

PRINCIPAIS LINHAS TERAPÊUTICAS PARA A TROMBOCITOPENIA INDUZIDA POR HEPARINA (TIH): UMA REVISÃO DE LITERATURA

LORENZO TAVARES NOGUEIRA¹

¹ Médico residente em Clínica Médica, Hospital Regional do Cariri. E-mail: lorenzo.crvg@gmail.com.

RESUMO

A Trombocitopenia Induzida por Heparina (TIH) é uma complicação do uso de heparina que ocorre em uma parcela dos pacientes submetidos a esse tratamento. Estima-se que aproximadamente um em 40 pacientes recebendo heparina não fracionada e um em 500 pacientes recebendo heparina de baixo peso molecular desenvolvem TIH. Alguns fatores podem aumentar a frequência de TIH, como cirurgias, uso de heparina não fracionada, dose, idade e sexo. A TIH pode se manifestar com a própria redução nos níveis de plaquetas, trombozes e reações sistêmicas. É importante reconhecer a TIH e instituir precocemente o tratamento para prevenir suas possíveis complicações. O tratamento consiste na suspensão da heparina e no uso de anticoagulantes não heparínicos. A eficácia comparativa e a segurança dos anticoagulantes para o tratamento de TIH seguem em constante análise de evidências. Com isso, objetiva-se com este estudo realizar uma revisão bibliográfica quanto ao tratamento da trombocitopenia induzida pelo uso de heparina. Foi realizada uma busca da base de dados eletrônicas PUBMED e SCOPUS com os seguintes descritores em saúde (MeSH): “Heparin”, “Heparin-induced thrombocytopenia” e “Treatment”. Foram selecionados artigos publicados nos últimos 10 anos, disponíveis gratuitamente e que estejam adequados ao objetivo deste estudo. Posteriormente, os artigos foram tabulados no programa Microsoft Excel e os achados de cada artigo selecionado na amostra final foram compilados nesta revisão, sendo discutidos de acordo com a literatura. A revisão demonstrou que a anticoagulação plena é indispensável para os pacientes que têm alta suspeita de TIH definida pelos escores de probabilidade, como o escore dos 4Ts. A eficácia e segurança de anticoagulantes não heparínicos é semelhante entre os fármacos estudados. Mais estudos são necessários para definir a melhor estratégia terapêutica em grupos específicos de pacientes, como os pacientes cirúrgicos, imunossuprimidos, dialíticos ou que necessitam de circulação extracorpórea.

Palavras-chave: Heparina; Trombocitopenia Induzida por Heparina; Tratamento.

MAIN LINES OF THERAPY FOR HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA (HIT): A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT) is a complication of heparin use that occurs in a portion of patients undergoing this treatment. It is estimated that approximately one in 40 patients receiving unfractionated heparin and one in 500 patients receiving low molecular weight heparin develop HIT. Some factors can increase the frequency of HIT, such as surgery, use of unfractionated heparin, dose, age and gender. HIT can manifest itself with a reduction in platelet levels, thrombosis and systemic reactions. It is important to recognize HIT and institute treatment early to prevent possible complications. Treatment consists of discontinuing heparin and using non-heparin anticoagulants. The comparative effectiveness and safety of anticoagulants for the treatment of HIT remain under constant analysis of evidence. Therefore, the aim of this study is to carry out a literature review regarding the treatment of thrombocytopenia induced by the use of heparin. A search was carried out in the PUBMED and SCOPUS electronic databases with the Medical Subject Headings (MeSH): “Heparin”, “Heparin-induced thrombocytopenia” and “Treatment”. Articles published in the last 10 years, freely available and that are suitable for the objective of this study were selected. Subsequently, the articles were tabulated in the Microsoft Excel program and the findings of each article selected in the final sample were compiled in this review, being discussed in accordance with the literature. The review demonstrated that full anticoagulation is essential for patients who have a high suspicion of HIT defined by probability scores, such as the 4Ts score. The efficacy and safety of non-heparin anticoagulants is similar among the drugs studied. More studies are needed to define the best therapeutic strategy in

specific groups of patients, such as surgical patients, immunosuppressed patients, dialysis patients or those requiring cardiopulmonary bypass.

Keywords: Heparin; Heparin-induced thrombocytopenia; Treatment

INTRODUÇÃO

A trombocitopenia induzida por heparina (TIH) é uma complicação da exposição à heparina que ocorre em uma porcentagem considerável de pacientes expostos, independentemente da dose, esquema ou via de administração. Estima-se que 12 milhões de pacientes hospitalizados recebem derivados de heparina todos os anos nos EUA; aproximadamente um em 40 pacientes recebendo heparina não fracionada e um em 500 pacientes recebendo heparina de baixo peso molecular desenvolve TIH (AREPALLY; PADMANABHAN, 2020). A TIH é considerada um dos estados clínicos mais pró-trombóticos, com alto risco (pelo menos 50%) de tromboembolismo (TE) e até morte. Apesar disso, a eficácia e a segurança dos anticoagulantes para o tratamento da TIH não estão totalmente estabelecidas e a estratégia ideal de tratamento ainda é desconhecida (AREPALLY, 2017).

A TIH resulta de um auto anticorpo dirigido contra o fator plaquetário 4 (PF4) em complexo com heparina (referido como anticorpo TIH). Os anticorpos contra TIH ativam as plaquetas e podem causar trombose arterial e venosa catastrófica, com uma taxa de mortalidade de até 20%, porém com o diagnóstico e intervenção precoces as taxas de mortalidade são abaixo de 2% (AREPALLY; CINES, 2020). Alguns fatores podem aumentar a frequência da TIH. Pacientes submetidos a cirurgias apresentam uma maior incidência do que os em leitos clínicos. O uso de heparina não fracionada contribui para uma maior prevalência de TIH em comparação aos pacientes que utilizam heparina de baixo peso molecular. Em relação à dose, as doses terapêuticas podem resultar em maior incidência de TIH do que doses profiláticas. Além disso, o sexo feminino e pacientes com idades mais avançadas também são descritos como fatores de risco, mas ainda faltam bons dados para avaliar essa relação (SMYTHE; KOERBER; MATTSON, 2007).

Deve-se levantar a possibilidade de TIH em todo paciente que está recebendo heparina ou recebeu heparina nos últimos 5 a 10 dias e que apresentou um dos seguintes achados: 1) contagem de plaquetas <150.000; 2) diminuição na contagem de plaquetas em 50% ou mais, mesmo que a contagem de plaquetas exceda 150.000; 3) trombose venosa ou arterial; lesões cutâneas necróticas nos locais de injeção de heparina; 4) Reações sistêmicas agudas (por

exemplo, febre/calafrios, taquicardia, hipertensão, dispnéia, parada cardiorrespiratória) ocorrendo após a administração intravenosa de heparina (WARKENTIN, 2016).

Existem duas formas de TIH e a distinção é feita com base em parâmetros clínicos, como tempo e grau de queda da contagem de plaquetas, e exames laboratoriais, se necessário. TIH tipo I é uma queda leve e transitória na contagem de plaquetas que normalmente ocorre nos primeiros dois dias de exposição à heparina. A contagem de plaquetas normalmente retorna ao normal com a administração contínua de heparina. O mecanismo parece ser um efeito direto da heparina nas plaquetas, causando agregação plaquetária não imune. Essa forma de TIH, não está associada à trombose e, por isso, não é considerada clinicamente significativa. Já a TIH tipo II é uma síndrome clinicamente significativa devido a anticorpos para o fator plaquetário 4 (PF4) complexados à heparina. Esses anticorpos podem causar trombose juntamente com trombocitopenia; portanto, essa síndrome também foi chamada de trombocitopenia e trombose induzida por heparina (TTIH). O risco de trombose, incluindo gangrena de membros com risco de vida, persiste até que a heparina seja eliminada e um anticoagulante não heparínico seja iniciado (AREPALLY, 2017).

É importante ressaltar que não se deve esperar que a trombose se desenvolva antes de suspeitar de TIH, porque a trombocitopenia frequentemente precede a trombose. A intervenção precoce tem o potencial de prevenir eventos trombóticos, que são a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes com TIH (WARKENTIN, 2016). O diagnóstico de TIH é baseado na avaliação clínica e em exames laboratoriais. Os sistemas de pontuação clínica que calculam uma probabilidade pré-teste para TIH são usados primeiro. Ensaios imunológicos são realizados para descartar TIH ou para confirmar a presença de anticorpos. Um diagnóstico definitivo geralmente é baseado em ensaios funcionais de TIH, que mostram a ativação plaquetária induzida por TIH (KOSTER *et al.*, 2021).

Os pacientes que desenvolvem TIH terão uma necessidade contínua de anticoagulação devido ao risco de trombose (tromboembolismo arterial ou venoso) associado a TIH. A cessação isolada da heparina não é suficiente, uma vez que os pacientes com TIH permanecem em risco de trombose subsequente, especialmente durante o período em que o anticorpo TIH continua a ativar as plaquetas. Existem vários anticoagulantes não heparínicos que podem ser usados em um paciente com TIH, entre eles os inibidores parenterais diretos da trombina (por exemplo, argatroban, bivalirudin), fondaparinux ou anticoagulantes orais diretos, como a rivaroxabana (NILIUS *et al.*, 2021).

A eficácia comparativa e a segurança dos anticoagulantes para o tratamento de TIH não são claras. As evidências são amplamente limitadas a estudos observacionais que, por sua vez, estão associados a importantes limitações metodológicas: pequeno tamanho da amostra; nem todos os desfechos importantes foram estudados; os grupos de controle recebendo outros anticoagulantes estavam ausentes; e fontes potenciais de variabilidade, como população de pacientes, estratégia de teste de diagnóstico e desenho do estudo, podem ter influenciado os resultados (WARKENTIN; PAI; LINKINS, 2017). Dessa forma, objetiva-se com esse estudo realizar uma revisão da literatura sobre as principais linhas de tratamento existentes para o tratamento da TIH, avaliando a eficácia e a segurança dos vários anticoagulantes não heparínicos.

O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática de artigos da literatura acerca das principais linhas terapêuticas da trombocitopenia induzida por heparina, com ênfase na análise do perfil de segurança e eficácia dos tratamentos mais estudados. A revisão foi feita a partir de bases de dados da PUBMED e SCOPUS, tendo como foco os anticoagulantes não heparínicos mais utilizados no manejo da TIH.

METODOLOGIA

O presente estudo baseou-se em uma revisão da literatura, a partir da busca nos bancos de dados eletrônicos PUBMED e SCOPUS para a identificação de artigos publicados nos últimos 10 anos. Em uma primeira análise, os artigos de revisão são pesquisas que utilizam fontes de informações bibliográficas e eletrônicas para obtenção de resultados de pesquisas de outros autores, com o objetivo de fundamentar teórica e cientificamente um determinado objetivo. Dentre elas, a revisão de literatura é uma metodologia ampla referente às revisões, permitindo a inclusão de estudos experimentais e não experimentais para uma compreensão integral do fenômeno analisado. Há incorporação de conceitos, revisão de teorias e evidências, e análise de problemas metodológicos de determinados tópicos. A ampla amostra, em conjunto com a multiplicidade de propostas, culmina em um panorama consistente de conceitos, teorias ou problemáticas significativas (SOUZA, SILVA, CARVALHO, 2010).

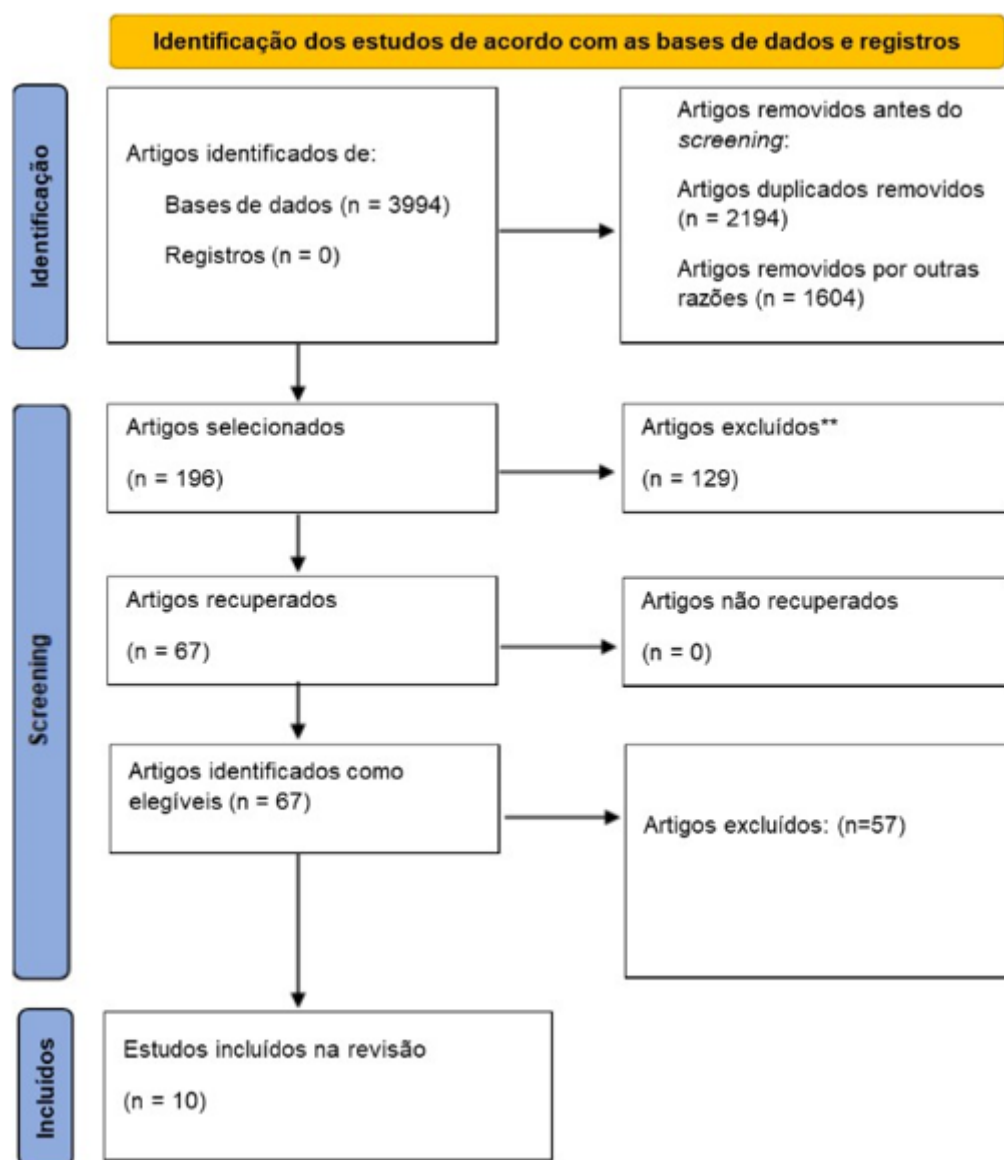
A questão de pesquisa selecionada foi: “Quais as principais abordagens principalmente farmacológicas para a trombocitopenia induzida por heparina?”. Na estratégia de busca foram utilizados os seguintes Descritores em Saúde: “Heparin”, “Heparin-induced thrombocytopenia” e “Treatment”. Os critérios de inclusão foram: adequação ao objetivo, desenhos metodológicos de artigos observacionais ou ensaios clínicos randomizados, número de participantes (N) maior

que 30, desfechos primários ou secundários relacionados às principais linhas terapêuticas em relação a TIH, principalmente, os anticoagulantes não heparínicos. Foram excluídos artigos de revisão, bem como comentários sobre literatura, comunicações, editoriais, cartas ao editor ou relatos de caso. Os dados extraídos relacionaram-se principalmente a autores, ano, número de participantes, desenho metodológico, principais resultados de acordo com desfechos e linhas terapêuticas de escolha para avaliação. Após cada artigo ser lido na íntegra, suas informações foram dispostas em planilha no programa Microsoft Excel, incluindo ano de publicação, autores, objetivo, metodologia, resultados e conclusão. Posteriormente, os principais achados de cada artigo selecionado na amostra final foram compilados nesta revisão, sendo discutidos de acordo com a literatura.

RESULTADOS

Inicialmente 3.994 trabalhos foram identificados em PUBMED (1131) e SCOPUS (2863). Após a aplicação dos critérios de exclusão mencionados na metodologia, foram selecionados 67 artigos para análise do texto completo. Ao final, 10 artigos foram eleitos como relevantes para compor a síntese qualitativa (Figura 1). As principais características dos estudos incluídos são apresentadas no quadro 1.

Figura 1. Fluxograma PRISMA para síntese da estratégia de busca por estudos.



Fonte: elaborado pelo autor, 2024.

QUADRO 1. Resumo dos artigos incluídos na revisão de literatura.

Autores, Ano	Participantes (N)	Objetivo	Metodologia	Resultados	Linha terapêutica
Ritchie <i>et al.</i> , (2016)	592	Avaliar um programa de gestão hemostática e antitrombótica (HAT) com o foco principal de garantir o uso apropriado de inibidores diretos da trombina intravenosos (DTI) em pacientes com TIH.	Estudo Observacional	Foram incluídos 592 pacientes; 333 pacientes foram avaliados pré-HAT, enquanto 259 pacientes foram avaliados pós-HAT. A duração média do tratamento com DTI diminuiu significativamente na coorte pós-HAT (6,64 vs 5,17 dias, $p = 0,01$), impulsionada principalmente pela diminuição da duração do uso em pacientes com suspeita de TIH (4,07 vs 2,86 dias, $p = 0,01$).	Fondaparinux Argatroban Bivalirudin
Fang <i>et al.</i> , (2023)	491	Comparar os efeitos do rubor arterial e venoso com argatroban e heparina na contagem de plaquetas após cirurgia cardiovascular e avaliar a ocorrência de TIH.	Ensaio Clínico Randomizado	A diferença na contagem de plaquetas não foi estatisticamente significativa (comparação entre grupos: $F = 3,327$, $P = 0,069$; comparação entre tempo: $F = 532,523$, $P < 0,001$; interação entre grupos \times tempo: $F = 0,675$, $P = 0,512$). A proporção de pontuação 4T ≥ 4 pontos no grupo argatroban e no grupo heparina [9,8% (24/245) vs. 10,6% (26/246), $P = 0,777$], taxa positiva de anticorpo HIT [1,63% (4/245) vs. 1,63% (4/246), $P = 0,726$] As diferenças não foram estatisticamente significativas. Comparado com o grupo da heparina, o tempo de ventilação mecânica no grupo do argatroban foi reduzido [13,0 (11,0, 21,0) vs. 15,5 (12,0, 21,0) horas, $P = 0,020$].	Argatroban
Farasatinasab <i>et al.</i> , (2020)	42	Avaliar a rivaroxabana pode ser considerada uma alternativa anticoagulante não heparinizada ideal para o tratamento da TIH.	Estudo Observacional	Trombose associada a HIT foi encontrada em 17/42 (40,5%) pacientes antes de receber rivaroxabana. Após a terapia com rivaroxabana, a contagem de plaquetas normalizou em todos os pacientes, com apenas 1/42 (2,3%) pacientes desenvolvendo nova trombose. Nenhum evento hemorrágico foi registrado nos pacientes. Doze pacientes (28,6%) faleceram, mas a causa da morte não esteve relacionada à trombose, hemorragia ou efeitos adversos da rivaroxabana.	Rivaroxabana
Beiderlinden <i>et al.</i> , (2018)	35	Avaliar os tempos globais de coagulação como alternativa para o monitoramento de argatroban e lepirudina em indivíduos com TIH.	Ensaio Clínico Randomizado	Para atingir um aPTT alvo de 1,5 a 2 vezes o valor basal, foram necessárias concentrações plasmáticas medianas [IQR] de 0,35 [0,01-1,2] $\mu\text{g/ml}$ de argatroban e 0,17 [0,1-0,32] $\mu\text{g/ml}$ de lepirudina. A firmeza máxima do coágulo permaneceu inalterado durante a terapia com ambos os medicamentos.	Argatroban Lepirudina
Al-Eidan <i>et al.</i> , (2018)	95	Comparar a eficácia entre argatroban e fondaparinux em pacientes com TIH em um coorte retrospectivo.	Estudo Observacional	A coorte compreendeu um total de 95 pacientes adultos que receberam argatroban (56 pacientes) ou fondaparinux (39 pacientes) para TIH isolada. Eventos tromboembólicos ocorreram em cinco pacientes (8,9%) que receberam argatroban e em três pacientes (7,7%) que receberam fondaparinux ($p = 0,382$). Não houve diferença significativa nas taxas de sangramento ou óbito ($p = 0,829$).	Argatroban Fondaparinux

Schindewolf <i>et al.</i> , (2017)	195	Investigar a segurança e eficácia dos diferentes anticoagulantes no tratamento da TIH.	Estudo Observacional	Dos 195 pacientes, 46 (23,6%), 4 (2,1%), 61 (31,3%) e 84 (43,1%) foram tratados em primeira linha com argatroban, lepirudina, danaparóide e fondaparinux, respectivamente. O endpoint composto de complicações específicas do HIT (eventos tromboembólicos, amputação, necrose cutânea) ocorreu em 11,7% dos pacientes tratados com anticoagulação alternativa aprovada e em 0,0% dos pacientes tratados com fondaparinux.	Argatroban Lepirudina Danaparóide Fondaparinux
Ljajikj <i>et al.</i> , (2017)	61	Investigar os resultados em pacientes coms TIH submetidos a anticoagulação com	Estudo Observacional	Pacientes com HIT-AB, a implantação de DAVE usando suporte de vida extracorporea e anticoagulação de bivalirudina em baixas doses fornece resultados comparáveis à anticoagulação com heparina durante a implantação do dispositivo.	Bivalirudina
		baixas doses de bivalirudina durante o implante de dispositivo de assistência ventricular esquerda em um sistema de suporte extracorpóreo de vida e comparar os resultados com pacientes não TIH tratados com heparina.			
Mukherjee <i>et al.</i> , (2017)	116	Investigar se títulos elevados de anticorpos na TIH estão associados ao prolongamento do tempo de recuperação plaquetária e seu impacto potencial na sobrevida global.	Estudo Observacional	O valor mediano do nadir da contagem de plaquetas após o diagnóstico de TIH foi de 47k. 90% foram operados antes do diagnóstico. 57% dos pacientes com TIH apresentavam doença tromboembólica. 53%; 15% e 9% dos pacientes foram transferidos para Coumadin, NOACs e Arixtra, respectivamente, após serem inicialmente tratados com anticoagulação alternativa Bivalirudin para TIH. Dos 116 pacientes, 101 pacientes (87%) tiveram recuperação plaquetária em mediana de 6 dias.	Bivalirudina
Kang <i>et al.</i> , (2015)	239	Avaliar a eficácia da fondaparinux em relação a outros anticoagulantes não heparínicos no tratamento da TIH.	Estudo Observacional	Na população pareada ocorreram 22 (16,5%) episódios de trombose no grupo fondaparinux e 13 (21,4%) no grupo controle (χ^2 P = 0,424). Sangramento foi observado em 28 (21,1%) pacientes no grupo fondaparinux em comparação com 12 (20%) no grupo controle (χ^2 P = 0,867). O fondaparinux tem eficácia e segurança semelhantes às do argatroban e danaparóide em pacientes com suspeita de TIH.	Fondaparinux
Joseph <i>et al.</i> , (2014)	386	Relatar resultados de segurança e eficácia com bivalirudina para tratamento HIT	Estudo Observacional	História suspeita, confirmada e previa de TIH foram relatadas em 262, 124 e 75 pacientes, respectivamente. Dos 386 pacientes com suspeita ou confirmação de TIH, 223 pacientes (57,8%) apresentaram trombose no momento do diagnóstico de TIH. Nova trombose foi identificada em 21 pacientes (4,6%) durante o tratamento com doses terapêuticas de bivalirudina.	Bivalirudina

Fonte: elaborado pelo autor, 2024.

DISCUSSÃO

Na presente revisão da literatura, foram discutidas as principais evidências em relação às linhas de tratamento para Trombocitopenia Induzida por Heparina (TIH), com ênfase na eficácia e segurança dos anticoagulantes não heparínicos, a partir da reunião de estudos observacionais e ensaios randomizados com um total de 2252 participantes. Os estudos em sua maioria discutiram comparações entre anticoagulantes não heparínicos em relação à eficácia no tratamento da TIH, métodos de monitoramento dos seus níveis, segurança no que se refere aos sangramentos, bem como efeitos econômicos do uso apropriado das terapêuticas para o tratamento de pacientes com TIH. As evidências incluídas na revisão estão inseridas em um contexto de probabilidade diagnóstica a partir do escore 4Ts, ensaios enzimáticos e uso das terapêuticas para grupos populacionais específicos.

Em relação às definições fisiopatológicas, a TIH é uma reação imunogênica adversa altamente pró-trombótica e potencialmente letal à heparina não fracionada (HNF) ou à heparina de baixo peso molecular (HBPM). É desencadeada pela liberação de micropartículas pró-coagulantes dos grânulos plaquetários, resultantes da sua ativação por meio de uma interação entre seus receptores e complexos imunes constituídos por anticorpos IgG dependentes de heparina, os quais estão ligados a complexos multimoleculares heparina-fator 4 plaquetário. Pensa-se que a ligação da heparina induz uma mudança conformacional na proteína PF4 que cria um neoantígeno, com os quais os anticorpos TIH se ligam. Como resultado desta dependência da heparina, estes anticorpos geralmente só causam sintomas clínicos quando a heparina está presente. A formação inicial de anticorpos HIT normalmente requer exposição à heparina durante quatro ou mais dias, com raras exceções (MUKHERJEE *et al.*, 2017; SCHINDEWOLF *et al.*, 2017; LJAJIKJ *et al.*, 2017; JOSEPH *et al.*, 2014).

A trombocitopenia (plaquetas < 150.000/microL) é a manifestação mais comum da HIT, ocorrendo em 85-90% por cento dos indivíduos que ocorre de 5 a 10 dias após o início da heparina. Outra manifestação é a trombose, que ocorre em até 50% dos indivíduos que não são tratados com um anticoagulante não heparínico, sendo os trombos venosos mais comuns do que os arteriais. Nesse cenário, o manejo da TIH requer a descontinuação imediata de todas as heparinas e a administração de um anticoagulante não heparínico. Os inibidores diretos da trombina (argatroban e bivalirudina) e os inibidores indiretos do fator X ativado (fondaparinux e danaparoide) são as principais classes de anticoagulantes não heparínicos utilizados no tratamento da TIH (FANG *et al.*, 2023; AL-EIDAN *et al.*, 2018; RITCHIE *et al.*, 2016; KANG *et al.*, 2015). Nessa perspectiva, inicialmente é fundamental compreender que se deve instituir a terapêutica mediante forte suspeita clínica cuja estimativa é feita a partir do escore 4Ts, o qual

avalia a probabilidade pré-teste de TIH com base em características clínicas apresentadas, sendo elas: trombocitopenia, tempo da queda de plaquetas, trombose ou outras sequelas e outras causas de trombocitopenia presentes. Desse modo, pode-se realizar um diagnóstico presuntivo de TIH até que os dados laboratoriais estejam disponíveis e, então, sejam integrados para modificar tal probabilidade, tornando-a ainda mais indicativa do diagnóstico final (NILIUS *et al.*, 2021).

Após realizada a pontuação do escore, os resultados de 0 a 3 indicam probabilidade baixa, 4 a 5, probabilidade intermediária e 6 a 8, alta probabilidade. A falha em diagnosticar TIH quando ela é provável culmina em um alto risco de trombose potencialmente evitável (arterial ou venosa) que está aproximadamente entre 30 e 40% na ausência de anticoagulação. O tratamento inicial objetiva a interrupção da ativação plaquetária e fornecimento da anticoagulação em dose terapêutica com um anticoagulante não heparínico até que o risco de trombose retorne aos valores basais. Em primeira análise, a ativação plaquetária ocorre apenas na presença de anticorpos heparina e TIH, e a eliminação de toda a exposição à heparina é a melhor maneira de interromper a ativação plaquetária. Outrossim, os pacientes que desenvolvem TIH terão uma necessidade contínua de anticoagulação devido ao risco de trombose (NILIUS *et al.*, 2021).

Em relação às linhas terapêuticas no manejo na TIH, os anticoagulantes não heparínicos podem ser usados, sendo eles: Inibidores diretos de trombina parenterais (argatroban, bivalirudina), danaparoide, fondaparinux ou anticoagulantes orais diretos (apixabana, edoxabana, rivaroxabana ou dabigatrana). As características dos diferentes anticoagulantes não heparínicos que auxiliam na seleção entre eles estão resumidas no quadro 2. A escolha da anticoagulação deve seguir os princípios da urgência de intervenção, potencial de reversibilidade, funções renal e hepática, custo econômico, dentre outros. A evidência da eficácia semelhante destes anticoagulantes na TIH consiste em estudos observacionais majoritariamente e ensaios randomizados comparando diferentes anticoagulantes não heparínicos em indivíduos com TIH com número de participantes pequeno.

QUADRO 2. Linhas terapêuticas de anticoagulantes.

Tipo de anticoagulante	Particularidades
Argatroban	Inibidor direto da trombina parenteral. Metabolização hepática. Curta atuação. Monitorado e ajustado pelo TTPA. Pode ser usado na gravidez.
Bivalirudina	Inibidor direto da trombina parenteral Administração endovenosa. Curta atuação. Monitorado e ajustado pelo TTPA. Eliminação renal. Pode ser usado na gravidez.
Danaparoid (não disponível nos Estados Unidos)	Inibidor parenteral de trombina e fator Xa (indireto, heparinóide, derivado de intestino suíno). Administração endovenosa ou subcutânea. Sem monitorização rotineira dos testes de coagulação; a atividade antifator Xa pode ser monitorada se necessário. Eliminação renal. Pode ser usado na gravidez.
Fondaparinux	Inibidor parenteral do fator Xa (indireto). Administração subcutânea. Sem monitorização rotineira dos testes de coagulação; a atividade antifator Xa pode ser monitorada se necessário. Eliminação renal. Pode ser usado na gravidez.
Apixabana	Anticoagulante oral direto. Administração oral. Sem monitorização rotineira dos testes de coagulação. Eliminação renal e hepática. Sujeito a interações medicamentosas do CYP3A4 e P-gp. Uso na gravidez desconhecido.
Dabigatrana	
Edoxabana	
Rivaroxabana	
Varfarina	Antagonista oral da vitamina K, interfere na síntese de trombina e dos fatores VII, IX e X. Administração oral. Monitorização com base no INR. Não pode ser usado até que a anticoagulação estável com outro anticoagulante não heparínico tenha sido estabelecida e a contagem de plaquetas tenha normalizado ou retornado ao valor basal. Muitas interações medicamentosas e dietéticas. Teratogêno: Evitar no primeiro trimestre de gravidez, a menos que os benefícios superem os riscos (por exemplo, válvula cardíaca mecânica).

Fonte: elaborado pelo autor, 2024.

Após a implementação das medidas terapêuticas iniciais, deve-se confirmar ou não a probabilidade de TIH a partir de testes de anticorpos. Os testes laboratoriais incluem dois tipos principais de testes para anticorpos anti-PF4-heparina, principalmente os imunoenaios, cujos resultados são relatados em unidades de densidade óptica (OD). Eles detectam a presença de um anticorpo PF4-heparina, mas não sua capacidade de se ligar e ativar plaquetas. Esses ensaios estão amplamente disponíveis, são rápidos e fáceis de interpretar, mas apresentam maior incidência de resultados falsos positivos.

O quadro 3 demonstra como as probabilidades obtidas das pontuações do escore 4 Ts associam-se com as unidades de densidade óptica obtida como resultado dos imunoenaios.

Para baixa probabilidade de TIH, recomenda-se afastar a hipótese diagnóstica inicial. Para probabilidade intermediária ou incerta, recomenda-se manter a terapêutica baseando-se no diagnóstico presuntivo, a qual poderá ser descontinuada após resultado de ensaio funcional favorável à interrupção terapêutica. Para alta probabilidade de TIH, recomenda-se manter as medidas terapêuticas iniciais, dentre elas, a anticoagulação como um dos pilares principais.

QUADRO 3. Incorporação de imunoenaios à probabilidade pré-teste de TIH.

ELISA (OD)	4 Ts (0-3)	4 Ts (4-5)	4 Ts (6-8)
<0,60	Probabilidade baixa de TIH		
0,60 a 1,49	Probabilidade baixa de TIH	Probabilidade intermediária de TIH	
1,50 a 1,99	Probabilidade intermediária de TIH		Alta probabilidade de TIH
≥2,00	Probabilidade intermediária de TIH	Alta probabilidade de TIH	

Fonte: elaborado pelo autor, 2024.

Dentre as evidências incluídas nessa revisão da literatura, o estudo retrospectivo multicêntrico de Schindewolf *et al.* (2017) apontou que dos 195 pacientes, 46 (23,6%), 4 (2,1%), 61 (31,3%) e 84 (43,1%) foram tratados em primeira linha com argatroban, lepirudina, danaparoid e fondaparinux, respectivamente. O endpoint composto de complicações específicas do TIH (eventos tromboembólicos, amputação, necrose cutânea) ocorreu em 11,7% dos pacientes tratados com anticoagulação alternativa aprovada e em 0,0% dos pacientes tratados com fondaparinux. Por sua vez, a coorte retrospectiva de Al-Eidan *et al.* (2018) comparou a eficácia do argatroban em relação à fondaparinux no tratamento da TIH. Ambos foram considerados eficazes, sem diferenças significativas identificadas. No que se refere ao tempo de resolução da TIH foi de 3,5 (\pm 1,8) e 3,7 (\pm 1,7) respectivamente ($p = 0,843$). No que se refere aos eventos trombóticos, ocorreram em 8,9% e 7,7% dos pacientes que receberam argatroban e relação fondaparinux respectivamente ($p = 0,382$).

Os trabalhos de Joseph *et al.* (2014), a partir de uma metodologia retrospectiva, apontaram a bivalirudina como uma alternativa eficaz e segura para o tratamento de TIH, pois dos 386 pacientes com suspeita ou confirmação de HIT, 223 pacientes (57,8%) apresentaram trombose no momento do diagnóstico, enquanto novos eventos trombóticos foram identificados em 21 pacientes (4,6%) durante o tratamento com doses terapêuticas de bivalirudina. Nenhum paciente necessitou de amputação, o que pode indicar uma redução em tais taxas a partir da referida medicação. Em consonância metodológica, Mukherjee *et al.* (2017) observaram que, dos 116 pacientes com TIH inicialmente tratados com bivalirudina, 53%, 15% e 9% dos

pacientes foram transferidos para varfarina, anticoagulantes orais e fondaparinux. Desses, 87% tiveram recuperação plaquetária em mediana de 6 dias.

Avaliando situações especiais, Ljajikj *et al.* (2017) encontrou resultados significativos no uso da anticoagulação com bivalirudina em pacientes com TIH e uso de Dispositivos de Assistência do Ventrículo Esquerdo (DAVE) em um sistema de suporte de vida extracorpóreo (ECLS), sendo comparáveis aos de indivíduos sem diagnóstico de TIH em anticoagulação heparínica. A decisão a favor de uma estratégia de anticoagulação intraoperatória em pacientes com TIH que necessitam de DAVE deve ser elencada levando em consideração o risco subjacente de TIH e a ameaça de sangramento excessivo ao usar anticoagulantes não reversíveis.

Em linhas convergentes quanto à anticoagulação em pacientes com TIH em suporte de vida extracorpóreo, o ensaio clínico randomizado proposto por Fang *et al.* (2023), ao comparar argatroban e heparina para manutenção da permeabilidade de linhas arteriais em cirurgias com circulação extracorpórea, não encontraram diferença estatisticamente significativas na contagem de plaquetas entre os dois grupos de pacientes antes da cirurgia e 12 horas, 12 horas, 1 dia e 5 dias após a cirurgia ($p = 0,069$). Pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, cirurgia vascular ou cirurgias que necessitam de circulação extracorpórea após ou durante um episódio de HIT são difíceis de tratar devido à necessidade de anticoagulação intraoperatória.

Para as observações de Kang *et al.* (2014), dos 239 pacientes, 133 (55,6%) receberam fondaparinux, 59 (24,7%) danaparoide e 47 (19,7%) argatroban. No geral, ocorreram 43/239 (18%) e 35/193 (18,1%) eventos trombóticos nas coortes não pareadas e pareadas, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa no resultado composto de eficácia entre os grupos. Em uma sub-análise por anticoagulante individual, não se encontrou diferença estatisticamente significativa entre os agentes individuais (16,5% para fondaparinux, 18,6% para danaparoide e 21,3% para argatroban; $P = 0,759$).

Nos trabalhos de Ritchie *et al.* (2016), foram incluídos 592 pacientes com o foco principal de garantir o uso apropriado de inibidores diretos da trombina intravenosos em pacientes com TIH, dos quais 333 foram avaliados antes da implementação de um programa de gestão hemostática e anti-trombótica, enquanto 259 pacientes foram avaliados após. A duração média do tratamento com inibidores diretos da trombina intravenosos diminuiu significativamente na coorte após a implementação do programa (6,64 vs 5,17 dias, $p = 0,01$), impulsionada principalmente pela diminuição da duração do uso em pacientes com suspeita de

TIH (4,07 vs 2,86 dias, $p = 0,01$). Portanto, a implementação adequada da anticoagulação é um fator importante para o sucesso terapêutico.

O estudo retrospectivo de Farasatinasab *et al.* (2020) incluiu 42 pacientes elegíveis para receber rivaroxabana devido à suspeita clínica de TIH. Os desfechos incluíram trombose confirmada (desfecho primário), mortalidade e eventos adversos relacionados ao tratamento. Os eventos trombóticos associados à TIH foram encontrados em 17/42 (40,5%) anteriormente à implementação da anticoagulação. Após a terapia com rivaroxabana, a contagem de plaquetas normalizou em todos os pacientes, com apenas 1/42 (2,3%) pacientes desenvolvendo nova trombose. Nenhum evento hemorrágico foi registrado nos pacientes. Doze pacientes (28,6%) faleceram, mas a causa da morte não esteve relacionada à trombose, hemorragia ou efeitos adversos da rivaroxabana.

Em relação ao monitoramento dos níveis séricos, Beiderlinden *et al.* (2018) demonstraram que para atingir um TTPa alvo de 1,5 a 2 vezes o valor basal, foram necessárias concentrações plasmáticas medianas [IQR] de 0,35 [0,01–1,2] µg/ml de argatroban e 0,17 [0,1–0,32] µg/ml de lepirudina. As diretrizes de monitoramento atuais para o argatroban sugerem monitoramento e ajuste pelo TTPa; obtendo-o antes do início, duas horas após o início da infusão e após alterações de dose. Uma vez que tanto a varfarina como o argatroban elevam o TP/INR, as diretrizes institucionais devem especificar a meta apropriada de INR durante a transição para a varfarina, a fim de atingir um INR na faixa de 2 a 3 quando o argatroban for descontinuado.

As limitações da nossa revisão de literatura devem-se principalmente a maior parte dos estudos apresentarem como metodologia a coorte retrospectiva, o que pode ocasionar viés de seleção, especialmente se uma amostra não representativa de pacientes foi selecionada para análise. Dada a natureza observacional do nosso estudo, fatores de confusão não medidos, que não foram incorporados no escore de propensão, ainda podem influenciar os resultados. Outros fatores são a quantidade pequena de ensaios clínicos randomizados e a quantidade de participantes (N) pequena dos incluídos nessa análise, além da heterogeneidade das condições basais dos pacientes. Portanto, conjuntos maiores de dados são necessários para avaliar os resultados das estratégias de anticoagulação em pacientes com TIH, principalmente em situações especiais, como cirurgias que necessitam de circulação extracorpórea, indivíduos com necessidade de hemodiálise, imunossuprimidos, mulheres gestantes e TIH autoimune.

CONCLUSÃO

A revisão das evidências contemplou majoritariamente comparações entre anticoagulantes não heparínicos cuja eficácia é provavelmente muito semelhante entre eles, dentre os quais destacam-se os inibidores parenterais diretos da trombina (argatroban e bivalirudina) e os inibidores indiretos do fator Xa (fondaparinux e danaparóide). Estes também se mostraram seguros, principalmente em relação aos sangramentos, em um contexto de probabilidade diagnóstica a partir do escore 4Ts, ensaios enzimáticos e uso das terapêuticas para grupos populacionais específicos. Outros aspectos mostraram-se importantes como a implementação de programas de gestão hemostática e antitrombótica para adequação terapêutica da anticoagulação.

A anticoagulação não heparínica mostrou-se indispensável no manejo da TIH, sem haver contudo diferenças significativas entre os agentes medicamentosos estudados. Portanto, não há na literatura dados suficientes que corroborem a superioridade de um em relação ao outro, devendo ser sempre considerado o contexto clínico, a disponibilidade e o perfil de segurança e eficácia de cada fármaco.

Por fim, são necessários uma maior produção e avaliação de evidências para refinar aspectos da anticoagulação em pacientes com TIH, principalmente em situações especiais, como cirurgias que necessitam de circulação extracorpórea, indivíduos com necessidade de hemodiálise, imunossuprimidos, mulheres gestantes e TIH autoimune.

REFERÊNCIAS

- AL-EIDAN, F. A. S.; ALRAWKAN, S.; ALSHAMMARY, H.; CROWTHER, M. A. Comparison of argatroban and fondaparinux for the management of patients with isolated heparin-induced thrombocytopenia. **Annals Of Hematology**, [S.L.], v. 97, n. 11, p. 2055-2059, 12 jul. 2018.
- AREPALLY, G. M.; CINES, D. B. Pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia. **Translational Research**, [S.L.], v. 225, p. 131-140, 2020.
- AREPALLY, G. M.; PADMANABHAN, A. Heparin-Induced Thrombocytopenia. **Arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology**, [S.L.], v. 1, n. 41, p. 141-152. 2020.
- AREPALLY, G. M. Heparin-induced thrombocytopenia. **Blood**, [S.L.], v. 129, n. 21, p. 2864-2872, 25 maio 2017.
- BEIDERLINDEN, M.; WERNER, P.; BAHLMANN, A.; KEMPER, J.; BREZINA, T.; SCHÄFER, M.; GÖRLINGER, K.; SEIDEL, H.; KIENBAUM, P.; TRESCHAN, T. A. Monitoring of argatroban and lepirudin anticoagulation in critically ill patients by conventional

laboratory parameters and rotational thromboelastometry – a prospectively controlled randomized double-blind clinical trial. **Bmc Anesthesiology**, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 1-15, 2018.

CAO F. F.; XIE E. Z. H.; QIN Z. Y.; XU F.; DU Y.; CHEN Z. J.; ZHAO R.; QIU J. T.; WU J. L.; QIU J. W.; DAI L.; SONG J.; GAO W.; YU C. T. [Efficacy of arteriovenous argatroban versus heparin flush anticoagulation after cardiovascular surgery]. **Zhonghua Yi Xue Za Zhi**, v. 103, n. 28, 2023. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230322-00460

FANG, C. F.; ENZEHUA, X.; ZHUYUN, Q.; FEI, X. Comparação da eficácia da anticoagulação arterial e venosa com argatroban e heparina após cirurgia cardiovascular. **Revista Médica Chinesa**, [s. l], v. 103, n. 28, p. 2168-2174, 2023.

FARASATINASAB, M.; ZAREI, B.; MOGHATADEI, M.; NASIRIPOUR, S.; ANSARINEJAD, N.; ZAREI, M. Rivaroxaban as an Alternative Agent for Heparin-Induced Thrombocytopenia. **The Journal of Clinical Pharmacology**, [S.L.], v. 60, n. 10, p. 1362-1366, 10 jun. 2020.

JOSEPH, L.; CASANEGRA, A. I.; DHARIWAL, M.; SMITH, M. A.; RAJU, M. G.; MILITELLO, M. A.; GOMES, M. P.; GORNIK, H. L.; BARTHOLOMEW, J. R. Bivalirudin for the treatment of patients with confirmed or suspected heparin-induced thrombocytopenia. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 12, n. 7, p. 1044-1053, 2014.

KANG, M.; ALAHMADI, M.; SAWH, S.; KOVACS, M. J.; LAZO-LANGNER, A. Fondaparinux for the treatment of suspected heparin-induced thrombocytopenia: a propensity score: matched study. *Blood*, [S.L.], v. 125, n. 6, p. 924-929, 5 fev. 2015. **American Society of Hematology**.

KOSTER, A.; NAGLER, M.; ERDOES, G.; LEVY, J. H. Heparin- induced Thrombocytopenia: perioperative diagnosis and management. **Anesthesiology**, [S.L.], v. 136, n. 2, p. 336-344, 2021.

LJAJIKJ, E.; ZITTERMANN, A.; MORSHUIS, M.; BÖRGERMANN, J.; RUIZ-CANO, M.; SCHOENBRODT, M.; GUMMERT, J.; KOSTER, A. Bivalirudin anticoagulation for left ventricular assist device implantation on an extracorporeal life support system in patients with heparin-induced thrombocytopenia antibodies. **Interactive Cardiovascular And Thoracic Surgery**, [S.L.], v. 25, n. 6, p. 898-904, 2017.

MUKHERJEE, A.; PATEL, A.; ENSOR, J.; IBRAHIM, I. F.; BAKER, K. R.; RICE, L. Heparin-Induced Thrombocytopenia with Very High Antibody Titer Is Associated with Slower Platelet Recovery. **Blood**, v. 130, n. 1, p. 3623, 2017.

NILIUS, H.; KAUFMANN, J.; CUKER, A.; NAGLER, M. Comparative effectiveness and safety of anticoagulants for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. **American Journal Of Hematology**, [S.L.], v. 96, n. 7, p. 805-815, 2021.

RITCHIE, B. M.; SYLVESTER, K. W.; REARDON, D. P.; CHURCHILL, W. W.; BERLINER, N.; CONNORS, J. M. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia before and after the implementation of a hemostatic and antithrombotic stewardship program. **Journal Of Thrombosis And Thrombolysis**, [S.L.], v. 42, n. 4, p. 616- 622, 2016.

SCHINDEWOLF, M.; STEINDL, J.; BEYER-WESTENDORF, J.; SCHELLONG, S.; DOHMEN, P. M.; BRACHMANN, J.; MADLENER, K.; PÖTZSCH, B.; KLAMROTH, R.; HANKOWITZ, J. Use of Fondaparinux Off-Label or Approved Anticoagulants for Management of Heparin-Induced Thrombocytopenia. **Journal Of The American College Of Cardiology**, [S.L.], v. 70, n. 21, p. 2636-2648, 2017.

SMYTHE, M. A.; KOERBER, J. M.; MATTSON, J. C. The Incidence of Recognized Heparin-Induced Thrombocytopenia in a Large, **Tertiary Care Teaching Hospital**. *Chest*, [S.L.], v. 131, n. 6, p. 1644-1649, jun. 2007.

SOUSA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 102-106, jan./mar. 2010.

WARKENTIN, T. E.; PAI, M.; LINKINS, L. Direct oral anticoagulants for treatment of HIT: update of hamilton experience and literature review. **Blood**, [S.L.], v. 130, n. 9, p. 1104-1113, 2017.

WARKENTIN, T. E. Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia (TIH) and its differentiation from non-TIH thrombocytopenia. **Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 116, n. 11, p. 813-822, 2016.