrega de renovar a produção e o fornecimento dos trombócitos pela medula óssea, porém alguns problemas podem causar uma interrupção deste processo, tais como, aumento do baço – causado por inúmeras razões possíveis, em que há uma quantidade muito grande de plaquetas acumuladas dentro do órgão – e não em circulação pela corrente sanguínea; diminuição da produção de plaquetas, como alguns produtos químicos, medicamentos e o abuso de bebidas alcoólicas. Além disso, muitas causas podem levar o organismo de uma pessoa a utilizar ou destruir as plaquetas mais rapidamente do que elas são produzidas, como o uso de determinados medicamentos.

A heparina é uma droga com ação antitrombótica, que pode apresentar vários efeitos adversos, sendo uns dos mais importantes, a trombocitopenia.

## 1.1 Conceitos e fisiopatologia

A trombocitopenia induzida por heparina (TIH) apresenta duas formas:

✓ a TIH tipo I, menos severa, que ocorre entre 20% a 25% dos pacientes tratados com heparina, é caracterizada por uma trombocitopenia leve que geralmente inicia precocemente após o uso de heparina, mas que pode ocorrer tardiamente. Raramente a contagem de plaquetas atinge valores menores que 100.000 mm<sup>3</sup>/dL.

✓ e a TIH tipo II, mais severa, que ocorre entre 2% a 5% dos pacientes, incluindo aqueles que recebem baixas doses de heparina, sendo relacionada com potencial de risco de vida. Frequentemente é caracterizada

por plaquetas menores que 100.000 mm<sup>3</sup>/dL, com início após 4 a 14 dias de administração de heparina. Entretanto, pode ocorrer episódio de TIH tipo II, antes desse período se o paciente foi exposto previamente nos últimos meses.

O mecanismo subjacente à trombocitopenia induzida por heparina é relacionado à resposta imunitária. O principal antígeno é representado pelo complexo formado entre a heparina e o fator 4 plaquetário (PF4). Quando as plaquetas são ativadas o PF4 é liberado na circulação e algumas moléculas se ligam à superfície plaquetária. Devido às cargas opostas, a heparina se liga às moléculas de PF4 da superfície plaquetária induzindo a exposição de novos epítomos que atuam como imunógenos levando à produção de anticorpos.

Os pacientes que desenvolvem essa forma de trombocitopenia produzem IgG contra o complexo Heparina-PF4. A interação entre os anticorpos produzidos e o complexo heparina-PF4 induz ativação e agregação plaquetária, que libera mais PF4 perpetuando o processo.

Como resultado da presença de moléculas semelhantes à heparina na superfície endotelial ocorre ligação de tais moléculas com os anticorpos produzidos contra heparina, induzindo a expressão do fator tecidual com conseqüente ativação da cascata de coagulação e geração de trombina.

Complexo Heparina + PF4 > IgG contra o complexo > Complexo antígeno-anticorpo > Ativação plaquetária > Liberação de mais PF4 > Amplificação da resposta plaquetária > Ativação da cascata de coagulação.

## **2 EPIDEMIOLOGIA**

A trombocitopenia induzida pela heparina é a mais importante forma de trombocitopenia fármaco-induzida relacionada à resposta imunitária. Estima-se que 8% dos pacientes heparinizados produzam anticorpos relacionados à heparina e, destes, 5% evoluem com trombocitopenia associada a eventos tromboembólicos arteriais e venosos.

Em geral, a produção de anticorpos relacionados a este evento é mais freqüente em pacientes submetidos à cirurgia cardiovascular, sendo mais comum nessas circunstâncias do que em pós-operatório de cirurgia ortopédica ou em pacientes clínicos.

A produção de anticorpos é mais intensa quando a heparina não fracionada é utilizada. Tais anticorpos reagem de forma cruzada quando essa forma de heparina é substituída pela heparina de baixo peso molecular.

### 3 CARACTERISTICA CLINICA

O início do quadro pode ser rápido ou insidioso. Em geral, o processo desenvolve-se mais rapidamente em pacientes expostos previamente à heparina, ocorrendo, nesses casos, nos primeiro 3 dias. Nos pacientes sem histórico de exposição prévia o desenvolvimento é mais gradual, ocorrendo nos primeiros 10 dias.

A trombocitopenia imuno-mediada costuma cursar de forma moderada/grave com plaquetopenia importante ou com uma queda maior ou igual a 50% em relação a contagem de plaquetas pré-exposição. Após a suspensão da droga, a contagem tende a normalizar após 4-10 dias e os anticorpos desaparecem em 2-3 meses.

Apesar de haver trombocitopenia importante, a ocorrência de sangramentos é rara. Ao contrário, há um aumento no risco de eventos tromboembólicos. Os eventos tromboembólicos podem ser arteriais ou venosos, e incluem: TVP, TEP, IAM, AVE Isquêmico, CIVD, trombose de seio venoso, ou trombose de cateter venoso central.

Os principais sintomas da trombocitopenia são as hemorragias, visíveis como petéquias ou equimoses (manchas vermelhas ou roxas na pele).

**Imagem I:** Lesão de pele devido a TIH.



## **4 CARACTERISTICA LABORATORIAL**

Os exames laboratoriais devem começar pelo hemograma completo, obtido de um sangue periférico. O esfregaço com a amostra, é importante para a estimativa do número de plaquetas, morfologia e presença ou ausência de aglomerados plaquetários, bem como para avaliação das alterações de leucócitos e hemácias associadas. Nesta primeira avaliação já se estabelece se a trombocitopenia é isolada, ou acompanhada de anemia ou leucopenia. Quando se trata de um caso isolado, o médico normalmente confirma a contagem de plaquetas, solicitando outro exame.

A trombocitopenia é definida como o número de plaquetas abaixo de 150.000 por milímetro cúbico de sangue. A taxa é determinada por meio de um hemograma. Também é preciso fazer um exame clínico do paciente, que normalmente ocorre antes da prescrição do exame de sangue e faz o médico suspeitar da trombocitopenia. Uma mielografia (análise de medula óssea) pode ser necessária para determinar a causa da trombocitopenia.

## **5 MÉTODOS PARA O DIAGNOSTICO**

Sempre que possível, o diagnóstico clínico de TIH tipo II deve ser confirmado através de testes laboratoriais capazes de detectar anticorpos heparina-dependentes ou antígenos heparina/fator-4-plaquetário. A confirmação de um diagnóstico clínico é importante para definir futuros tratamentos com heparina, mas não para decisão imediata, uma vez que há indicação de suspender a droga frente à suspeita de TIH .

Os métodos utilizados para detectar antígenos são métodos de imunoenensaio, enquanto aqueles utilizados para detectar anticorpos são métodos funcionais.

### **5.1 Método de imunoenensaio**

Utilizado é o ELISA. Ele detecta a ligação dos anticorpos aos complexos multimoleculares heparina/fator-4-plaquetário. A sensibilidade do método ELISA é de aproximadamente 80 a 90% e, por isso, ele é capaz de detectar até mesmo ligação a anticorpos mais fracos, como IgA e IgM. Entretanto, o método pode ter uma baixa especificidade, apresentando resultados falso-positivo.

## **5.2 Métodos funcionais**

Medem a ativação plaquetária causada pelo anticorpo heparina-dependente *in vitro*. O método padrão-ouro utilizado para confirmar o diagnóstico de TIH tipo II é o que utiliza serotonina marcada com carbono 14. Os anticorpos heparina-dependentes causam ativação plaquetária e conseqüente liberação de serotonina marcada com carbono 14 dos grânulos plaquetários no momento em que o soro do paciente é incubado com plaquetas radiomarcadas de um doador normal em concentrações terapêuticas de heparina. Esse método é altamente sensível e específico para TIH tipo II, mas é utilizado freqüentemente apenas para pesquisas, uma vez que sua técnica depende muito tempo e requer o uso de uma substância radioativa.

Outros métodos funcionais são o de ativação plaquetária induzida por heparina e o de agregação plaquetária.

## **5.3 Método de ativação plaquetária induzida por heparina**

O soro do paciente é colocado em quatro frascos contendo plaquetas lavadas de quatro doadores normais na presença de duas concentrações diferentes de heparina. É considerado um resultado positivo quando houver agregação plaquetária em pelo menos dois frascos. Essa técnica também possui alta sensibilidade e, além disso, utiliza menos tempo.

O teste de agregação plaquetária consiste em incubar o soro ou o plasma do paciente com plasma rico em plaquetas de doadores normais e heparina. A ocorrência de agregação plaquetária confirma o diagnóstico de TIH tipo II. Esse método é amplamente utilizado por ser rápido e tecnicamente

simples. Embora possua baixa sensibilidade (entre 70 e 80%), sua especificidade é alta (entre 80 e 100%).

Métodos funcionais que utilizam citometria de fluxo também têm sido usados para detectar anticorpos heparina-dependentes.

Como os testes laboratoriais nem sempre encontram-se disponíveis, o diagnóstico inicial de TIH tipo II e as decisões de tratamento devem ser baseados somente na apresentação clínica do efeito adverso.

Uma vez que o número de pacientes que desenvolve anticorpos heparina-dependentes é maior do que o número de pacientes que desenvolve sintomas clínicos, a realização de testes de *screening* para pacientes assintomáticos com plaquetopenia não é indicada atualmente.

## 6 TERAPIA SUGESTIVA

Frente à suspeita de TIH, é mandatória a suspensão imediata da heparina. A contagem de plaquetas geralmente normaliza dentro de sete a dez dias após. Entretanto, somente a sua suspensão não é a terapêutica apropriada. Antes de optar pelo tratamento adequado, é importante saber o que deve ser evitado nos casos de TIH.

A heparina de baixo peso molecular não é recomendada para tratamento de TIH por apresentar reatividade cruzada *in vitro* com os anticorpos formados em mais de 90% dos casos. Essa reatividade cruzada *in vivo* faz com que haja persistência da trombocitopenia nesses pacientes, assim como a ocorrência de novos ou recorrentes eventos trombóticos .

Anticoagulantes orais também não devem ser usados como substitutos da heparina nos pacientes com TIH. Eles possuem um lento início de ação e promovem uma queda dos níveis de proteína C que, associada ao aumento na geração de trombina já existente nesses pacientes, coloca-os em um risco maior de complicações tromboembólicas. Seu uso tem sido associado à gangrena venosa de extremidades. A terapia com anticoagulante oral deve ser postergada até que a trombocitopenia tenha sido resolvida.

O tratamento deve ser baseado no tripé: interrupção da resposta imune (interromper a administração de heparina), inibição da geração de trombina



(tratar trombose e prevenir novas trombozes) e minimizar as complicações (trombozes, amputações e mortes). A inibição de geração de trombina deve ser feita pela administração de danaparóide (recomendação 1B), argatrobam (recomendação 1C), lepirudina (recomendação 1C) e bivalirudina (recomendação 2C). Cerca de 38 a 52% dos pacientes tratados apenas com a suspensão da heparina desenvolverão fenômenos trombóticos em até 1 mês. Busca ativa de trombose venosa deve ser realizada com ultrassom Doppler de membros inferiores (recomendação 1C). Não usar antagonista de vitamina K (cumarínicos) até que a contagem de plaquetas estejam acima de 100 a 150 mil. A mortalidade em pacientes que desenvolvem TIH é elevada (22 a 28%) e é atribuída ao desenvolvimento de fenômenos trombóticos.

O ancrode é uma proteína extraída do veneno da cobra *Agkistrodon rhodostroma* que tem sido usado como um agente antitrombótico. Seu uso não é recomendado para tratamento de TIH tipo II porque ele não inibe a síntese de trombina e porque seu efeito antitrombótico é muito lento. Além disso, por ser uma proteína estranha, seu uso está relacionado a severas reações alérgicas.

## **7 CONCLUSÃO**

A TIH é uma complicação comum em pacientes submetidos a tratamento com heparina indiferentemente da doença de base. Complicações trombóticas potencialmente fatais têm sido descritas. Por essa razão, se houver suspeita de TIH, uma abordagem adequada incluindo a suspensão precoce da heparina é mandatória.

## REFERENCIA

- Ortel T.L. *Heparin-induced thrombocytopenia*. **Semin Hematol** 1998; 35 (4 suppl 5): 1-2.
- Walenga J.M., Bick R.L. *Heparin-induced thrombocytopenia, paradoxical thromboembolism, and other side effects of heparin therapy*. **Med Clin North Am** 1998; 82 (3): 635-58.
- Warkentin T.E. *Clinical presentation of heparin-induced thrombocytopenia*. **Semin Hematol** 1998; 35 (4 suppl 5): 9-16.
- Robinson J.A., Lewis B.E. *Plasmapheresis in the management of heparin-induced thrombocytopenia*. **Semin Hematol** 1999; 36 (1 suppl 1): 29-32.
- Kelton J.G. *The clinical management of heparin-induced thrombocytopenia*. **Semin Hematol** 1999; 36 (1 suppl 1): 17-21.
- Nand S., Wong W., Yuen B., et al. *Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis: incidence, analysis of risk factors, and clinical outcomes in 108 consecutive patients treated at a single institution*. **Am J Hematol** 1997; 56: 12-6.
- Suh J.S., Malik M.I., Aster R.H., Visentin G.P. *Characterization of the humoral immune response in heparin-induced thrombocytopenia*. **Am J Hematol** 1997; 54: 196-201.
- Warkentin T.E., Levine M.N., Hirsh J., 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.
- Wunderle V.H., Kainer K., Salzmann G., et al. *Heparin-induced thrombosis despite normal platelet counts in vascular surgery*. **Am J Surg** 1997; 173: 117-9.
- Chong B.H., Eisbacher M. *Pathophysiology and laboratory testing of heparin-induced thrombocytopenia*. **Semin Hematol** 1998; 35 (4 suppl 5): 3-8.
- Greinacher A., Janssens U., Berg G., et al. *Lepirudin (recombinant hirudin) for parenteral anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia*. **Circulation** 1999; 100: 587-93.
- Greinacher A., Völpel H., Janssens U., et al. *Recombinant hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. A prospective study*. **Circulation** 1999; 99: 73-80.
- Ortel T.L., Chong B.H. *New treatment options for heparin-induced thrombocytopenia*. **Semin Hematol** 1998; 35 (4 suppl 5): 26-34

Warkentin T.E., Kelton J.G. *Thrombocytopenia due to platelet destruction and hypersplenism*. In: Hoffman R, Benz Jr EJ, Shattil SJ, et al. Hematology basic principles and practice. 3th ed. Philadelphia: **Churchill Livingstone**, 2000. p. 2138-54.