

BMJ Best Practice

Trombocitopenia induzida por heparina

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: May 29, 2018

Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
Prevenção	6
Prevenção primária	6
Rastreamento	6
Prevenção secundária	6
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	12
Anamnese e exame físico	13
Exames diagnóstico	15
Diagnóstico diferencial	18
Critérios de diagnóstico	19
Tratamento	21
Abordagem passo a passo do tratamento	21
Visão geral do tratamento	24
Opções de tratamento	26
Novidades	35
Acompanhamento	36
Recomendações	36
Complicações	36
Prognóstico	37
Diretrizes	38
Diretrizes de diagnóstico	38
Diretrizes de tratamento	38
Referências	39
Imagens	43
Aviso legal	48

Resumo

- ♦ Uma reação grave ao medicamento heparina que pode causar tromboembolismo arterial e/ou venoso com risco à vida e ao membro.
- ♦ O diagnóstico requer a combinação de um quadro clínico compatível e confirmação laboratorial da presença de anticorpos contra trombocitopenia induzida por heparina (TIH) que ativam plaquetas dependentes de heparina.
- ♦ Nem a descontinuação isolada da heparina nem o início de um antagonista da vitamina K isolado (por exemplo, varfarina) são suficientes para interromper o desenvolvimento de trombose em um paciente com TIH aguda.
- ♦ Se a suspeita clínica de TIH for pelo menos moderada, todas as fontes de heparina (incluindo heparina de baixo peso molecular) devem ser descontinuadas e o início do tratamento com um anticoagulante não heparínico deve ser considerado.

Definição

A trombocitopenia induzida por heparina (TIH) é uma síndrome clinicopatológica que ocorre quando anticorpos imunoglobulina G (IgG) dependentes de heparina ligam-se a complexos de heparina/fator plaquetário 4 (FP4), ativando as plaquetas e produzindo um estado hipercoagulável. Isso resulta em trombocitopenia e/ou trombose em relação temporal com uma exposição prévia de imunização à heparina.[1] A TIH tipicamente se desenvolve 5 a 10 dias após a exposição à heparina (intervalo de 4-15 dias), podendo ocorrer com heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular ou, mais raramente, fondaparinux. A presença de anticorpos dependentes de heparina isoladamente, sem manifestações clínicas, é insuficiente para um diagnóstico de TIH.

Apesar de sua semelhança estrutural com a heparina, fondaparinux, um anticoagulante pentassacarídeo, geralmente não promove a ligação do anticorpo ao FP4 por causa da reatividade cruzada ausente/fraca. Portanto, ele apresenta um risco muito baixo de indução de TIH. Apesar de relatos raros de TIH induzida por fondaparinux, ele foi usado com sucesso para tratar TIH em uma série de casos, e é considerado um anticoagulante diferente da heparina.[2]

Epidemiologia

A prevalência de trombocitopenia induzida por heparina (TIH) fica entre 0.1% e 5.0% em pacientes expostos à heparina, e varia significativamente de acordo com um número de fatores de risco relacionados ao paciente e ao medicamento. Pacientes em pós-operatório e com trauma que recebem heparina têm a maior incidência de TIH (1% a 5%), ao passo que TIH é muito incomum em pacientes com afecções não cirúrgicas que recebem doses profiláticas de heparina (<1%), e é extremamente rara em pacientes obstétricas (<0.1%).[7] [8] [9] [10] [11] O risco de TIH é significativamente maior com heparina não fracionada em comparação com heparina de baixo peso molecular (HBPM).[12] Mulheres parecem ter um aumento do risco de TIH de 1.5 a 2 vezes em comparação com homens.[13]

Etiologia

A etiologia da trombocitopenia induzida por heparina (TIH) é desconhecida. A rápida produção de anticorpos imunoglobulina G (IgG; mediana de 4 dias) sem produção inicial de anticorpos imunoglobulina M (IgM) sugere uma resposta imune secundária, apesar da ausência de uma exposição prévia à heparina na maioria dos pacientes que desenvolvem TIH.[14] [15] Essas observações levantaram a hipótese de que a sensibilização do anticorpo anti-heparina/fator plaquetário 4 (FP4) ocorre como resultado de outras exposições ambientais (por exemplo, infecção bacteriana) que produzem o mesmo antígeno produzido pelo complexo heparina/FP4.[16] [17]

Fisiopatologia

Moléculas de fator plaquetário 4 (FP4) ligam-se à heparina na superfície das plaquetas, formando um neoantígeno que é reconhecido por anticorpos (imunoglobulina G [IgG]) contra trombocitopenia induzida por heparina (TIH).[18] [19] Anticorpos anti-heparina/FP4 ligam-se aos grandes complexos de heparina/FP4 e ativam as mesmas plaquetas ou as adjacentes por meio de seus receptores Fc.[20] [21] A ativação de plaquetas resulta na produção de micropartículas derivadas de plaquetas pró-coagulantes e a geração de trombina com potencial para desenvolvimento de manifestações clínicas características de TIH (ou seja,

trombocitopenia e trombose arterial e/ou venosa).[22] [23] A ativação de monócitos e o endotélio também foram implicados na patogênese da TIH.[24] [25] [26] Tipicamente, anticorpos de TIH são transitórios, tornando-se indetectáveis em até 100 dias (dependendo do ensaio realizado).[4] [27]

Classificação

Classificação clínica de trombocitopenia induzida por heparina (TIH)

TIH isolada:

- Pacientes que apresentam trombocitopenia secundária a anticorpos de TIH, sem evidências de trombose ou outras sequelas de TIH.[3]

TIH com início tardio:

- TIH que começa vários dias após a descontinuação da heparina.[4]

TIH de início rápido:

- Refere-se a uma diminuição da contagem plaquetária que ocorre até 24 horas após a exposição à heparina por causa da persistência de anticorpos de TIH decorrente de uma exposição recente à heparina (ou seja, geralmente <30 dias, mas pode ser até 100 dias).[4] Um quadro clínico adequado e a confirmação laboratorial de TIH são essenciais, pois uma rápida queda na contagem plaquetária é atípica para a maioria dos pacientes com TIH e, provavelmente, tem outras causas.

Prevenção primária

A melhor maneira de prevenir a trombocitopenia induzida por heparina (TIH) é minimizar ou evitar a exposição à heparina. Anticoagulantes orais de ação direta, como dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e edoxabana, podem ser utilizados como alternativas para tromboprofilaxia para algumas indicações (por exemplo, após artroplastia eletiva de quadril ou joelho).

Rastreamento

O rastreamento para trombocitopenia induzida por heparina (TIH) geralmente significa obter contagens plaquetárias em série de pacientes que estão recebendo heparina não fracionada/heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou, mais raramente, fondaparinux por pelo menos 4 dias, ou em pacientes que apresentaram trombose no contexto de exposição a esses medicamentos nos últimos 100 dias. Em decorrência do grande número de causas alternativas de trombocitopenia, o monitoramento da contagem plaquetária de rotina também tem o potencial de causar danos por supressão desnecessária de heparina e instituição de anticoagulantes não heparínicos em pacientes que não apresentam TIH. A falta de evidências para dar suporte à eficácia do rastreamento resultou em uma diferença de opinião entre especialistas sobre o valor do rastreamento.^[43] É provável que o benefício potencial do rastreamento seja mais alto em ambientes onde os pacientes têm um risco de 1% ou maior de TIH (por exemplo, pacientes que recebem heparina ou HBPM após cirurgia ou trauma) e um teste funcional para anticorpos de TIH está disponível para reduzir a probabilidade de resultados falso-positivos.^[43]

Ensaios de anticorpos de TIH não apropriados para rastreamento.

Monitoramento de contagem plaquetária

Se o rastreamento for realizado, as contagens plaquetárias são geralmente verificadas a cada 2 ou 3 dias do dia 4 ao dia 14 (ou até que a heparina seja interrompida, o que ocorrer primeiro). Se uma queda da contagem plaquetária for observada durante o rastreamento de rotina e a probabilidade pré-teste de TIH for pelo menos moderada (ou seja, escore de 4Ts ≥ 4), testes laboratoriais de confirmação para anticorpos de TIH são recomendados.

Também é digno de nota que, se o paciente for submetido a cirurgia, o dia em que a heparina é reiniciada após o procedimento é considerado dia 0 de exposição à heparina, mesmo que o paciente tenha recebido heparina no pré-operatório. Cirurgia é um fator de risco forte para imunização de TIH e pode, portanto, potencialmente redefinir o relógio para desenvolvimento de TIH. Da mesma forma, se a heparina for administrada no intraoperatório, a data da cirurgia se torna dia 0.

Prevenção secundária

A segurança da reexposição prolongada à heparina não fracionada, à heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou, mais raramente, ao fondaparinux em pacientes com história pregressa de trombocitopenia induzida por heparina (TIH; ou seja, anticorpo de TIH negativo, no momento) é desconhecida. A exposição de curta duração (<4 dias) foi usada com segurança em pacientes que requerem procedimentos cardíacos e cujos testes são negativos para anticorpos de TIH no momento. Em geral, recomenda-se evitar a exposição à heparina em pacientes com história pregressa de TIH.

Anticoagulantes como fondaparinux, rivaroxabana, dabigatrana, apixabana, edoxabana, argatrobana, danaparoide ou bivalirudina, podem ser alternativas razoáveis à heparina em um paciente com uma história

pregressa de TIH, dependendo da situação clínica. Anticoagulação regional com citrato pode ser uma opção em pacientes com história pregressa de TIH que requerem terapia renal substitutiva.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 55 anos apresenta uma trombose venosa profunda na perna esquerda 2 dias após ter recebido alta hospitalar. Ela havia sido internada com síndrome coronariana aguda e foi tratada com heparina intravenosa durante 6 dias. A contagem plaquetária caiu para 250×10^9 ($250 \times 10^3/\text{microlitro}$) no início de seu tratamento com heparina para $80 \times 10^9/\text{L}$ ($80 \times 10^3/\text{microlitro}$). O exame físico não mostra nada digno de nota, exceto edema e sensibilidade na perna esquerda.

Caso clínico #2

Uma mulher de 65 anos é internada em uma ala de reabilitação 10 dias após se submeter a artroplastia total eletiva de quadril direito. Ela recebeu heparina de baixo peso molecular (HBPM) para trombopprofilaxia a partir do dia 1 do pós-operatório, mas heparina intravenosa foi posteriormente iniciada no dia 9 do pós-operatório por causa de embolia pulmonar confirmada. Sua contagem plaquetária era de $175 \times 10^9/\text{L}$ ($175 \times 10^3/\text{microlitro}$) quando foi internada na ala de reabilitação, em comparação com $350 \times 10^9/\text{L}$ ($350 \times 10^3/\text{microlitro}$) quando a heparina intravenosa foi iniciada. O exame físico não mostra nada digno de nota, exceto alterações normais do pós-operatório. Uma ultrassonografia Doppler venosa da perna é negativa para trombose venosa profunda.

Outras apresentações

Menos frequentemente, a trombocitopenia induzida por heparina (TIH) apresenta-se como necrose hemorrágica adrenal (secundária à trombose venosa adrenal), lesões necrosantes da pele nos locais de injeção de heparina, trombose venosa cerebral, ou como uma reação sistêmica aguda 30 minutos após um bolus intravenoso de heparina não fracionada ou de heparina de baixo peso molecular (HBPM) subcutânea (por exemplo, febre, calafrios, taquicardia, hipertensão, dispneia, parada cardiopulmonar).[5] Raramente, pacientes com trombose venosa profunda provocada por TIH apresentam gangrena venosa de membros (como consequência do tratamento inadequado com um antagonista da vitamina K).[6]

[Fig-1]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Deve-se suspeitar de trombocitopenia induzida por heparina (TIH) quando um paciente apresenta trombocitopenia e/ou trombose de início recente no contexto de exposição à heparina confirmada ou suspeita (ou seja, heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular [HBPM] ou, mais raramente, fondaparinux) nos últimos 100 dias, particularmente no contexto de cirurgia cardíaca ou ortopédica recente. TIH também deve ser considerada quando um paciente apresenta necrose hemorrágica adrenal (secundária a trombose venosa adrenal), lesões necrosantes da pele nos locais de injeção de heparina, ou uma reação sistêmica aguda no contexto de exposição à heparina ou HBPM nos últimos 100 dias.

O diagnóstico requer a combinação de um quadro clínico compatível e uma confirmação laboratorial da presença de anticorpos contra TIH que ativam plaquetas dependentes de heparina. Apenas a presença de anticorpos de TIH, sem manifestações clínicas, não é suficiente para um diagnóstico de TIH.

Quadro clínico

O primeiro passo é determinar a probabilidade de um paciente apresentar TIH com base em critérios clínicos. Isso inclui uma revisão cuidadosa da história de exposição a heparina do paciente (ou seja, heparina não fracionada, HBPM ou fondaparinux). O risco de TIH, de acordo com o tipo de heparina, ordenado do maior para o menor, é o seguinte: heparina não fracionada >HBPM >fondaparinux. Apesar de sua semelhança estrutural com a heparina, o fondaparinux, um anticoagulante pentassacarídeo, geralmente não promove a ligação do anticorpo ao fator plaquetário 4 (FP4) por causa da reatividade cruzada ausente/fraca. Portanto, ele apresenta um risco muito baixo de indução de TIH. Apesar de relatos raros de TIH induzida por fondaparinux, ele foi usado com sucesso para tratar TIH em uma série de casos, e é considerado um anticoagulante diferente da heparina.[2]

A ausência de condições ou medicamentos que causam trombocitopenia aumenta a probabilidade de TIH. Uma história de cirurgia (especialmente ortopédica ou cardiovascular) ou trauma recente aumenta a probabilidade de TIH em pacientes expostos à heparina. Pacientes com história de TIH que são expostos novamente à heparina por pelo menos 4 dias correm risco de recorrência.

Características consistentes com um evento tromboembólico venoso ou arterial recente (por exemplo, trombose venosa profunda [TVP], embolia pulmonar [EP], acidente vascular cerebral [AVC], infarto do miocárdio [IAM]) são comuns. Elas incluem: edema unilateral de membros inferiores de início recente, sensibilidade ou descoloração (TVP); dor torácica, taquipneia, hipotensão ou taquicardia (EP ou IAM); déficits neurológicos focais (AVC).

Febre, calafrios, taquicardia, hipertensão, dispneia ou parada cardiopulmonar podem ocorrer até 30 minutos após uma dose de heparina, e geralmente são acompanhados por uma queda abrupta na contagem plaquetária.

Necrose pode ser observada no exame físico nos locais de injeção da heparina. Sangramento em pacientes com TIH é raro e pode haver sinais mínimos ou nenhum sinal de sangramento (por exemplo, petéquias, equimoses). Pacientes com necrose hemorrágica adrenal podem apresentar dor abdominal, hipotensão refratária e crise addisoniana. Pacientes com trombose venosa cerebral podem apresentar cefaleia, náuseas, vômitos e/ou déficits neurológicos. Raramente, pacientes com TVP provocada por TIH apresentam gangrena venosa de membros (como consequência do tratamento inapropriado com um antagonista da vitamina K).[6]

[Fig-1]

Ferramentas de predição clínica

Uma série de ferramentas de predição clínica foi desenvolvida para ajudar médicos a determinar a probabilidade clínica de TIH (por exemplo, Escala de Probabilidade de Warkentin [4Ts], HIT expert probability [HEP] score).

Embora as regras de predição clínica tenham detalhes específicos diferentes, todas se concentram em várias características principais:

- Magnitude da queda da contagem plaquetária
- Momento da queda da contagem plaquetária (ou outro evento relacionado à TIH) em relação ao início da administração de heparina
- Presença ou ausência de explicações alternativas para a trombocitopenia.

O escore de 4Ts é comumente utilizado, pois é a ferramenta mais avaliada até o momento:[30] [31]

- Uma pontuação 0-2 é atribuída a 4 categorias: magnitude da Trombocitopenia, momento de início da queda de plaquetas (ou outras sequelas de TIH), trombose e outra explicação para a queda das plaquetas.
- Um escore baixo (0-3) indica <1% de probabilidade de TIH, escore intermediário (4-5) indica cerca de 10% de probabilidade de TIH, e um escore alto (6-8) indica cerca de 50% de probabilidade de TIH.[32]
- Um exemplo de um escore alto clássico seria um paciente que apresenta uma queda de 50% na contagem plaquetária com um nadir $\geq 20 \times 10^9/L$ ($>20 \times 10^3/\text{microlitro}$) entre os dias 5 e 10 de exposição à heparina, e descobre-se uma nova trombose sem nenhuma explicação alternativa para a queda na contagem plaquetária.

Escore HEP:[33]

- Uma pontuação de -3 a +3 é atribuída a 8 categorias: magnitude de queda na contagem plaquetária, momento da queda na contagem plaquetária, contagem plaquetária de nadir, trombose, necrose de pele, reação sistêmica aguda, sangramento, outras causas de trombocitopenia.

Confirmação laboratorial de TIH

Um hemograma completo deve ser solicitado a todos os pacientes com suspeita de TIH e tipicamente mostra uma contagem plaquetária em queda. O momento da queda na contagem plaquetária (a partir do primeiro dia de exposição à heparina [dia 0]) é fundamental. O exemplo clássico seria um paciente que apresenta uma queda de 50% na contagem plaquetária com um nadir $\geq 20 \times 10^9/L$ ($>20 \times 10^3/\text{microlitro}$) entre os dias 5 e 10 de exposição à heparina. A contagem plaquetária não deve cair abaixo de $150 \times 10^9/L$ ($150 \times 10^3/\text{microlitro}$) para que trombocitopenia induzida por heparina (TIH) seja considerada (por exemplo, redução de 50% ou mais em relação ao valor inicial durante o intervalo de tempo correto ainda é suspeita de TIH, mesmo se o nadir de plaquetas absoluto for $>150 \times 10^9/L$ [$>150 \times 10^3/\text{microlitro}$]).

Não é incomum que a contagem plaquetária inicialmente caia após uma cirurgia e, em seguida, suba para um nível acima da contagem no pré-operatório (trombocitose de efeito rebote). Nesses casos, a contagem plaquetária de efeito rebote no pós-operatório deve ser considerada como a nova contagem inicial nesses pacientes ao se determinar a probabilidade clínica de TIH. Trombocitopenia, no contexto de pancitopenia, reduz a probabilidade de TIH.

Estudos de coagulação (ou seja, razão normalizada internacional [INR], tempo de tromboplastina parcial ativada [TTPa]) devem ser solicitados a pacientes com suspeita de TIH para descartar coagulopatia. A TIH pode induzir coagulação intravascular disseminada em 10% a 20% dos pacientes com TIH; portanto, coagulopatia e níveis baixos de fibrinogênio não descartam TIH se o quadro clínico for compatível.[34]

Pacientes com uma suspeita clínica pelo menos intermediária de TIH (ou seja, escore de 4Ts ≥ 4) devem ser submetidos a testes para detecção de anticorpos de TIH. Um baixo escore de 4Ts (ou seja, ≤ 3) isolado tem um alto valor preditivo negativo, sugerindo que os exames laboratoriais para a detecção de anticorpos de TIH podem não ser necessários nesse grupo de pacientes;[32] porém, se houver incertezas sobre o escore (por exemplo, contagens plaquetárias múltiplas ausentes, história incerta de exposição recente a heparina, possíveis causas concomitantes de trombocitopenia), deve-se considerar o teste para a detecção de TIH.[35]

Uma ampla variedade de ensaios laboratoriais é utilizada para confirmar a presença de anticorpos de TIH. Estes ensaios geralmente se enquadram em uma de duas categorias:

- Ensaios de antígeno (por exemplo, anti-FP4/ELISA [ensaio de imunoadsorção enzimática] H, H/FP4-PaGIA) estão disponíveis na maioria dos centros clínicos, mas eles têm uma taxa elevada de falso-positivos, dependendo da população de pacientes. Ensaios de antígeno são altamente sensíveis (>99%) e ficam prontos rapidamente. Os falso-positivos resultam da detecção de todos os tipos de anticorpos de TIH, independentemente da sua capacidade de ativar plaquetas.[36] Por exemplo, até 50% dos pacientes de cirurgia cardiovascular desenvolvem anticorpos de TIH, mas apenas 2% desses pacientes desenvolverão TIH.[8] Os ensaios ELISA que detectam apenas anticorpos IgG (imunoglobulina G) são mais específicos para TIH e, quanto maior o título do ensaio de antígeno, maior a probabilidade do paciente ter anticorpos ativadores de plaquetas (ou seja, maior a probabilidade do paciente ter TIH ou especificidade melhorada).[30] Imunoensaios rápidos que podem fornecer resultados em menos de 30 minutos estão se tornando mais amplamente disponíveis e parecem ter propriedades diagnósticas semelhantes aos ensaios ELISA.[35] [37]
- Ensaios funcionais (por exemplo, teste de libertação de serotonina, ativação de plaquetas induzida por heparina) são limitados a um pequeno número de centros clínicos, mas têm maior especificidade que ensaios de antígeno. Esses ensaios têm alta sensibilidade (>95%) e especificidade (>95%) para TIH; portanto, no contexto de um quadro clínico compatível, um resultado positivo confirma TIH e um resultado negativo descarta TIH.[7] [38]

Em um paciente com uma alta suspeita clínica de TIH (ou seja, escore de 4Ts de 6-8):[39]

- Um ensaio de antígeno positivo (alto título: por exemplo, IgG anti-FP4/ELISA H ≥ 1.50 de densidade óptica [DO]): TIH é confirmada
- Um ensaio de antígeno positivo (título baixo a moderado: por exemplo, IgG anti-FP4/ELISA H 0.60-1.49 de DO): deve-se considerar a confirmação com um ensaio funcional.
- Um ensaio de antígeno negativo (por exemplo, IgG anti-FP4/ELISA H < 0.60): TIH é descartada, embora alguns especialistas ainda recomendem a confirmação com um ensaio funcional com essa combinação.

Em um paciente com uma suspeita clínica intermediária de TIH (ou seja, escore de 4Ts de 4-5):

- Um ensaio de antígeno positivo (alto título: por exemplo, IgG anti-FP4/ELISA H ≥ 2.00 de DO): TIH é confirmada
- Um ensaio de antígeno positivo (título baixo a moderado: por exemplo, IgG anti-FP4/ELISA H 0.60-1.99 de DO): deve-se considerar a confirmação com um ensaio funcional.
- Um ensaio de antígeno negativo (por exemplo, IgG anti-FP4/ELISA H < 0.60 de DO): TIH é descartada.

Em um paciente com baixa suspeita clínica de TIH (ou seja, escore de 4Ts de 0-3):

- Um ensaio de antígeno negativo (por exemplo, IgG anti-FP4/ELISA H < 0.60 de DO) ou ensaio de antígeno positivo (título baixo a moderado: por exemplo, IgG anti-FP4/ELISA H 0.60-1.49 de DO): TIH é descartada
- Um ensaio de antígeno positivo (alto título: por exemplo, IgG anti-FP4/ELISA H ≥ 1.50 de DO): deve-se considerar a confirmação com um ensaio funcional.

Em pacientes com resultados indeterminados no ensaio laboratorial apesar da repetição do teste, recomenda-se a utilização de um exame laboratorial adicional, preferencialmente de uma categoria diferente de ensaios (por exemplo, se o primeiro exame foi um ensaio de antígeno, um ensaio funcional seria um teste de confirmação apropriado). No entanto, como muitos centros não têm acesso a ensaios

funcionais, o diagnóstico muitas vezes é baseado em uma combinação do quadro clínico com o escore de 4Ts combinado com um ensaio do antígeno.

Suspeita clínica de TIH	Resultado do ensaio de antígeno	Diagnóstico de TIH
alta (4Ts = 6-8)	positivo/título alto	confirmado
	positivo/título baixo a moderado	considerar o ensaio funcional
	negativo	descartado, mas considerar o ensaio funcional para confirmação
intermediária (4Ts = 4-5)	positivo/título alto	confirmado
	positivo/título baixo a moderado	considerar o ensaio funcional
	negativo	descartado
baixa (4Ts = 0-3)	positivo/título alto	considerar o ensaio funcional
	positivo/título baixo a moderado	descartado
	negativo	descartado

Combinação de quadro clínico e evidência laboratorial de anticorpos de trombocitopenia induzida por heparina (TIH)

Criada pelo BMJ Evidence Centre com base nas informações de: Raschke RA, Gallo T, Curry SC, et al. Clinical effectiveness of a Bayesian algorithm for the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. J Thromb Haemost. 2017 Aug;15(8):1640-5.

Exames por imagem

Uma ultrassonografia Doppler venosa deve ser solicitada em pacientes com suspeita de TVP. Nova TVP (segmento venoso não comprimível) ou extensão de uma TVP recente (segmento venoso não comprimível previamente comprimível de modo total) aumenta a probabilidade de TIH.

Outros testes podem ser adequados, dependendo do local da suspeita de trombose. Por exemplo, uma angiografia pulmonar por tomografia computadorizada (APTC) ou cintilografia de ventilação/perfusão (cintilografia V/Q) deve ser realizada em pacientes com suspeita de embolia pulmonar e uma venografia por tomografia computadorizada cerebral ou venografia por ressonância magnética do crânio em pacientes com suspeita de trombose venosa cerebral.

Trombose foi relatada em 50% dos pacientes com TIH não tratada.[40] No contexto de TIH confirmada, a presença de uma TVP pode prolongar a duração do tratamento.

Fatores de risco

Fortes

exposição recente à heparina (nos últimos 100 dias)

- O risco de TIH, de acordo com o tipo de heparina, ordenado do maior para o menor, é o seguinte: heparina não fracionada > heparina de baixo peso molecular (HBPM) > fondaparinux. Há um consenso de que diferenças no comprimento da cadeia do polissacarídeo e o grau de sulfatação dos medicamentos explicam essa classificação.[28] [29] O fondaparinux, que tem um terço do

comprimento da heparina, ainda estimula a formação de anticorpos anti-heparina/fator plaquetário 4 (FP4) contra TIH, mas raramente desencadeia a ativação plaquetária necessária para produzir as manifestações clínicas da TIH.[2]

- A TIH tipicamente se desenvolve 5 a 10 dias após a exposição à heparina (intervalo de 4-15 dias). É importante estar ciente de que, mesmo que a formação de anticorpos de TIH ocorra durante o período de janela típico de 5 a 10 dias, a trombocitopenia pode ocorrer mais tarde (mesmo após a descontinuação da heparina).

cirurgia ortopédica ou cardiovascular recente

- O maior risco de TIH ocorre em pacientes cirúrgicos, especialmente pacientes de cirurgia ortopédica e cardiovascular (1% a 5%), e o menor ocorre em pacientes obstétricas (<0.1%). Pacientes clínicos, oncológicos e de cuidados intensivos têm uma frequência de TIH intermediária entre esses dois grupos.[7] [8] [9] [10] [11]
- A ligação principal entre a população de pacientes e o risco de TIH é o nível circulante de FP4. Os níveis mais elevados de FP4 produzidos por trauma cirúrgico e não cirúrgico favorecem as concentrações estequiométricas de FP4 e heparina necessárias para formar o antígeno reconhecido pelos anticorpos de TIH.[18]

Fracos

sexo feminino

- Mulheres têm cerca de duas vezes mais probabilidade que homens de desenvolver TIH.[13] Por razões que não são claras, a diferença de acordo com o sexo é menos evidente quando HBPM é a causa da TIH.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem exposição recente à heparina (nos últimos 100 dias) e cirurgia ortopédica ou cardiovascular recente.

história de exposição recente à heparina (comum)

- Heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou fondaparinux recebidos nos últimos 5 a 10 dias (intervalo de 4-5 dias) ou nos últimos 100 dias.
- O risco de TIH, de acordo com o tipo de heparina, ordenado do maior para o menor, é o seguinte: heparina não fracionada >HBPM >fondaparinux.

história de TIH (comum)

- Pacientes com história de TIH remota que são expostos novamente à heparina não fracionada ou HBPM por pelo menos 4 dias têm risco de recorrência.

ausência de condições e medicamentos que causam trombocitopenia (comum)

- Isso aumenta a probabilidade de TIH (por exemplo, sepse; ausência de medicamentos como vancomicina, carbamazepina, medicamentos com sulfas, agentes antineoplásicos, antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa, quinina/quinidina).

história de cirurgia ou trauma recente (comum)

- Cirurgia/trauma libera o fator plaquetário 4 (FP4), que aumenta a probabilidade de TIH em pacientes expostos à heparina.
- O momento da queda de plaquetas em relação à cirurgia/trauma é importante porque esses eventos também são causas alternativas de trombocitopenia/trombose.
- O maior risco de TIH ocorre em pacientes cirúrgicos, especialmente pacientes de cirurgia ortopédica e cardiovascular (1% a 5%), e o menor ocorre em pacientes obstétricas (<0.1%). Pacientes clínicos, oncológicos e de cuidados intensivos têm uma frequência de TIH intermediária entre esses dois grupos.[\[7\]](#) [\[8\]](#) [\[9\]](#) [\[10\]](#) [\[11\]](#)

características consistentes com evento tromboembólico venoso ou arterial recente (por exemplo, embolia pulmonar [EP], trombose venosa profunda [TVP], acidente vascular cerebral [AVC], infarto do miocárdio [IAM]) (comum)

- Novo edema de membros inferiores unilateral e/ou sensibilidade e/ou descoloração são sugestivos de TVP.
- Dor torácica, taquipneia, hipotensão e taquicardia são características de EP e IAM.
- Novos déficits neurológicos focais são sugestivos de AVC.
- Trombose precede a trombocitopenia em aproximadamente 25% dos pacientes com TIH.[\[40\]](#)
- A proporção de eventos trombóticos venosos para arteriais em TIH é 2.4 para 4.1.[\[40\]](#)
- Pacientes com trombose venosa cerebral podem apresentar cefaleia, náuseas, vômitos e/ou déficits neurológicos.

necrose nos locais de injeção da heparina (incomum)

- Pode ocorrer sem trombocitopenia.

Outros fatores de diagnóstico

ausência de sangramento (comum)

- Petéquias/equimoses mínimas ou ausentes ou outros sinais de sangramento.
- Apesar da ocorrência ocasional de trombocitopenia profunda, sangramento em pacientes com TIH é raro.

sinais de necrose hemorrágica adrenal (incomum)

- Ocorrem em 3% a 5% dos pacientes com TIH.[\[41\]](#)
- Podem se apresentar com dor abdominal, hipotensão refratária e crise addisoniana.

reação sistêmica aguda (incomum)

- Febre, calafrios, taquicardia, hipertensão, dispneia ou parada cardiopulmonar até 30 minutos após uma dose de heparina ou HBPM.
- Geralmente acompanhada por uma queda abrupta na contagem plaquetária.

sinais de gangrena venosa de membros (incomum)

- Raramente, pacientes com trombose venosa profunda provocada por TIH apresentam gangrena venosa de membros (como consequência do tratamento inapropriado com um antagonista da vitamina K).^[6]

[Fig-1]

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> • O momento da queda na contagem plaquetária (a partir do primeiro dia de exposição à heparina [dia 0]) é fundamental. O exemplo clássico seria um paciente que apresenta uma queda de 50% na contagem plaquetária com um nadir $\geq 20 \times 10^9/L$ ($>20 \times 10^3/\text{microlitro}$) entre os dias 5 e 10 de exposição à heparina. • A contagem plaquetária não deve cair abaixo de $150 \times 10^9/L$ ($150 \times 10^3/\text{microlitro}$) para que trombocitopenia induzida por heparina (TIH) seja considerada (por exemplo, redução de 50% ou mais em relação ao valor inicial durante o intervalo de tempo correto ainda é suspeita de TIH, mesmo se o nadir de plaquetas absoluto for $>150 \times 10^9/L$ [$>150 \times 10^3/\text{microlitro}$]). • Não é incomum que a contagem plaquetária inicialmente caia após uma cirurgia e, em seguida, suba para um nível acima da contagem no pré-operatório (trombocitose de efeito rebote). Nesses casos, a contagem plaquetária de efeito rebote no pós-operatório deve ser considerada como a nova contagem inicial nesses pacientes ao se determinar a probabilidade clínica de TIH. Trombocitopenia, no contexto de pancitopenia, reduz a probabilidade de TIH. 	queda da contagem plaquetária

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
Escala de Probabilidade de Warkentin (4Ts) <ul style="list-style-type: none"> • Uma série de ferramentas de predição clínica foi desenvolvida para ajudar médicos a determinarem a probabilidade clínica de TIH. O escore de 4Ts é comumente utilizado, pois é a ferramenta mais avaliada até o momento.^{[30] [31]} • Uma pontuação 0-2 é atribuída a 4 categorias: magnitude da Trombocitopenia, momento de início da queda de plaquetas (ou outras sequelas de TIH), trombose e outra explicação para a queda das plaquetas. • Um escore baixo (0-3) indica <1% de probabilidade de TIH, escore intermediário (4-5) indica cerca de 10% de probabilidade de TIH, e um escore alto (6-8) indica cerca de 50% de probabilidade de TIH.^[32] • O HIT expert probability (HEP) score é uma escala alternativa.^[33] 	escore de 6-8 indica alta suspeita clínica de TIH; escore de 4-5 indica suspeita clínica intermediária de TIH; escore de 0-3 indica baixa suspeita clínica de TIH

Exame

Resultado

ensaio de antígeno de TIH

- Ensaios de antígeno (por exemplo, fator antiplaquetário 4 [FP4]/ELISA [ensaio de imunoadsorção enzimática] H, H/FP4-PaGIA) estão disponíveis na maioria dos centros clínicos, mas têm uma taxa de falso-positivos alta. Testes ELISA que detectam somente anticorpos IgG (imunoglobulina G) têm maior especificidade em comparação com testes ELISA que detectam todos os tipos de anticorpos. Ensaios funcionais (por exemplo, teste de libertação de serotonina, ativação de plaquetas induzida por heparina) são limitados a um pequeno número de centros clínicos, mas têm maior especificidade que ensaios de antígeno.[7] [38]
- Em um paciente com uma alta suspeita clínica de TIH (ou seja, escore de 4Ts de 6-8): TIH será confirmada se o ensaio do antígeno for positivo com um alto título (por exemplo, IgG anti-FP4/ELISA H ≥ 1.50 de densidade óptica [DO]), e será descartada se o ensaio do antígeno for negativo (por exemplo, IgG anti-FP4/ELISA H < 0.60 de DO). Em pacientes com um ensaio de antígeno positivo com um título baixo a moderado (por exemplo, IgG anti-FP4/ELISA H 0.60-1.49 de DO), deve-se considerar a confirmação com um ensaio funcional.[39]
- Em um paciente com uma suspeita clínica intermediária de TIH (ou seja, escore de 4Ts de 4-5): TIH será confirmada se o ensaio do antígeno for positivo com um alto título (por exemplo, IgG anti-FP4/ELISA H ≥ 2.00 de DO), e será descartada se o ensaio do antígeno for negativo (por exemplo, IgG anti-FP4/ELISA H < 0.60 de DO). Em pacientes com um ensaio de antígeno positivo com um título baixo a moderado (por exemplo, IgG anti-FP4/ELISA H 0.60-1.99 de DO), deve-se considerar a confirmação com um ensaio funcional.[39]
- Em um paciente com baixa suspeita clínica de TIH (ou seja, escore de 4Ts de 0-3): TIH será descartada se o ensaio de antígeno for negativo (por exemplo, IgG anti-FP4/ELISA H < 0.60 de DO) ou se o ensaio de antígeno for positivo com título baixo a moderado (por exemplo, IgG anti-FP4/ELISA H 0.60-1.49 de DO). Em pacientes com um ensaio de antígeno positivo com alto título (por exemplo, IgG anti-FP4/ELISA H ≥ 1.50 de DO), deve-se considerar a confirmação com um ensaio funcional.[39]
- Pacientes com uma suspeita clínica de TIH pelo menos intermediária (ou seja, escore de 4Ts ≥ 4) devem ser submetidos a testes. Um baixo escore de 4Ts (ou seja, ≤ 3) isolado tem um alto valor preditivo negativo, sugerindo que os exames laboratoriais para a detecção de anticorpos de TIH podem não ser necessários nesse grupo de pacientes;[32] porém, se houver incertezas sobre o escore (por exemplo, contagens plaquetárias múltiplas ausentes, história incerta de exposição recente a heparina, possíveis causas concomitantes de trombocitopenia), deve-se considerar o teste para a detecção de TIH.[35]
- Como muitos centros não têm acesso a ensaios funcionais, o diagnóstico muitas vezes é baseado em uma combinação do quadro clínico com o escore de 4Ts combinado com um ensaio do antígeno.

positivo para anticorpos de TIH (com valor de alto título)

Suspeita clínica de TIH	Resultado do ensaio de antígeno	Diagnóstico de TIH
alta (4Ts = 6-8)	positivo/título alto	confirmado
	positivo/título baixo a moderado	considerar o ensaio funcional
	negativo	descartado, mas considerar o ensaio funcional para confirmação
intermediária (4Ts = 4-5)	positivo/título alto	confirmado
	positivo/título baixo a moderado	considerar o ensaio funcional
	negativo	descartado
baixa (4Ts = 0-3)	positivo/título alto	considerar o ensaio funcional
	positivo/título baixo a moderado	descartado
	negativo	descartado

Exame	Resultado
exames de coagulação <ul style="list-style-type: none"> • INR (razão normalizada internacional) e TTPa (tempo de tromboplastina parcial ativada) devem ser solicitados em pacientes com suspeita de TIH para descartar coagulopatia. • A TIH pode induzir coagulação intravascular disseminada em 10% a 20% dos casos; portanto, coagulopatia e níveis baixos de fibrinogênio não descartam TIH se o quadro clínico for compatível.[34] 	pode ser normal ou anormal
ultrassonografia Doppler venosa <ul style="list-style-type: none"> • Deve ser solicitado em todos os pacientes com suspeita de trombose venosa profunda (TVP). • Nova TVP (segmento venoso não comprimível) ou extensão de uma TVP recente (segmento venoso não comprimível previamente comprimível de modo total) aumenta a probabilidade de TIH. • Trombose foi relatada em 50% dos pacientes com TIH não tratada.[42] • No contexto de TIH confirmada, a presença de uma TVP pode prolongar a duração do tratamento. • Outros testes podem ser adequados, dependendo da trombose. 	incapacidade de comprimir totalmente o lúmen da veia usando o transdutor da ultrassonografia
angiografia pulmonar por tomografia computadorizada (APTC) <ul style="list-style-type: none"> • Deve ser realizada em pacientes com suspeita de embolia pulmonar. 	falha de enchimento intraluminal observada em pelo menos 2 incidências
cintilografia de ventilação/perfusão (cintilografia V/Q) <ul style="list-style-type: none"> • Deve ser realizada em pacientes com suspeita de embolia pulmonar. 	vários defeitos em segmentos observados com ventilação normal (alta probabilidade)
angiotomografia venosa cerebral <ul style="list-style-type: none"> • Deve ser realizada em pacientes com suspeita de trombose venosa cerebral. 	falha de enchimento intraluminal observada em pelo menos 2 incidências
venografia por ressonância magnética (crânio) <ul style="list-style-type: none"> • Deve ser realizada em pacientes com suspeita de trombose venosa cerebral. 	defeito de fluxo e/ou sinal intenso nas veias cerebrais ou seios durais

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Estado pós-operatório	<ul style="list-style-type: none"> Não é incomum que a contagem plaquetária inicialmente caia após uma cirurgia e, em seguida, suba para um nível acima da contagem no pré-operatório (trombocitose de efeito rebote). A contagem plaquetária de efeito rebote no pós-operatório deve ser considerada a nova contagem inicial nesses pacientes ao determinar a probabilidade clínica de trombocitopenia induzida por heparina (TIH). Isso é particularmente importante em pacientes submetidos à cirurgia cardiovascular que geralmente formam anticorpos de TIH (decorrente da exposição a altas doses de heparina), mas raramente desenvolvem evidência clínica de TIH. 	<ul style="list-style-type: none"> A trombocitopenia decorrente de cirurgia geralmente ocorre nas primeiras 24-48 horas, com recuperação espontânea. Uma trombocitopenia que começa >4 dias após cirurgia ou tem duração >4 dias após a cirurgia deve levantar suspeita de TIH.
Púrpura trombocitopênica trombótica	<ul style="list-style-type: none"> Novas anormalidades neurológicas graves, com ou sem febre e sinais de anemia. 	<ul style="list-style-type: none"> Ensaio para TIH negativo para anticorpos de TIH. Anemia hemolítica microangiopática com esquistócitos no exame de esfregaço de sangue periférico. Parâmetros de coagulação normais.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Púrpura trombocitopênica induzida por medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> • É necessária uma história médica completa para identificar possíveis medicamentos (por exemplo, vancomicina, carbamazepina, medicamentos com sulfá, agentes antineoplásicos, antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa, quinina/quinidina). • O nadir de plaquetas pode ser $<20 \times 10^9/L$ ($<20 \times 10^3/\text{microlitro}$). Isso é raro na TIH. • Petéquias podem estar presentes. 	<ul style="list-style-type: none"> • Não há exames de diferenciação.
Sepse/infecção grave	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes sépticos tendem a ter hipotensão, febre e outros sinais de disfunção de órgãos. • Evidências de coagulopatia intravascular disseminada (CIVD) também podem estar presentes em pacientes com TIH grave. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ensaio para TIH negativo para anticorpos de TIH. • Hemoculturas positivas.

Critérios de diagnóstico

Escala de Probabilidade de Warkentin (4Ts)

A escala de probabilidade de Warkentin para trombocitopenia induzida por heparina (TIH) pode ser usada para estimar a probabilidade de um paciente ter TIH. Pontos são fornecidos (0, 1 ou 2) para cada uma das 4 categorias (escore máximo possível = 8).^{[30] [31]}

Trombocitopenia

- 2 pontos se houver diminuição $>50\%$ na contagem plaquetária em um nadir de contagem plaquetária $\geq 20 \times 10^9/L$ ($\geq 20 \times 10^3/\text{microlitro}$)
- 1 ponto se houver diminuição de 30% a 50% na contagem plaquetária, ou se o nadir for de $10-19 \times 10^9/L$ ($10-19 \times 10^3/\text{microlitro}$)
- 0 ponto se houver diminuição $<30\%$ na contagem plaquetária, ou se o nadir for $<10 \times 10^9/L$ ($<10 \times 10^3/\text{microlitro}$).

Tempo* do início da diminuição de plaquetas (ou outras sequelas de TIH)

- 2 pontos se o início for 5 a 10 dias após o início da heparina, ou <1 dia se heparina foi usada recentemente (nos últimos 30 dias)

- 1 ponto se o início for >10 dias após iniciar a heparina ou se o tempo não estiver claro; ou se <1 dia após iniciar a heparina com uso recente de heparina (nos últimos 31-100 dias)
- 0 pontos se o início for até 4 dias da primeira exposição à heparina (sem heparina recente).

Trombose ou outras sequelas

- 2 pontos se uma nova trombose ou necrose cutânea por heparina for comprovada, ou se houver reação sistêmica aguda após o uso de heparina não fracionada intravenosa em bolus
- 1 ponto se houver trombose progressiva ou recorrente, ou lesões cutâneas eritematosas, ou suspeita de trombose (não comprovada)
- 0 ponto se não houver trombose ou outro achado.

Outra(s) causa(s) de plaquetopenia

- 2 pontos se não houver evidências
- 1 ponto se houver outra causa possível
- 0 pontos se houver outra causa definida

Escore de probabilidade pré-teste

- Alto = 6-8 pontos
- Intermediário = 4-5 pontos
- Baixo = 0-3 pontos.

*O primeiro dia de exposição imunizadora de heparina é considerado dia 0. Também é digno de nota que, se o paciente for submetido a cirurgia, o dia em que a heparina é reiniciada após o procedimento passa a ser considerado dia 0 de exposição à heparina, mesmo que o paciente tenha recebido heparina no pré-operatório. Cirurgia é um fator de risco forte para imunização de TIH e pode, portanto, potencialmente redefinir o relógio para desenvolvimento de TIH. Da mesma forma, se a heparina for administrada no intraoperatório, a data da cirurgia se torna dia 0.

Um escore baixo (0-3) indica <1% de probabilidade de TIH; escore intermediário (4-5), indica cerca de 10% de probabilidade de TIH e um escore alto (6-8) indica cerca de 50% de probabilidade de TIH.[32]

Um exemplo de um escore alto clássico seria um paciente que apresenta uma queda de 50% na contagem plaquetária com um nadir $\geq 20 \times 10^9/L$ ($>20 \times 10^3/\text{microlitro}$) entre os dias 5 e 10 de exposição à heparina, e descobre-se uma nova trombose sem nenhuma explicação alternativa para a queda na contagem plaquetária.

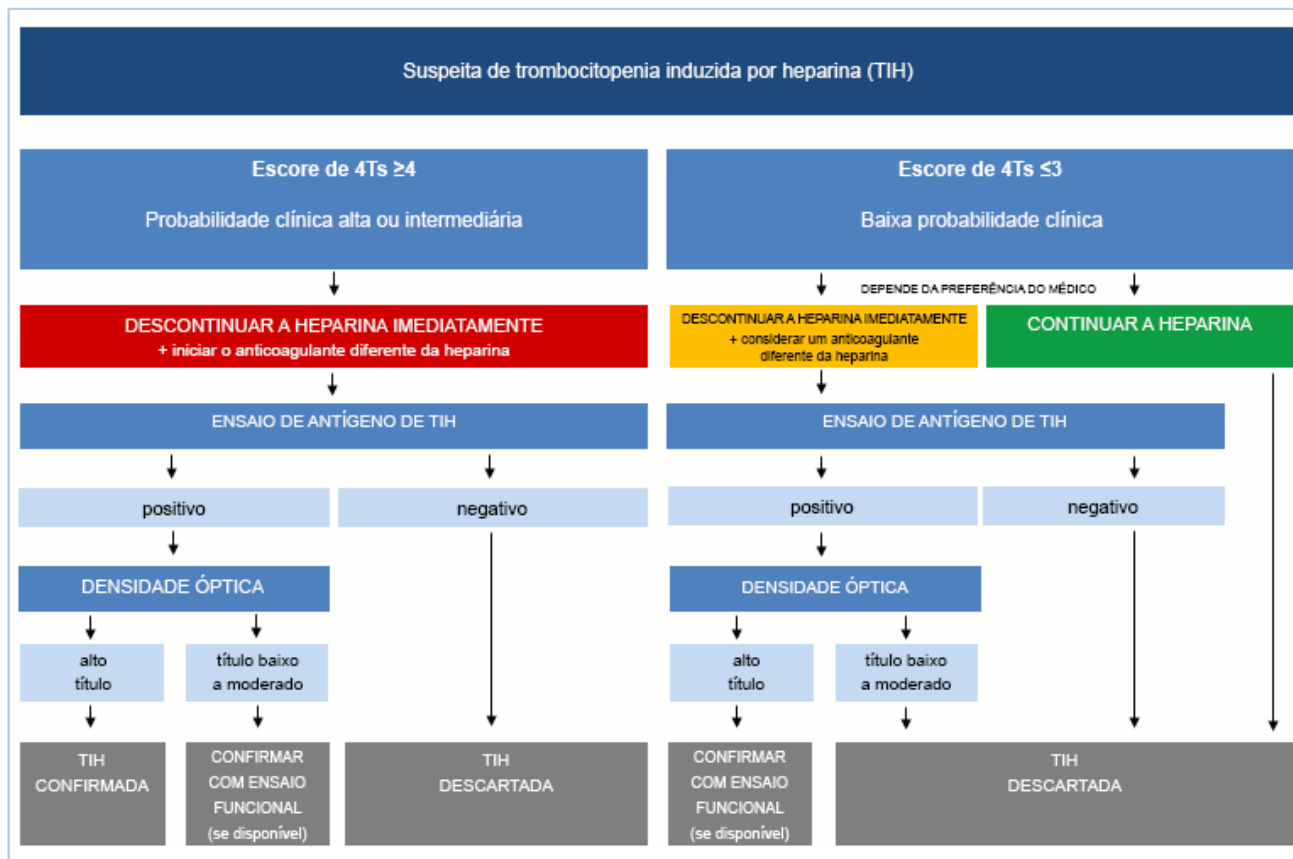
O escore de 4Ts é comumente utilizado, pois é a ferramenta mais avaliada até o momento.[30] [31]

HIT expert probability (HEP) score[33]

Uma pontuação de -3 a +3 é atribuída a 8 categorias: magnitude de queda na contagem plaquetária, momento da queda na contagem plaquetária, contagem plaquetária de nadir, trombose, necrose de pele, reação sistêmica aguda, sangramento, outras causas de trombocitopenia.

Abordagem passo a passo do tratamento

As opções de tratamento são baseadas no escore da Escala de Probabilidade de Warkentin (4Ts) do paciente. Se a suspeita clínica de trombocitopenia induzida por heparina (TIH) for pelo menos moderada (ou seja, escore de 4Ts ≥ 4), todas as fontes de heparina devem ser descontinuadas imediatamente e um anticoagulante não heparínico deve ser considerado. Para pacientes com um escore de 4Ts ≤ 3 , as opções de tratamento dependerão da preferência do médico.



Algoritmo de diagnóstico para trombocitopenia induzida por heparina

Criação do BMJ Evidence Centre

TIH confirmada ou suspeita com escore de 4Ts ≥ 4

Se a suspeita clínica de TIH for pelo menos moderada (ou seja, escore de 4Ts ≥ 4), todas as fontes de heparina (inclusive heparina de baixo peso molecular [HBPM]) deverão ser descontinuadas imediatamente (por exemplo, heparina usada na limpeza de acessos) e uma amostra de sangue deverá ser enviada para exame com um ensaio para TIH.

Como alguns médicos não sabem que a HBPM é contraindicada em pacientes com suspeita ou TIH confirmada, é importante reiterar que a HBPM não deve ser continuada ou iniciada nesses pacientes.

Se um antagonista da vitamina K (por exemplo, varfarina) tiver sido iniciado, vitamina K deve ser administrada por via oral ou intravenosa. Antagonistas da vitamina K isolados não impedem o desenvolvimento de trombose associada à TIH e aumentam o risco de gangrena venosa se usados sem sobreposição com outros anticoagulantes não heparínicos em pacientes com TIH confirmada que não alcançaram a recuperação plaquetária.

Para reduzir o risco elevado de trombose provocada por TIH, deve-se considerar o início imediato do tratamento com um anticoagulante não heparínico em doses terapêuticas antes do resultado do ensaio de TIH estar disponível (mesmo que o paciente não tenha trombose no momento).

As opções de anticoagulantes não heparínicos incluem argatrobana, fondaparinux, bivalirudina e danaparoide. Existem evidências sugerindo que os anticoagulantes orais de ação direta podem ser seguros e eficazes para o tratamento da TIH.[44] [45] [46] A maioria dos relatórios publicados foi para a rivaroxabana.[47] [44] Fondaparinux e rivaroxabana podem não ser indicados para o tratamento da TIH em alguns países.

Embora existam alguns relatos de casos de TIH induzida por fondaparinux na literatura, esse agente também foi usado com sucesso no tratamento de TIH em séries de casos,[2] e pode ser usado em pacientes que nunca tiveram TIH associada ao fondaparinux. É classificado como um anticoagulante não heparínico, embora tenha semelhanças estruturais com heparina.

A escolha do anticoagulante depende de fatores clínicos, como a necessidade de cirurgia cardíaca ou intervenção coronária percutânea (ICP), a presença de insuficiência renal e gravidez. Também pode depender de outros fatores, como custo, disponibilidade e capacidade de monitorar o efeito anticoagulante.

Cirurgia cardíaca ou ICP:

- Em pacientes que requerem cirurgia cardíaca não urgente, tratamento com argatrobana, danaparoide, fondaparinux ou rivaroxabana deve ser iniciado com adiamento da cirurgia até que o ensaio de anticorpo de TIH seja negativo (ou seja, cerca de 60-100 dias, dependendo do tipo de ensaio para TIH utilizado). Heparina pode ser usada durante cirurgia cardíaca em pacientes com história pregressa de TIH se anticorpos de TIH forem negativos, mas a exposição à heparina deve ser limitada ao procedimento, com uso de anticoagulantes não heparínicos no período perioperatório.
- Naqueles que requerem cirurgia cardíaca urgente, a bivalirudina é indicada. O uso geralmente é limitado ao procedimento, com outras alternativas diferentes de heparina usadas no período perioperatório.
- Pacientes que requerem ICP devem ser tratados com bivalirudina[48] ou, alternativamente, argatrobana como uma opção de segunda linha.[49]

Comprometimento renal:

- Argatrobana é o anticoagulante não heparínico de preferência em pacientes com insuficiência renal.
- Em pacientes que requerem terapia renal substitutiva, utiliza-se argatrobana ou danaparoide. Se as plaquetas forem normalizadas, pode-se utilizar hemodiálise com anticoagulação regional com citrato ou irrigações de soro fisiológico em vez de anticoagulantes não heparínicos.

Gestantes ou lactantes:

- Nenhum dos anticoagulantes não heparínicos está aprovado para uso em gestantes ou lactantes.
- Danaparoide ou fondaparinux por vezes são utilizados nessas pacientes; no entanto, há poucos dados disponíveis para dar suporte a essa prática.[43]

TIH suspeita com escore de 4Ts ≤ 3

Se não houver incertezas sobre o escore, a heparina (inclusive HBPM) pode ser continuada se necessário. Se houver incertezas sobre o escore (por exemplo, contagens plaquetárias múltiplas ausentes, história incerta de exposição recente a heparina, possíveis causas concomitantes de trombocitopenia), deve-se considerar o teste para a detecção de TIH.[35]

Um baixo escore de 4Ts (ou seja, ≤ 3) isolado tem um alto valor preditivo negativo, sugerindo que os exames laboratoriais para a detecção de anticorpos de TIH podem não ser necessários nesse grupo de pacientes;[32] porém, se houver incertezas sobre o escore, o teste para TIH deverá ser considerado.[35]

Se for tomada a decisão de solicitar um ensaio, a heparina deve ser interrompida imediatamente, uma vez que não faz sentido continuar a heparina se a suspeita de TIH é suficientemente alta para justificar a solicitação de um ensaio pelo médico. Se o médico decidir que um ensaio para TIH não é necessário, a heparina pode ser continuada. Enquanto os resultados do ensaio são esperados, um anticoagulante não heparínico alternativo pode ser iniciado em pacientes que precisam, depois de se avaliar a necessidade de continuar a anticoagulação. Contudo, rivaroxabana e fondaparinux são as opções de preferência (dependendo da indicação) em vez de argatrobana ou bivalirudina, por causa do menor risco de sangramento e do custo mais baixo, até que o diagnóstico de TIH seja confirmado nesses pacientes de baixo risco.

Recuperação plaquetária

Acredita-se que a recuperação plaquetária geralmente ocorre quando os níveis de plaquetas voltam a $>150 \times 10^9/L$ ($>150 \times 10^3/\text{microlitro}$), ou para a contagem plaquetária basal anterior do paciente se ela for $<150 \times 10^9/L$ ($<150 \times 10^3/\text{microlitro}$). A duração do tratamento para TIH confirmada é controversa. Em pacientes com trombose provocada por TIH, 3 meses de terapia anticoagulante diferente da heparina é razoável. Em pacientes sem trombose, sugere-se 1 mês de terapia anticoagulante não heparínico.[43]

Quando os níveis de plaquetas do paciente se recuperam, o que sugere que a geração de trombina em andamento foi interrompida, a terapia deve ser mudada para um anticoagulante alternativo para manutenção do tratamento. A opção primária para tratamento contínuo é um antagonista da vitamina K (por exemplo, varfarina). Ela deve ser iniciada com doses baixas e sobreposta com o anticoagulante não heparínico com o qual o paciente estiver sendo tratado por um mínimo de 5 dias até que a razão normalizada internacional (INR) seja terapêutica. Varfarina é considerada segura para uso em lactantes.

Fondaparinux é uma opção secundária; porém, está disponível apenas como injeção subcutânea. Seu uso é preferido em gestantes em vez da varfarina, mas os dados sobre sua segurança são limitados. Um especialista deve ser consultado para obter orientação sobre a sobreposição de fondaparinux com o anticoagulante inicial, pois o período de tempo será diferente, dependendo do anticoagulante inicial.

Rivaroxabana, apixabana e dabigatrana foram aprovadas em alguns países para a prevenção secundária de trombose venosa profunda e embolia pulmonar não relacionadas a TIH. Elas podem ser consideradas para terapia de anticoagulantes estendida em pacientes com TIH que alcançaram recuperação plaquetária.

Se o anticoagulante inicial foi fondaparinux ou um anticoagulante oral de ação direta, ele poderá ser continuado sem a necessidade de troca.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		(resumo)
trombocitopenia induzida por heparina (TIH) confirmada ou suspeita com escore de 4Ts ≥4		
	1a	interromper a heparina (inclusive a heparina de baixo peso molecular [HBPM])#mediatamente e coletar amostra de sangue
	adjunto	vitamina K
■ função renal normal de não gestante: sem necessidade de cirurgia cardíaca ou intervenção coronária percutânea (ICP) urgente	mais	argatrobana ou danaparoide ou fondaparinux ou rivaroxabana + cirurgia não urgente protelada
■ função renal normal de não gestante: com necessidade de cirurgia cardíaca urgente	mais	bivalirudina
■ função renal normal de não gestante: requer intervenção coronária percutânea (ICP)	mais	bivalirudina ou argatrobana
■ não gestante: requer terapia renal substitutiva	mais	argatrobana ou danaparoide
■ não gestante: insuficiência renal que não requer terapia renal substitutiva	mais	argatrobana
■ gestantes ou lactantes	mais	fondaparinux ou danaparoide
trombocitopenia induzida por heparina (TIH) suspeita com escore de 4Ts ≤3		
	1a	considerar a interrupção da heparina (inclusive heparina de baixo peso molecular [HBPM]), coletar uma amostra de sangue e iniciar um anticoagulante não heparínico
Em curso		(resumo)

Em curso		(resumo)
recuperação plaquetária		
<div> <div></div> <div>requer terapia renal substitutiva</div> </div>	1a	continuar a anticoagulação inicial e mudar para varfarina ou fondaparinux, ou continuar o fondaparinux ou um anticoagulante oral de ação direta
	mais	hemodiálise com anticoagulação regional com citrato ou irrigações de soro fisiológico

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

trombocitopenia induzida por heparina (TIH) confirmada ou suspeita com escore de 4Ts ≥ 4

1a interromper a heparina (inclusive a heparina de baixo peso molecular [HBPM])#mediatamente e coletar amostra de sangue

» Se a suspeita clínica de TIH for pelo menos moderada (ou seja, escore de 4Ts ≥ 4), todas as fontes de heparina (inclusive HBPM) deverão ser descontinuadas imediatamente (incluindo a heparina usada na limpeza de acessos). Uma amostra de sangue deve ser enviada para hemograma completo, razão normalizada internacional (INR), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e ensaio de antígeno contra TIH.

» Como alguns médicos não sabem que a HBPM é contraindicada em pacientes com suspeita ou TIH confirmada, é importante reiterar que a HBPM não deve ser continuada ou iniciada nesses pacientes.

adjunto vitamina K

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **fitomenadiona (vitamina K1)**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Se um antagonista da vitamina K (por exemplo, varfarina) tiver sido iniciado, vitamina K deve ser administrada por via oral ou intravenosa.

» Antagonistas da vitamina K isolados não impedem o desenvolvimento de trombose associada à TIH e aumentam o risco de gangrena venosa se usados sem sobreposição com outros anticoagulantes não heparínicos em pacientes com TIH confirmada que não alcançaram a recuperação plaquetária.

Agudo

- função renal normal de não gestante: sem necessidade de cirurgia cardíaca ou intervenção coronária percutânea (ICP) urgente

mais

argatrobana ou danaparoide ou fondaparinux ou rivaroxabana + cirurgia não urgente protelada

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **argatrobana**: 2 microgramas/kg/min em infusão intravenosa inicialmente, ajustar a dose gradualmente de acordo com a resposta e meta de TTPa (1.5 a 3 vezes o valor inicial, não deve exceder 100 segundos), máximo de 10 microgramas/kg/min; doses iniciais mais baixas (0.5 a 1 micrograma/kg/min) são necessárias em pacientes com insuficiência cardíaca, anasarca grave, insuficiência de múltiplos órgãos ou após cirurgia cardíaca

OU

» **danaparoide sódica**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções secundárias

» **fondaparinux**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **rivaroxabana**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Cirurgias cardíacas não urgentes devem ser proteladas até que o paciente seja negativo para anticorpo de trombocitopenia induzida por heparina (TIH; ou seja, cerca de 60-100 dias, dependendo do tipo de ensaio para TIH utilizado).

» Deve-se considerar o início imediato do tratamento com um anticoagulante não heparínico em doses terapêuticas antes do resultado do ensaio de TIH estar disponível (mesmo que o paciente não tenha trombose no momento) para reduzir o risco elevado de trombose provocada por TIH.

» As opções para esses pacientes incluem argatrobana, danaparoide e fondaparinux. Existem evidências sugerindo que os anticoagulantes orais de ação direta podem ser seguros e eficazes para o tratamento da

Agudo

■ **função renal normal de não gestante: com necessidade de cirurgia cardíaca urgente**

mais

TIH.[44] [45] [46] A maioria dos relatórios publicados foi para a rivaroxabana.[47] [44] Fondaparinux e rivaroxabana podem não ser indicados para o tratamento da TIH em alguns países.

» Embora existam alguns relatos de casos de TIH induzida por fondaparinux na literatura, esse agente foi usado com sucesso no tratamento de TIH em séries de casos,[2] e pode ser usado em pacientes que nunca tiveram TIH associada ao fondaparinux.

» Quando a cirurgia é marcada, a heparina pode ser usada durante cirurgia cardíaca em pacientes com história pregressa de TIH se anticorpos de TIH forem negativos, mas a exposição à heparina deve ser limitada ao procedimento, com uso de anticoagulantes não heparínicos no período perioperatório.

bivalirudina

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **bivalirudina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Deve-se considerar o início imediato do tratamento com um anticoagulante não heparínico em doses terapêuticas antes do resultado do ensaio de TIH estar disponível (mesmo que o paciente não tenha trombose no momento) para reduzir o risco elevado de trombose provocada por TIH.

» Bivalirudina é o anticoagulante não heparínico de escolha em pacientes que requerem cirurgia cardíaca urgente. A dose varia de acordo com procedimentos com bomba ou sem bomba e requer considerações técnicas especiais para evitar estase intraoperatória de sangue.[48] O uso geralmente é limitado ao procedimento, com outras alternativas diferentes de heparina usadas no período perioperatório.

■ **função renal normal de não gestante: requer intervenção coronária percutânea (ICP)**

mais

bivalirudina ou argatrobana

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **bivalirudina**: 0.75 mg/kg em bolus intravenoso inicialmente, seguido por 1.75 mg/kg/hora em infusão

Agudo

■ não gestante: requer terapia renal substitutiva

mais

Opções secundárias

» **argatrobana**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; a dose depende do tempo de coagulação ativada

» Deve-se considerar o início imediato do tratamento com um anticoagulante não heparínico em doses terapêuticas antes do resultado do ensaio de TIH estar disponível (mesmo que o paciente não tenha trombose no momento) para reduzir o risco elevado de trombose provocada por TIH.

» Pacientes que requerem ICP devem ser tratados com bivalirudina,[48] ou, alternativamente, argatrobana como uma opção de segunda linha.[49]

» Altas doses de argatrobana não são recomendadas em pacientes de ICP com doença hepática clinicamente significativa.

argatrobana ou danaparoide

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **argatrobana**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; um ajuste de dose pode ser necessário em pacientes submetidos a diálise

OU

» **danaparoide sódica**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Deve-se considerar o início imediato do tratamento com um anticoagulante não heparínico em doses terapêuticas antes do resultado do ensaio de TIH estar disponível (mesmo que o paciente não tenha trombose no momento) para reduzir o risco elevado de trombose provocada por TIH.

» Em pacientes que requerem terapia renal substitutiva, utiliza-se argatrobana ou danaparoide.

■ não gestante: insuficiência renal que não requer terapia renal substitutiva

mais

argatrobana

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

Agudo

■ gestantes ou lactantes

mais

» **argatrobana**: 2 microgramas/kg/min em infusão intravenosa inicialmente, ajustar a dose gradualmente de acordo com a resposta e meta de TTPa (1.5 a 3 vezes o valor inicial, não deve exceder 100 segundos), máximo de 10 microgramas/kg/min; doses iniciais mais baixas (0.5 a 1 micrograma/kg/min) são necessárias em pacientes com insuficiência cardíaca, anasarca grave, insuficiência de múltiplos órgãos ou após cirurgia cardíaca

» Deve-se considerar o início imediato do tratamento com um anticoagulante não heparínico em doses terapêuticas antes do resultado do ensaio de TIH estar disponível (mesmo que o paciente não tenha trombose no momento) para reduzir o risco elevado de trombose provocada por TIH.

» Argatrobana é o anticoagulante não heparínico de preferência nesses pacientes.

fondaparinux ou danaparoide

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **fondaparinux**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **danaparoide sódica**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Deve-se considerar o início imediato do tratamento com um anticoagulante não heparínico em doses terapêuticas antes do resultado do ensaio de TIH estar disponível (mesmo que o paciente não tenha trombose no momento) para reduzir o risco elevado de trombose provocada por TIH.

» Nenhum dos anticoagulantes não heparínicos está aprovado para uso em gestantes ou lactantes.

» Danaparoide ou fondaparinux por vezes são utilizados nessas pacientes; no entanto, há poucos dados disponíveis para dar suporte a isso.^[43]

» Embora existam alguns relatos de casos de TIH induzida por fondaparinux na literatura, esse agente foi usado com sucesso no tratamento de

Agudo

TIH em séries de casos,[2] e pode ser usado em pacientes que nunca tiveram TIH associada ao fondaparinux.

trombocitopenia induzida por heparina (TIH) suspeita com escore de 4Ts ≤ 3

- 1a considerar a interrupção da heparina (inclusive heparina de baixo peso molecular [HBPM]), coletar uma amostra de sangue e iniciar um anticoagulante não heparínico**

Opções primárias

» **fondaparinux**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **rivaroxabana**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Se não houver incertezas sobre o escore, a heparina (inclusive HBPM) poderá ser continuada se necessário. Se houver incertezas sobre o escore (por exemplo, contagens plaquetárias múltiplas ausentes, história incerta de exposição recente a heparina, possíveis causas concomitantes de trombocitopenia), deve-se considerar o teste para a detecção de TIH.[35]

» Um baixo escore de 4Ts (ou seja, ≤ 3) isolado tem um alto valor preditivo negativo, sugerindo que os exames laboratoriais para a detecção de anticorpos de TIH podem não ser necessários nesse grupo de pacientes;[32] porém, se houver incertezas sobre o escore, o teste para TIH deverá ser considerado.[35] Se for tomada a decisão de solicitar um ensaio, a heparina deve ser interrompida imediatamente, uma vez que não faz sentido continuar a heparina se a suspeita de TIH é suficientemente alta para justificar a solicitação de um ensaio pelo médico. Se o médico decidir que um ensaio para TIH não é necessário, a heparina pode ser continuada.

» Enquanto os resultados do ensaio são esperados, um anticoagulante não heparínico alternativo pode ser iniciado em pacientes que o necessitam, depois de se avaliar a necessidade de continuar a anticoagulação. Rivaroxabana e fondaparinux são as opções de preferência (dependendo da indicação) em vez de argatrobana ou bivalirudina, por causa

Agudo

do menor risco de sangramento e do custo mais baixo, até que o diagnóstico de TIH seja confirmado nesses pacientes de baixo risco.

» Embora existam alguns relatos de casos de TIH induzida por fondaparinux na literatura, esse agente foi usado com sucesso no tratamento de TIH em séries de casos,[2] e pode ser usado em pacientes que nunca tiveram TIH associada ao fondaparinux.

» Existem evidências sugerindo que os anticoagulantes orais de ação direta podem ser seguros e eficazes para o tratamento da TIH.[44] [45] [46] A maioria dos relatórios publicados foi para a rivaroxabana.[47] [44]

Em curso

recuperação plaquetária

recuperação plaquetária

1a

continuar a anticoagulação inicial e mudar para varfarina ou fondaparinux, ou continuar o fondaparinux ou um anticoagulante oral de ação direta

Opções primárias

» **varfarina**: consulte um especialista para obter orientação sobre a mudança do anticoagulante inicial para varfarina; 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, ajustar a dose de acordo com a INR (doses de ataque mais elevadas não são recomendadas)

Opções secundárias

» **fondaparinux**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose e troca do anticoagulante inicial

OU

» **rivaroxabana**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose e troca do anticoagulante inicial

OU

» **apixabana**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose e troca do anticoagulante inicial

OU

Em curso

» **dabigatrana**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose e troca do anticoagulante inicial

» Acredita-se que a recuperação plaquetária geralmente ocorre quando os níveis de plaquetas voltam a $>150 \times 10^9/L$ ($>150 \times 10^3/\text{microlitro}$), ou para a contagem plaquetária basal anterior do paciente se ela era $<150 \times 10^9/L$ ($<150 \times 10^3/\text{microlitro}$).

» A duração do tratamento para TIH confirmada é controversa. Em pacientes com trombose provocada por TIH, é razoável 3 meses de terapia anticoagulante. Em pacientes sem trombose, sugere-se 1 mês de terapia anticoagulante.[43]

» Quando os níveis de plaquetas do paciente se recuperam, o que sugere que a geração de trombina em andamento foi interrompida, a terapia deve ser mudada para um anticoagulante alternativo para manutenção do tratamento.

» A opção primária para tratamento contínuo é varfarina. Ela deve ser iniciada com doses baixas e sobreposta com o anticoagulante não heparínico com o qual o paciente estiver sendo tratado por um mínimo de 5 dias até que a razão normalizada internacional (INR) seja terapêutica. A varfarina deve ser administrada somente após a recuperação plaquetária. Varfarina é considerada segura para uso em lactantes.

» Fondaparinux é uma opção secundária; porém, está disponível apenas como injeção subcutânea. Seu uso é preferido em gestantes em vez da varfarina, mas os dados sobre sua segurança são limitados. Consulte um especialista para obter orientação sobre a sobreposição de fondaparinux com o anticoagulante inicial, pois o período de tempo será diferente, dependendo do anticoagulante inicial.

» Rivaroxabana, apixabana e dabigatrana foram aprovadas em alguns países para a prevenção secundária de trombose venosa profunda e embolia pulmonar não relacionadas a TIH. Elas podem ser consideradas para terapia de anticoagulantes estendida em pacientes com TIH que alcançaram recuperação plaquetária.

» Se o anticoagulante inicial foi fondaparinux ou um anticoagulante oral de ação direta, ele poderá ser continuado sem a necessidade de troca.

Em curso

■ **requer terapia renal substitutiva**

mais

» Deve-se observar que a argatrobana prolonga a INR. Um especialista deve ser consultado para obter orientação sobre o início da terapia com varfarina nesses pacientes.

hemodiálise com anticoagulação regional com citrato ou irrigações de soro fisiológico

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Se as plaquetas forem normalizadas, pode-se utilizar hemodiálise com anticoagulação regional com citrato ou irrigações de soro fisiológico em vez de anticoagulantes não heparínicos.

Novidades

Plasmaférese

Proposta como uma estratégia de tratamento em pacientes com história recente de TIH que necessitam de cirurgia com derivação cardiopulmonar e em pacientes com TIH ativa que não estão respondendo a terapia padrão. Como as evidências até o momento consistem em relatos de caso retrospectivos, essa abordagem permanece experimental.^[50]

Imunoglobulina intravenosa

Relatos de caso sugerem que altas doses de imunoglobulina intravenosa podem ser consideradas para TIH grave refratária aos tratamentos padrão.^[51]

Recomendações

Monitoramento

Nenhum monitoramento após a recuperação plaquetária é necessário, exceto o monitoramento de rotina de qualquer terapia anticoagulante em andamento.

Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser orientados a adicionar "alergia à heparina" em sua lista de alergias a medicamentos. Os pacientes devem considerar a obtenção de uma pulseira de alerta médico para notificar profissionais de saúde em uma situação de emergência de que não devem receber heparina ou heparina de baixo peso molecular.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
novo evento trombotico venoso ou arterial	curto prazo	alta
O risco de trombose em um paciente com trombocitopenia induzida por heparina (TIH) sem tratamento durante o período inicial é de 30% a 50%, incluindo um risco de 5% de morte trombotica.[3] O tratamento com anticoagulantes não heparínicos parece reduzir o risco de trombose em 50% a 70%.[43]		
sangramento relacionado ao tratamento	curto prazo	alta
O risco de sangramento importante durante o tratamento com anticoagulantes não heparínicos varia significativamente de acordo com o agente utilizado e a comorbidade do paciente (variação estimada de 3% a 14%).[43]		
amputação do membro	curto prazo	baixa
Amputação do membro é necessária em 6% a 10% dos pacientes com TIH confirmada.[42] Até o momento, nenhum dos anticoagulantes não heparínicos demonstrou eficácia na redução do risco de amputação em um paciente com isquemia de membro secundária à macro e microtrombose provocada por TIH.		
gangrena venosa	curto prazo	baixa
No passado, quando antagonistas de vitamina K (por exemplo, varfarina) eram usados para tratamento de TIH sem cobertura concomitante com um anticoagulante não heparínico, os níveis de proteína C diminuía mais rapidamente que os níveis de protrombina, que induziam a um estado pró-trombotico. Isso pode causar eventos adversos graves, como necrose de pele induzida por varfarina e gangrena venosa de membros (necrose de membro isquêmico distal na ausência de oclusão arterial). [Fig-4]		

Prognóstico

A recuperação plaquetária em pacientes com diagnóstico confirmado de trombocitopenia induzida por heparina (TIH) geralmente ocorre em até 1 semana (mediana de 4 dias) de tratamento adequado, embora, em casos agressivos, possa demorar muito mais. Anticorpos de TIH são transitórios e, geralmente, remitem espontaneamente em até 100 dias. Em pacientes que não apresentam complicações iniciais, não há conhecimento de implicações em longo prazo da TIH, exceto o risco de recorrência de reexposição prolongada a heparinas.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia (2nd ed)

Publicado por: British Committee for Standards in Haematology

Última publicação em:
2012

América do Norte

Clinical practice guideline on the evaluation and management of adults with suspected heparin-induced thrombocytopenia (HIT)

Publicado por: American Society of Hematology

Última publicação em:
2013

Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia

Publicado por: American College of Chest Physicians

Última publicação em:
2012

Diretrizes de tratamento

Europa

Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia (2nd ed)

Publicado por: British Committee for Standards in Haematology

Última publicação em:
2012

América do Norte

Clinical practice guideline on the evaluation and management of adults with suspected heparin-induced thrombocytopenia (HIT)

Publicado por: American Society of Hematology

Última publicação em:
2013

Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia (9th ed)

Publicado por: American College of Chest Physicians

Última publicação em:
2012

Artigos principais

- Warkentin T, Kelton J. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. N Engl J Med. 2001;344:1286-1292. [Texto completo](#)

Referências

- Warkentin T, Chong B, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: towards consensus. Thromb Haemost. 1998 Jan;79(1):1-7.
- Warkentin TE. Fondaparinux: does it cause HIT? Can it treat HIT? Expert Rev Hematol. 2010 Oct;3(5):567-81.
- Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. Am J Med. 1996 Nov;101(5):502-7.
- Warkentin T, Kelton J. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. N Engl J Med. 2001;344:1286-1292. [Texto completo](#)
- Linkins LA, Warkentin T. The approach to heparin-induced thrombocytopenia. Semin Respir Crit Care Med. 2008;29:66-74.
- Warkentin T, Elavathil L, Hayward C, et al. The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia. Ann Intern Med. 1997 Nov 1;127(9):804-12.
- Warkentin TE, Sheppard JA, Moore JC, et al. Laboratory testing for the antibodies that cause heparin-induced thrombocytopenia: how much class do we need? J Lab Clin Med. 2005 Dec;146(6):341-6.
- Warkentin T, Sheppard J, Horsewood P, et al. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. Blood. 2000 Sep 1;96(5):1703-8. [Texto completo](#)
- Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. Blood. 2005 Nov 1;106(9):3049-54. [Texto completo](#)
- Lubenow N, Hinz P, Thomaschewski S, et al. The severity of trauma determines the immune response to PF4/heparin and the frequency of heparin-induced thrombocytopenia. Blood. 2010 Mar 4;115(9):1797-803. [Texto completo](#)
- Lindhoff-Last E, Nakov R, Misselwitz F, et al. Incidence and clinical relevance of heparin-induced antibodies in patients with deep vein thrombosis treated with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin. Br J Haematol. 2002 Sep;118(4):1137-42.
- Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. Blood. 2005;106:2710-2715. [Texto completo](#)

13. Warkentin TE, Sheppard JA, Sigouin CS, et al. Gender imbalance and risk factor interactions in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2006 Nov 1;108(9):2937-41. [Texto completo](#)
14. Warkentin TE, Sheppard JA, Moore JC, et al. Studies of the immune response in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2009 May 14;113(20):4963-9. [Texto completo](#)
15. Greinacher A, Kohlmann T, Strobel U, et al. The temporal profile of the anti-PF4/heparin immune response. *Blood*. 2009 May 14;113(20):4970-6. [Texto completo](#)
16. Krauel K, Potschke C, Weber C, et al. Platelet factor 4 binds to bacteria, inducing antibodies cross-reacting with the major antigen in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2011 Jan 27;117(4):1370-8. [Texto completo](#)
17. Greinacher A, Holtfreter B, Krauel K, et al. Association of natural anti-platelet factor 4/heparin antibodies with periodontal disease. *Blood*. 2011 Aug 4;118(5):1395-401. [Texto completo](#)
18. Greinacher A, Alban S, Omer-Adam MA, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: a stoichiometry-based model to explain the differing immunogenicities of unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin, and fondaparinux in different clinical settings. *Thromb Res*. 2008;122(2):211-20.
19. Amiral J, Bridey F, Dreyfus M, et al. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 1992;68:95-96.
20. Kelton JG, Smith JW, Warkentin TE, et al. Immunoglobulin G from patients with heparin-induced thrombocytopenia binds to a complex of heparin and platelet factor 4. *Blood*. 1994;83:3232-3239. [Texto completo](#)
21. Chong BH, Fawaz I, Chesterman CN, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: mechanism of interaction of the heparin-dependent antibody with platelets. *Br J Haematol*. 1989;73:235-240.
22. Warkentin TE, Sheppard JI. Generation of platelet-derived microparticles and procoagulant activity by heparin-induced thrombocytopenia IgG/serum and other IgG platelet agonists: a comparison with standard platelet agonists. *Platelets*. 1999;10:319-326.
23. Warkentin TE, Hayward CP, Boshkov LK, et al. Sera from patients with heparin-induced thrombocytopenia generate platelet-derived microparticles with procoagulant activity: an explanation for the thrombotic complications of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 1994;84:3691-3699. [Texto completo](#)
24. Visentin GP, Ford SE, Scott JP, et al. Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor 4 complexed with heparin or bound to endothelial cells. *J Clin Invest*. 1994;93:81-88. [Texto completo](#)
25. Rauova L, Hirsch JD, Greene TK, et al. Monocyte-bound PF4 in the pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2010;116:5021-5031. [Texto completo](#)
26. Cines DB, Tomaski A, Tannenbaum S. Immune endothelial-cell injury in heparin-associated thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 1987;316:581-589.

27. Warkentin T. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Br J Haematol*. 2003;121:535-555.
28. Rauova L, Poncz M, McKenzie SE, et al. Ultralarge complexes of PF4 and heparin are central to the pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2005 Jan 1;105(1):131-8. [Texto completo](#)
29. Greinacher A, Alban S, Dummel V, et al. Characterization of the structural requirements for a carbohydrate based anticoagulant with a reduced risk of inducing the immunological type of heparin-associated thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 1995 Sep;74(3):886-92.
30. Lo G, Juhl D, Warkentin T, et al. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost*. 2006 Apr;4(4):759-65.
31. Warkentin TE, Heddle NM. Laboratory diagnosis of immune heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Hematol Rep*. 2003 Mar;2(2):148-57.
32. Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA, et al. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2012 Nov 15;120(20):4160-7. [Texto completo](#)
33. Cuker A, Arepally G, Crowther MA, et al. The HIT Expert Probability (HEP) Score: a novel pre-test probability model for heparin-induced thrombocytopenia based on broad expert opinion. *J Thromb Haemost*. 2010 Dec;8(12):2642-50.
34. Warkentin TE. Anticoagulant failure in coagulopathic patients: PTT confounding and other pitfalls. *Expert Opin Drug Saf*. 2014 Jan;13(1):25-43.
35. Linkins LA, Bates SM, Lee AY, et al. Combination of 4Ts score and PF4/H-PaGIA for diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: prospective cohort study. *Blood*. 2015 Jul 30;126(5):597-603. [Texto completo](#)
36. Nagler M, Bachmann LM, Ten Cate H, et al. Diagnostic value of immunoassays for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2016 Feb 4;127(5):546-57. [Texto completo](#)
37. Sun L, Gimotty PA, Lakshmanan S, et al. Diagnostic accuracy of rapid immunoassays for heparin-induced thrombocytopenia. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2016 May 2;115(5):1044-55.
38. Pouplard C, Amiral J, Borg JY, et al. Decision analysis for use of platelet aggregation test, carbon 14-serotonin release assay, and heparin-platelet factor 4 enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol*. 1999 May;111(5):700-6.
39. Raschke RA, Gallo T, Curry SC, et al. Clinical effectiveness of a Bayesian algorithm for the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2017 Aug;15(8):1640-5.
40. Greinacher A, Farnier B, Kroll H, et al. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemost*. 2005 Jul;94(1):132-5.

41. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Hematol Rep*. 2002 Sep;1(1):63-72.
42. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):340S-380S.
43. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis (9th ed). American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e495S-e530S.
44. Linkins LA, Warkentin TE, Pai M, et al. Rivaroxaban for treatment of suspected or confirmed heparin-induced thrombocytopenia study. *J Thromb Haemost*. 2016 Jun;14(6):1206-10.
45. Warkentin TE, Pai M, Linkins LA. Direct oral anticoagulants for treatment of HIT: update of Hamilton experience and literature review. *Blood*. 2017 Aug 31;130(9):1104-13. [Texto completo](#)
46. Davis KA, Davis DO. Direct acting oral anticoagulants for the treatment of suspected heparin-induced thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2017 Oct;99(4):332-5. [Texto completo](#)
47. Casan JM, Grigoriadis G, Chan N, et al. Rivaroxaban in treatment refractory heparin-induced thrombocytopenia. *BMJ Case Rep*. 2016 Aug 12;2016.
48. Koster A, Selleng S. Management of intraoperative anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia undergoing surgery. In: Warkentin TE, Greinacher A, eds. *Heparin-induced thrombocytopenia*. 5th ed. Boca Raton, FL: Informa Healthcare; 2013:550-572.
49. Alatri A, Armstrong AE, Greinacher A, et al. Results of a consensus meeting on the use of argatroban in patients with heparin-induced thrombocytopenia requiring antithrombotic therapy - a European perspective. *Thromb Res*. 2012 Apr;129(4):426-33.
50. Karafin MS, Sachais BS, Connelly-Smith L, et al. NHLBI state of the science symposium in therapeutic apheresis: knowledge gaps and research opportunities in the area of hematology-oncology. *J Clin Apher*. 2016 Feb;31(1):38-47. [Texto completo](#)
51. Padmanabhan A, Jones CG, Pechauer SM, et al. IVIg for treatment of severe refractory heparin-induced thrombocytopenia. *Chest*. 2017 Sep;152(3):478-85. [Texto completo](#)

Imagens

IMAGES



Suspeita clínica de TIH	Resultado do ensaio de antígeno	Diagnóstico de TIH
alta (4Ts = 6-8)	positivo/título alto	confirmado
	positivo/título baixo a moderado	considerar o ensaio funcional
	negativo	descartado, mas considerar o ensaio funcional para confirmação
intermediária (4Ts = 4-5)	positivo/título alto	confirmado
	positivo/título baixo a moderado	considerar o ensaio funcional
	negativo	descartado
baixa (4Ts = 0-3)	positivo/título alto	considerar o ensaio funcional
	positivo/título baixo a moderado	descartado
	negativo	descartado

Figura 2: Combinação de quadro clínico e evidência laboratorial de anticorpos de trombocitopenia induzida por heparina (TIH)

Criada pelo BMJ Evidence Centre com base nas informações de: Raschke RA, Gallo T, Curry SC, et al. Clinical effectiveness of a Bayesian algorithm for the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2017 Aug;15(8):1640-5.

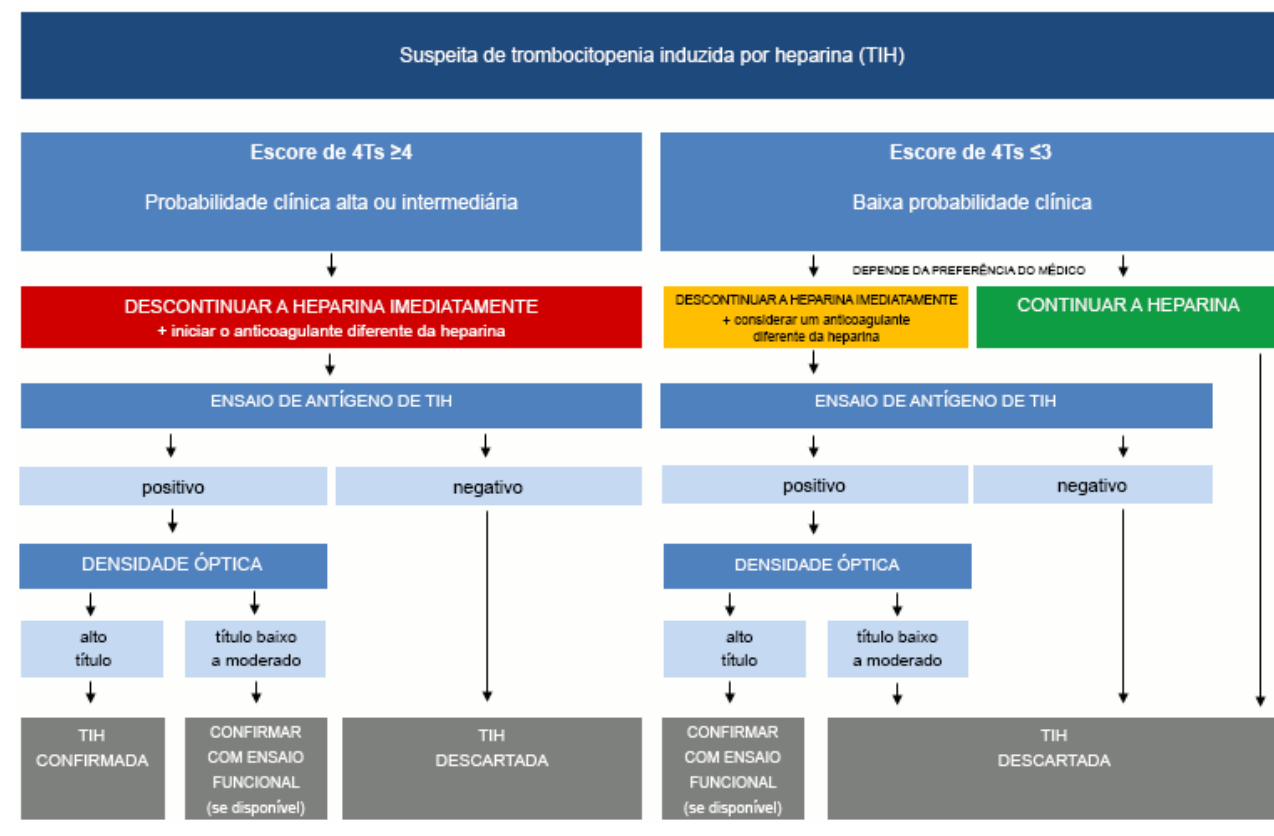


Figura 3: Algoritmo de diagnóstico para trombocitopenia induzida por heparina

Criação do BMJ Evidence Centre



Figura 4: Gangrena venosa do pé esquerdo em trombocitopenia induzida por heparina (TIH; região dorsal)

Rozati H, Shah SP, Peng YY. Lower limb gangrene postcardiac surgery. BMJ Case Reports. 2013; doi:10.1136/bcr-2012-008362

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Lori-Ann Linkins, MD, MSc(Clin Epi), FRCPC

Associate Professor

Department of Medicine, McMaster University, Thrombosis Consultant, Juravinski Hospital and Cancer Centre, Hamilton, Ontario, Canada

DIVULGAÇÕES: LL is an author of several references cited in this monograph. LL has received consulting fees from Janssen for data adjudication for a clinical trial. Janssen distributes rivaroxaban, which is mentioned as a treatment option for HIT.

// Colegas revisores:

Jeffrey S. Wasser, MD

Assistant Clinical Professor of Medicine

Acting Associate Chair of the Division of Hematology and Medical Oncology, University of Connecticut School of Medicine, Farmington, CT

DIVULGAÇÕES: JSW declares that he has no competing interests.

Henry Watson, MD, FRCP, FRCPath

Consultant Haematologist

Aberdeen Royal Infirmary, Foresterhill Health Campus, Aberdeen, UK

DIVULGAÇÕES: HW declares that he has no competing interests.

Simon Davidson, MPhil

Clinical Scientist

Royal Brompton Hospital, Honorary Clinical Lecturer, Imperial College London, London, UK

DIVULGAÇÕES: SD is a consultant for Mitsubishi Pharma, the manufacturer of argatroban.