

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO AC&T

ARIELLY SOUSA LARA

TROMBOCITOPENIA INDUZIDA POR HEPARINA.

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - SP

2020

ARIELLY SOUSA LARA

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA: TROMBOCITOPENIA INDUZIDA POR HEPARINA.

Monografia apresentada a academia de ciência e tecnologia para obtenção do título de especialista em hematologia e banco de sangue.

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - SP

2020

Dedico primeiramente a Deus que tem iluminado meu caminho desde sempre e principalmente nesse momento tão difícil que estamos vivenciando, a minha mãe Vanilda, meu pai Lucimar, aos meus irmãos e ao meu noivo que se fizeram tão presentes sempre dando todo o apoio necessário.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me dado saúde, força e paciência para superar as dificuldades presentes nesse período.

A academia de ciência e tecnologia, ao corpo docente principalmente, que me proporcionou um bem preciosíssimo que é o conhecimento e sem o empenho e dedicação deles não seria possível chegar até aqui.

Agradeço imensamente a minha mãe Vanilda, que me deu apoio e incentivo nas horas mais difíceis de desânimo e cansaço, ao meu pai Lucimar que apesar de toda dificuldade me fortaleceu e que para mim foi muito importante.

Agradeço ao meu noivo Mailson que teve uma imensa paciência e compreensão, e também me animou e ajudou nas horas difíceis.

O meu muito obrigada a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação.

RESUMO

Uma revisão bibliográfica a fim de se obter informações atualizadas de trombocitopenia induzida por heparina, alteração que acomete cerca de 1 a 30% de pacientes expostos ao fármaco, por um período de 5 a 21 dias.

O estudo visou dar ênfase nas manifestações clínicas, diagnóstico e manejo terapêutico.

A doença é classificada em tipo I e II, clássica e imune.

Normalmente não apresenta sintomatologia, apenas raras manifestações hemorrágicas. O diagnóstico inicial é clínico, confirmado por testes laboratoriais. O tratamento para a trombocitopenia, tipo I, se resume à suspensão da terapia heparínica e monitorização do paciente. 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: Heparina. Trombocitopenia. Protamina. anticoagulantes.

ABSTRACT

A literature review in order to obtain updated information on heparin-induced thrombocytopenia, a change that affects about 1 to 30% of patients exposed to the drug, for a period of 5 to 21 days.

The study aimed to emphasize clinical manifestations, diagnosis and therapeutic management.

The disease is classified as type I and II, classic and immune.

It usually does not present symptoms, only rare hemorrhagic manifestations. The initial diagnosis is clinical, confirmed by laboratory tests. Treatment for type I thrombocytopenia, resumes the suspension of heparin therapy and patient monitoring. In type II, protamine should be administered to the patient, an agent that neutralizes the action of heparin. Thrombin inhibitor can also be administered, which reverses the exacerbated generation of thrombin, helping the patient not to develop thrombotic complications.

Therefore, it is concluded that heparin-induced thrombocytopenia is a common complication in patients infected with heparinization, regardless of the underlying disease and that, if thrombocytopenia is suspected, it is properly advised, including an early suspension of heparin.

Keywords: Heparin. Thrombocytopenia. Protamine. Anticoagulants.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. HEPARINA	2
2.1. TROMBOCITOPENIA INDUZIDA POR HEPARINA (TIH)	5
2.2. CLASSIFICAÇÃO TROMBOCITOPENIA INDUZIDA POR HEPARINA	6
2.3. DIAGNÓSTICO DA TROMBOCITOPENIA INDUZIDA POR HEPARINA	7
2.4. TRATAMENTO PARA TROMBOCITOPENIA INDUZIDA POR HEPARINA	10
3. CONCLUSÃO	11
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	12

1. INTRODUÇÃO

As plaquetas são componentes presentes no plasma sanguíneo cuja principal função é a hemostasia primária, que consiste na primeira fase da formação do trombo e seus quatro principais constituintes são o endotélio, as plaquetas, as micropartículas e o fator de Von Willebrand. Didaticamente é dividida em 4 fases: vasoconstricção, adesão, ativação e agregação plaquetária.

Hemostasia é o processo fisiológico cujo principal objetivo é a manutenção da integridade vascular e da fluidez do sangue após uma lesão vascular permitindo o equilíbrio do sistema circulatório. Esse processo compreende interações complexas entre os vasos sanguíneos, plaquetas, proteínas da coagulação e o sistema fibrinolítico, os quais levam à formação do coágulo sanguíneo e posterior dissolução do mesmo após o reparo da lesão vascular (RODRIGUES, *et. al.* 2012, p. 218)

As plaquetas podem ser encontradas no sangue periférico com número que varia entre 150.000 a 400.000 por milímetro cúbico de sangue. Assim, trombocitopenia é uma condição na qual há redução em número de plaquetas (inferior a $150 \times 10^3/\mu\text{L}$). (SANTOS; BEZERRA, 2018, p. 160)

A trombocitopenia pode-se expressar por tempo de sangramento prolongado e também vários fármacos podem gerar o aparecimento desta, inclusive a heparina. A heparina é um anticoagulante amplamente utilizado no ambiente hospitalar. Pode ser encontrada sob duas formas: heparina não-fracionada e de baixo peso molecular. (PAVANELLI; SPITZNER, 2011, p.325)

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. A trombocitopenia induzida por heparina é raramente fatal e geralmente assintomática, com raras manifestações hemorrágicas. Porém, existem algumas complicações como a trombose venosa profunda e o tromboembolismo pulmonar. (PAVANELLI; SPITZNER, 2011, p.325)

Há dois tipos de trombocitopenia induzida por heparina (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. (PAVANELLI; SPITZNER, 2011, p.326)

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. Em caso de suspeita de TIH, suspende-se o tratamento com o fármaco e observa 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 heparindependentes ou antígenos heparina/fator-4-plaquetário. (PAVANELLI; SPITZNER, 2011, p.326)

2. HEPARINA

A heparina foi descoberta por McLean em 1916, introduzida clinicamente em 1935 e seu uso como droga anticoagulante foi firmemente estabelecido a partir de 1960, é um tipo de glicosaminoglicano, substância formada por um centro de proteínas ao qual estão aderidas cadeias de polissacarídeos. (CARVALHO, 2004, p.4)

Os mastócitos são células ricas em heparina, sendo a mesma extraída de tecidos ricos em mastócitos (como a mucosa intestinal, por exemplo). Sua ação anticoagulante exige um cofator plasmático, a antitrombina III, atualmente referida simplesmente como antitrombina. As cargas negativas da heparina são necessárias para sua ligação com a antitrombina. O complexo heparina-antitrombina inativa várias enzimas da coagulação, incluindo os fatores IIa, IXa, Xa, XIa e XIIIa. Apesar de não possuir ação sobre o coágulo já formado, a heparina previne sua expansão e impede a possível formação de novos coágulos.

Substâncias positivamente carregadas, como o sulfato de protamina, podem neutralizar a atividade da heparina, sendo esta droga usada terapêuticamente para reverter sua anticoagulação, tal fármaco apresenta meia-vida entre 90 minutos e duas horas sendo metabolizado pelo fígado.

As preparações atualmente disponíveis alcançam um peso molecular de 3.000 a 30.000 Daltons, e é o segundo agente terapêutico natural mais utilizado no mundo, superado apenas pela insulina.

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. 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. (PAVANELLI; SPITZNER, 2011, p.326)

Indicações para o uso da heparina:

Quadro 1 – As principais indicações para o uso da heparina.

Tratamento tromboembolismo venoso
Profilaxia de tromboembolismo venoso
Angina instável
Infarto agudo do miocárdio
Pós-angioplastia coronariana percutânea transluminal
Fibrilação atrial (prevenção de acidente vascular cerebral isquêmico e embolismo sistêmico)

Fonte: adaptado de *Guide to anticoagulant therapy: heparin*

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. 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. (PAVANELLI; SPITZNER, 2011, p.326)

As manifestações hemorrágicas relacionadas ao seu uso representam as reações adversas mais comumente presenciadas nos pacientes heparinizados e decorrem das seguintes situações:

- 1 – Superdosagem de heparina;
- 2 - Injeções intramusculares de heparina (esta via de administração está contraindicada em decorrência do risco elevado de formação de hematomas);
- 3 - Procedimentos invasivos, tais como punção lombar, paracentese;
- 4 - Uso de drogas que interferem na função plaquetária, tais como a aspirina e drogas dela derivadas.

Além dos efeitos anticoagulantes, a heparina aumenta a permeabilidade dos vasos e suprime a proliferação da camada muscular, porém estas alterações não resultam em nenhum efeito clínico significativo. Entretanto, pode diminuir a formação de osteoblastos e ativar osteoclastos, com conseqüente desenvolvimento de osteopenia. (CARVALHO, 2004, p.4)

Uma possível reação adversa é a chamada trombocitopenia induzida por heparina (TIH). As primeiras pessoas a descreverem a ocorrência de trombose paradoxal de membros inferiores em pacientes heparinizados foram os cirurgiões vasculares Weissmann e Tobin em 1958 e Robert e colegas em 1964. Em 1977 o caráter imunológico desta síndrome foi relatado. Todos os tipos de heparina são considerados imunogênicos. Amiral et al descobriu, em 1992, o alvo antigênico desta síndrome, formado pelo complexo multimolecular entre a heparina e o fator plaquetário 4 (PF4).

2.1. TROMBOCITOPENIA INDUZIDA POR HEPARINA (TIH)

O primeiro relato de trombocitopenia relacionada ao uso de heparina foi feito em 1942 por Copley e Robb após a realização de estudos em cães. O desenvolvimento de complicações trombóticas em pacientes recebendo heparina foi descrito em 1958. Entretanto, a relação entre o desenvolvimento de trombocitopenia e a ocorrência de tromboembolismo em pacientes tratados com heparina só foi notada no início dos anos 70. (LONGHI, *et. al.* 2001, p.93)

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

Sua incidência é variada, acometendo cerca de 1 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 hospitalar.

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. 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 Daltons possuir maior potencial antigênica. A gravidade da TIH é geralmente moderada, com contagem plaquetária variando entre 20.000 e 150.000/ mm³. Ocasionalmente, há queda muito brusca na contagem plaquetária de pacientes já tratados anteriormente com heparina. 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%. (PAVANELLI; SPITZNER, 2011, p.326-327)

2.2. CLASSIFICAÇÃO TROMBOCITOPENIA INDUZIDA POR HEPARINA

A TIH pode ser classificada em tipo I e II.

A TIH tipo I é uma trombocitopenia não imune relacionada a uma redução transitória e benigna no número de plaquetas. É a forma mais comum, acometendo até 30% dos pacientes em uso de heparina.

Manifesta-se precocemente, geralmente entre o primeiro e o terceiro dia de heparinização e, apesar da continuidade do uso de heparina, a plaquetometria volta ao normal espontaneamente.

Sua fisiopatologia está relacionada às características eletroquímicas da molécula de heparina. Por apresentar uma carga muito negativa, a heparina liga-se diretamente às plaquetas, que possuem carga negativa, induzindo à agregação plaquetária. Consequentemente, ocorre sequestro do complexo plaqueta-heparina no baço, resultando em destruição plaquetária.

Não há mecanismo imunológico envolvido, portanto a dosagem de anticorpos é negativa. Esta condição requer uma adequada monitoração por meio de contagens de plaquetas seriadas. A interrupção do uso da heparina geralmente é desnecessária. É uma forma benigna, raramente evoluindo com complicações tromboembólicas.

A TIH tipo II ocorre devido a uma reação imunomediada (reação de hipersensibilidade do tipo II), na qual autoanticorpos induzem agregação plaquetária na presença da heparina. Sua manifestação é mais tardia (já que depende da formação de anticorpos), porém mais grave, podendo ser letal.

Por ser uma reação de hipersensibilidade, exposições múltiplas aumentam a gravidade do quadro. Durante a administração da heparina, são produzidos anticorpos da classe IgG que se ligam às plaquetas através da porção Fc. Essa ligação ativa, nas plaquetas, a liberação do fator 4 plaquetário. Assim como na TIH tipo I, esta molécula possui alta afinidade de ligação com heparina devido às forças eletroquímicas opostas e de grande intensidade. Gera-se um imunocomplexo que

causa agregação e destruição plaquetária, lesão endotelial e exposição do fator tecidual, responsável pelo início da via extrínseca da cascata de coagulação. Assim como na coagulação intravascular disseminada, o organismo pode apresentar diáteses hemorrágicas devido à maciça redução plaquetária (podendo ser $< 20 \times 10^3/uL$) e eventos tromboembólicos devido ao estado protrombótico gerado pela ativação da via extrínseca de coagulação. (SANTOS; BEZERRA, 2018, p. 161)

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 ³	30 a 80.000/mm ³
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 (Fonte: UNOPAR Cient. Ciênc. Biol. Saúde 2011)

2.3. 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. (PAVANELLI; SPITZNER, 2011, p.328)

A TIH do tipo I o diagnóstico é clínico acompanhados de exames laboratoriais como hemograma completo para acompanhar a dosagem das plaquetas, porém nada

específico, caso necessário o uso da heparina é suspenso e monitorar a dosagem de plaquetas por no mínimo 10 dias.

O diagnóstico de TIH do tipo II deve ser aventado em todo paciente com quadro novo de trombocitopenia ou trombose no contexto de uso confirmado ou suspeito de heparina em até 100 dias. O somatório de achados clínicos e laboratoriais compatíveis com TIH e positividade para anticorpo TIH é necessário para confirmação diagnóstica. Vale salientar que a presença do anticorpo não tem valor diagnóstico na ausência de quadro clínico e/ou laboratorial compatível. (SANTOS; BEZERRA, 2018 p. 162)

A escala de probabilidade de Warkentin (EPW) (figura 2) é uma ferramenta que pode auxiliar no diagnóstico de TIH. Pacientes com risco intermediário para HIT (> 4 pontos) devem ter solicitada a dosagem do anticorpo HIT. Em paciente de baixo risco (< 3 pontos), a EPW tem alto valor preditivo negativo sendo suficiente para afastar o diagnóstico de HIT, nesses casos não é necessário solicitar o anticorpo HIT. A pesquisa de anticorpo HIT tem alta sensibilidade e especificidade (>95%) e confirma o diagnóstico se positiva e afasta o diagnóstico se negativa, dentro de contexto clínico-laboratorial compatível. (SANTOS; BEZERRA, 2018 p. 162)

Trombocitopenia	0 – redução plaquetária < 30% ou < 10x10 ⁹ /uL
	1 – redução plaquetária entre 30-50% ou 10-19x10 ⁹ /uL
	2 – redução plaquetária > 50% ou > 20x10 ⁹ /uL
Tempo do início da trombocitopenia	0 – após 4 dias do primeiro uso de heparina
	1 - > 10 dias após início de heparina ou se o tempo é incerto
	2 – início 5 a 10 dias após início da heparina
Trombose ou outra seqüela	0 – sem sinais de trombose
	1 – trombose recorrente ou progressiva, lesões eritematosas cutâneas em locais de injeção ou trombose não confirmada.
	2 – prova de nova trombose, necrose de pele ou reação sistêmica aguda após bolus de heparina.
Outra causa de trombocitopenia	0 – outra causa definida
	1 – outra causa provável
	2 – nenhuma outra causa evidente

Figura 2: Escala de probabilidade de Warketin para TIH. Probabilidade pré-teste: baixa (0-3 pontos), intermediária (4-5), alta (6-8). (Fonte: SANTOS; BEZERRA,2018 p. 162)

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.

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. (PAVANELLI; SPITZNER, 2011, p.328)

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. 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%). (PAVANELLI; SPITZNER, 2011, p.328)

Resultado negativo em um dos testes citados não exclui a possibilidade de TIH do tipo II no paciente. Em caso de forte suspeita de TIH tipo II e resultado negativo em teste funcional deve-se realizar teste imunológico e vice-versa. 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.

2.4. TRATAMENTO PARA 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.

A decisão de suspensão da heparinização deve ser tomada tendo o conhecimento da situação clínica do paciente, pois há casos em que a normalização das plaquetas ocorrem espontaneamente mesmo sob o uso da heparina.

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 (polianiônica-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. (PAVANELLI; SPITZNER, 2011, p.328)

Não deve ser realizada terapia alternativa com inibidores da vitamina K (e.g. warfarina) e caso tenha sido iniciada, vitamina K deve ser administrada por via oral ou

subcutânea. Isso pois, sozinhos, os inibidores de vitamina K não reduzem chance de novos eventos trombóticos, além de aumentar o risco de gangrena venosa⁷⁻⁹. As drogas de escolha para terapia de anticoagulação alternativa são os inibidores diretos da trombina, como argatroban, fondaparinux e lepirudina. (SANTOS; BEZERRA, 2018 p. 162)

3. CONCLUSÃO

A TIH é bem comum, apesar da baixa incidência.

Os pacientes mais acometidos são os que são submetidos a procedimentos cirúrgicos que fazem-se o uso da heparina por mais de quatro dias para profilaxia de eventos trombóticos.

A TIH I é mais leve e raramente evolui para complicações, seu tratamento limita-se à suspensão da heparina.

A TIH II é mais grave por se tratar de síndrome imunológica, as complicações tromboembólicas são comuns e tem-se a necessidade de um correto manejo terapêutico para evitar complicações podendo levar o paciente à óbito.

A conduta mais adequada diante da utilização da heparina é monitorização da contagem das plaquetas duas vezes por semana para acompanhar o desenvolvimento da plaquetopenia. Caso isso ocorra, deve-se interromper imediatamente a heparina e continuar com o exame para contagem das plaquetas.

Diante desse caso surge a possibilidade do paciente ter desenvolvido anticorpos anti-heparina e conseqüentemente, ter adquirido a TIH, tipo II.

A normalização da contagem das plaquetas dentro de quatro dias após a suspensão do fármaco mostra que não há necessidade de tratamento, pois o paciente provavelmente desenvolveu trombocitopenia tipo I, caso contrário, o tratamento é a administração de sulfato de protamina, neutralizando os efeitos da heparina.

O fondaparinux tem se mostrado uma droga promissora neste cenário, embora ainda não existam evidências fortes baseadas em grandes ensaios clínicos randomizados ou indicação formal para sua utilização. (SANTOS; BEZERRA, 2018 p. 163).

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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.

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.

Pavanelli MF, Spitzner FL. *Trombocitopenia induzida por heparina: revisão da literatura. UNOPAR Cient Cienc Biol Saude (J Health Sci)*. 2011;13(Esp):325-32.

Pimenta REF, Yoshida WB, Rollo HA, Sobreira ML, Bertanha M, Mariúba JV de O, et al. *Trombocitopenia induzida por heparina em paciente com oclusão arterial aguda. J Vasc Bras*. 2016;15:138-41.

Oliveira SC de. *Trombocitopenia induzida por heparina: aspectos clínicos e laboratoriais [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008.*

Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A. *Heparin-induced thrombocytopenia: towards consensus*. **Thromb Haemost** 1998;79(1):1-7.

Nader HB, Pinhal MA, Bau EC, Castro RA, Medeiros GF, Chavante SF, et al. *Development of new heparin-like compounds and other antithrombotic drugs and their interaction with vascular endothelial cells*. **Braz J Med Biol Res** 2001;34(6):699-709.

Longhi F., Laks D., Kalil N. *Trombocitopenia induzida por heparina*. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, 2001,23 (2) 93 – 99.

Santos M., Bezerra L., *Trombocitopenia induzida por heparina: do diagnóstico ao tratamento*. **Rev Med (São Paulo)**. 2018 Mar.-abr.;97(2):160-4

Rodrigues E., Fernandes A., Covas D., Fontes A., *Novos conceitos sobre a fisiologia da hemostasia*. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações**, v. 10, n. 1, p. 218-233, 2012

Girolami B, Prandoni P, Stefani PM, Tanduo C, Sabbion P, Eichler P, 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.

Shah MR, Spencer JP. *Heparin-induced thrombocytopenia occurring after discontinuation of heparin*. **J Am Board Fam Pract** 2003;16(2):148-50.