

## AULA 15

### ANTICOAGULAÇÃO PARA A ECMO.

Durante todo e qualquer procedimento em que o sangue entra em contato com superfícies não revestidas por tecido endotelial (endocárdio e endotélio vascular) é fundamental que os mecanismos da coagulação sejam inibidos, para evitar a formação de trombos e coágulos. O sangue é um tecido líquido complexo que permanece na forma líquida enquanto está em contato com o revestimento interno do aparelho circulatório, graças a um equilíbrio físico-químico, onde se opõem forças que, por um lado favorecem a coagulação e forças que, por outro lado favorecem a anticoagulação ou a dissolução dos coágulos formados. Quando o sangue entra em contato com qualquer tipo de superfície diferente do endotélio e do endocárdio, sejam superfícies biológicas ou de outra natureza, o equilíbrio se altera e o sangue tende a coagular.

Durante a circulação extracorpórea e na situação que mais nos interessa, durante os procedimentos de ECMO, o sangue circula através de tubos plásticos, cânulas e aparelhos em cuja construção são utilizados diversos materiais que, apesar de relativamente biocompatíveis são, em verdade, superfícies estranhas ao organismo e por essa razão constituem fortes estímulos à coagulação do sangue.

Embora numerosos problemas da circulação extracorpórea convencional e das técnicas dela derivadas, como a ECMO, tenham sido resolvidos, os efeitos do contato do sangue com as superfícies estranhas persistem, inclusive a coagulação. Quando o sangue entra em contato com qualquer superfície não revestida por endotélio, ocorre um conjunto de reações que resultam na conversão de uma proteína, o fibrinogênio, em um complexo de proteínas insolúveis, a fibrina, que é a matriz do coágulo, etapa final dos fenômenos da coagulação.

A exposição do sangue às superfícies não endoteliais durante os tratamentos com a ECMO é significativamente menos intensa do que durante os procedimentos da circulação extracorpórea convencional. A experiência mostra que durante a circulação extracorpórea para a cirurgia cardíaca, todo o sangue do paciente é exposto a superfícies estranhas, aspirado, resfriado, reaquecido, filtrado e bombeado sob pressão. Durante esses procedimentos é necessária a anticoagulação plena com elevação do tempo de coagulação ativada (TCA) até cerca de 4-5 vezes o seu valor normal. Considerando que o TCA nos indivíduos normais oscila entre 80 e 120 segundos, podemos concluir que o prolongamento adequado desse parâmetro para a circulação extracorpórea deverá ser elevado para a faixa de 320-600 segundos. Mais de 98% das equipes concordam que um tempo de coagulação ativada inferior a 400 segundos pode propiciar a formação de fibrina em certas áreas de estase relativa existentes nos reservatórios e circuitos da circulação extracorpórea. A maioria das equipes também concorda que um TCA superior a 600 segundos é desnecessário e pode aumentar o sangramento nas áreas de dissecções extensas. Podemos, então, aceitar que o TCA deve ser mantido entre 400-600 segundos para a realização dos procedimentos de cirurgia cardíaca convencional. As equipes estabelecem um valor dentro de uma faixa para orientar a anticoagulação dos seus pacientes.

Os mecanismos básicos da ativação das proteínas sanguíneas durante as diferentes aplicações da circulação extracorpórea são idênticos. Entretanto, a intensidade destas reações varia dependendo da duração e, principalmente, da intensidade do estímulo. Durante os procedimentos de ECMO ou ECLS o sangue circula pela impulsão de uma bomba mecânica, mas os elementos dos circuitos apresentam menores superfícies estranhas e não há contato com tecidos, capazes de liberar grandes quantidades de tromboplastina. Por essas razões, a anticoagulação necessária à realização dos procedimentos de assistência cardiopulmonar extracorpórea prolongada é menos intensa do que os níveis requeridos pela circulação extracorpórea convencional. De um modo geral, recomenda-se que o tempo de coagulação ativada (TCA) seja mantido entre 180-200 segundos. Esses valores representam cerca de 2,5 a 3 vezes o valor normal do TCA. Nos pacientes com sangramentos, valores de TCA da ordem de 160 segundos são bem tolerados.

## **HEPARINA**

A heparina, apesar de diversos inconvenientes, é o anticoagulante universalmente utilizado para a anticoagulação do sangue durante os procedimentos de assistência cardiopulmonar extracorpórea prolongada.

A heparina foi descoberta acidentalmente, em 1916, por um estudante de medicina, Jay McLean, que na época, investigava extratos de tecidos do coração e do fígado em busca de substâncias tromboplásticas. Nessas pesquisas, foi encontrada uma substância capaz de retardar a coagulação do plasma e do sangue que, mais tarde, recebeu a denominação de heparina. Duas décadas após a descoberta da heparina, Chargaff e Olsen descobriram que um peptídeo, a protamina, neutralizava os seus efeitos anticoagulantes.

Sob o ponto de vista químico a heparina é um mucopolissacarídeo sulfatado, com grande quantidade de cargas elétricas negativas que constitui o ácido molecular mais forte existente no organismo. A heparina pode ser distinguida de outros polissacarídeos pela sua extrema acidez, decorrente da grande quantidade de radicais sulfatados em sua molécula.

A heparina existe nos pulmões, no fígado e, principalmente, nos mastócitos do sistema retículo-endotelial. A heparina para uso clínico é extraída do pulmão de bovinos ou da mucosa intestinal de suínos. Algumas propriedades, bem como o grau de pureza da heparina variam com o tecido do qual ela é extraída e com o método de extração e preparo, mais do que com a espécie animal usada para a extração. A heparina extraída da mucosa intestinal tem um peso molecular médio mais baixo e seu método de preparo é de mais baixo custo do que a heparina extraída dos pulmões.

Em virtude das variações das sequências e do comprimento das cadeias de hidratos de carbono nos mucopolissacarídeos, a heparina não é uma substância pura, única, e sim uma mistura de diversas substâncias afins com pesos moleculares que variam entre 3.000 a 40.000 Daltons. A grande maioria das moléculas, contudo, se situa na faixa entre os 10.000 e 20.000 Daltons. A atividade anticoagulante da heparina se deve às moléculas de maior peso molecular; as moléculas menores não tem efeito anticoagulante.

Existem algumas diferenças entre a heparina extraída da mucosa intestinal porcina e a heparina extraída do pulmão bovino. A heparina da mucosa intestinal porcina é mais barata, suas moléculas tem o peso molecular na faixa entre 3.000

e 25.000 Daltons, é menos efetiva na inibição da trombina, produz mais sangramento pós-operatório e é neutralizada por doses menores de protamina. A heparina do pulmão bovino é mais cara, tem o peso molecular na faixa entre 5.000 e 40.000 Daltons, é mais eficaz inibidor da trombina e tem um risco pouco mais elevado de produzir trombocitopenia tardia. Como resultado dessa variabilidade, cada preparação comercial da heparina representa, na realidade, um conjunto de substâncias e a sua potência pode variar entre os diferentes fabricantes e até mesmo entre os diferentes lotes produzidos por um mesmo fabricante. A heparina extraída do pulmão bovino, com maior grau de pureza e maior proporção de macromoléculas é a mais recomendada para uso na circulação extracorpórea. Nos anos setenta foi descoberta uma variante da doença de Creutzfeldt-Jacob, mais popularmente conhecida como o "mal da vaca louca", capaz de afetar seres humanos e produzir alterações neurológicas progressivas e fatais, caracterizadas por uma degeneração espongiiforme do encéfalo. A última epidemia dessa doença ocorreu na Inglaterra entre 1991-1992 e, para preservar a exportação de carne bovina, as autoridades sanitárias inglesas divulgaram que a doença era restrita aos animais e não trazia riscos ao ser humano. O consumo da carne bovina contaminada com a variante do agente etiológico causou mais de oitenta óbitos. O receio de que a proteína (príon) causadora da doença de Creutzfeldt-Jacob fosse capaz de contaminar os produtos extraídos do pulmão bovino, fez com que numerosos serviços cirúrgicos abandonassem o emprego da heparina de origem bovina. Em alguns países, como os Estados Unidos, a heparina bovina praticamente desapareceu do mercado.

As heparinas extraídas da mucosa intestinal ou do pulmão, apresentam características e propriedades químicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas semelhantes; ambas provêm anticoagulação e prevenção de trombose, embora alguns

estudos demonstrem que o uso da heparina da mucosa intestinal, pode gerar um sangramento maior no pós-operatório.

As funções da heparina normalmente existente no organismo ainda não estão bem esclarecidas; acredita-se que ela não seja responsável pela manutenção da fluidez do sangue circulante, supondo-se que a inibição da trombina na circulação, seja desempenhada por uma outra substância assemelhada, com menor quantidade de radicais sulfurados, chamada heparan. Admite-se que a heparina do organismo funcionaria nos mecanismos de defesa imunológica contra infecções bacterianas, como auxiliar na geração de neocapilares e no metabolismo dos lipídeos.

### **MECANISMO DE AÇÃO DA HEPARINA**

A formação do coágulo de fibrina é iniciada por estímulos de diversas naturezas, que culminam na ativação sequencial de um conjunto de fatores protéicos do plasma, os fatores da coagulação, que podem ainda ser acelerados ou inibidos em suas ações, por outras substâncias ou cofatores. Os mecanismos da cascata da coagulação são múltiplos, intimamente relacionados e de grande complexidade, havendo a atuação simultânea dos diversos fatores e co-fatores em cada uma das fases do fenômeno.

A heparina administrada a um indivíduo, interfere nas etapas finais da cascata da coagulação, que consiste na conversão da protrombina (fator II) em trombina que, por sua vez, promove a conversão do fibrinogênio (fator I) em fibrina, originando o coágulo. A heparina impede a transformação da protrombina em trombina; dessa forma a conversão do fibrinogênio em fibrina, não ocorre (Figura 15.1).

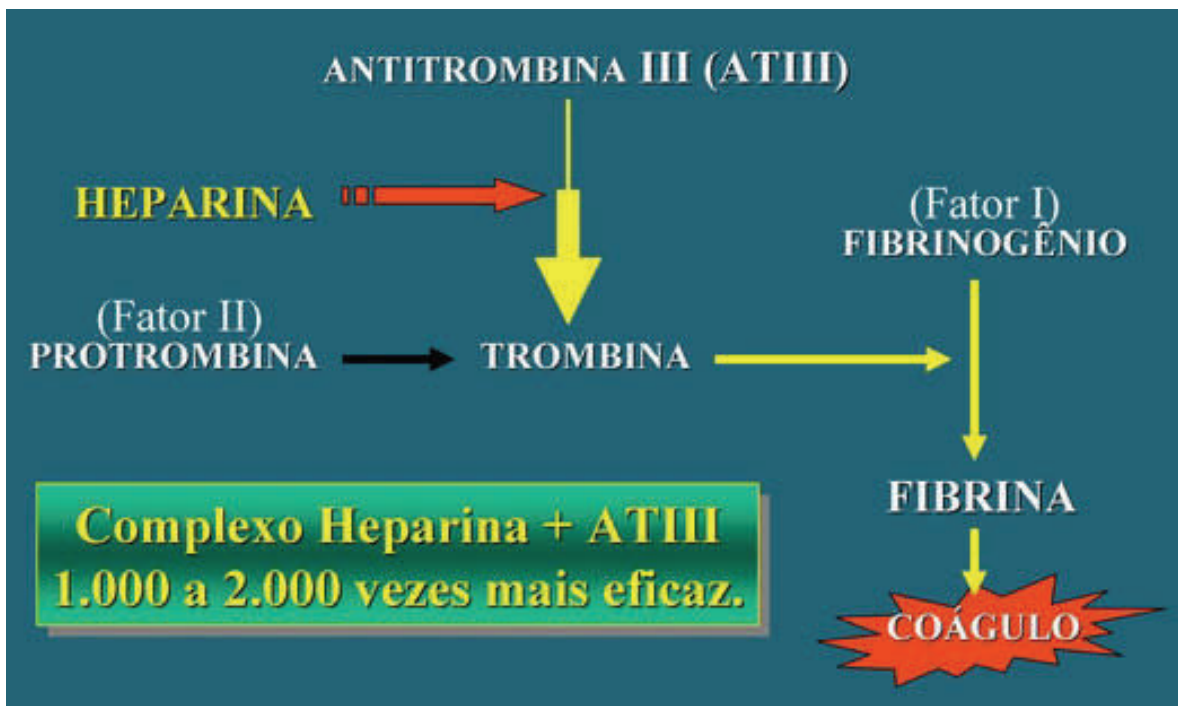


Figura 15.1. Ilustra a ação da heparina em combinação com a antitrombina. O complexo inibe a conversão do fibrinogênio em fibrina que é potencializada pela trombina. A heparina sem a AT tem efeito anticoagulante.

A trombina (fator II ativado), por ação enzimática, converte o fibrinogênio em fibrina, além de ativar os co-fatores V e VIII, o que acentua a velocidade da formação do coágulo de fibrina, através das vias intrínseca e comum da coagulação.

A ação enzimática da trombina é impedida por uma glicoproteína do plasma, a antitrombina III (modernamente denominada antitrombina). A heparina se une à antitrombina, tornando a sua molécula muito mais ativa em relação à inibição da trombina, o que impede a conversão do fibrinogênio. A heparina aumenta a potência inibitória da antitrombina em cerca de 1.000 vezes. A antitrombina é também um inibidor dos produtos ativados dos fatores IX, X, XI e XII e, por estes mecanismos, a heparina também impede a ação desses fatores, nos mecanismos da coagulação.

As moléculas de maior peso molecular, da heparina, inibem a trombina mais efetivamente que as moléculas menores. A heparina também se liga à protrombina (fator II) inativando-a, por um mecanismo independente da ação da antitrombina. Apesar da grande eficiência da heparina em impedir a coagulação do sangue, cerca de dois terços das moléculas de heparina, presentes em qualquer preparação comercial, não tem efeito anticoagulante. Algumas proteínas, como a proteína C, a proteína S e a trombomodulina formam um complexo protéico capaz de inativar os fatores VIII e V. Esse complexo protéico, entretanto, é ativado pela trombina. A antitrombina bloqueia a ação de diversos fatores da cascata da coagulação. Na ausência de antitrombina a heparina não exerce qualquer efeito anticoagulante. A deficiência congênita ou adquirida de antitrombina torna seus portadores resistentes à ação da heparina.

## **OUTRAS AÇÕES DA HEPARINA**

A heparina não tem apenas ação anticoagulante. Ela tem ainda uma *ação hemorrágica* e uma *ação antitrombótica*. Os três principais mecanismos da formação e dissolução do coágulo são: a coagulação do plasma, a formação do tampão plaquetário e a dissolução ou lise da fibrina que forma o coágulo (fibrinólise). O principal efeito da heparina é a inibição da formação da fibrina à partir do fibrinogênio. Além desse efeito, a heparina pode induzir a dissolução de coágulos formados, por excitação da fibrinólise. Como durante a ECMO ocorre a ativação do sistema fibrinolítico, admite-se que a heparina pode estar envolvida nessa ativação. A heparina também exerce algumas ações sobre as plaquetas, das quais as principais são: a liberação de serotonina, aumento da agregação plaquetária, aumento do tempo de sangramento e da liberação do fator plaquetário III, e pequena re-



dução do número de plaquetas circulantes. Essas ações da heparina também podem ocorrer durante a ECMO.

## **DISTRIBUIÇÃO E ELIMINAÇÃO DA HEPARINA**

A duração dos efeitos da heparina depende da velocidade da sua remoção da circulação. Os níveis plasmáticos da heparina se reduzem, consideravelmente, nas primeiras duas horas após a administração; à partir daí, a redução é mais lenta. Alguns autores observaram que a velocidade de eliminação da heparina aumenta com a dose. Foi demonstrado que após uma dose de 4mg/Kg, a concentração inicial no plasma variou entre 4,6 e 7,8 UI/ml e a velocidade de desaparecimento da heparina do sangue foi de aproximadamente 50% por hora.

Em estudos com animais e voluntários humanos foi demonstrado que após a dose inicial de 400 U/Kg, a meia-vida da heparina é de 126 24 minutos e que após a dose de 200 U/Kg a meia-vida é de 93 6 minutos.

A estrutura macromolecular da heparina sugere a sua distribuição quase que limitada à corrente sanguínea e às células endoteliais. Entretanto, a heparina pode ser detectada em vários tecidos. Uma parte da heparina é captada pelos pulmões e fígado; uma outra parte é filtrada para a urina e uma parte é inativada por uma enzima, a *heparinase*, ou é absorvida na superfície das hemácias. Uma pequena parte da heparina captada pelos tecidos é excretada pela urina em vários dias. Os tecidos que captam a heparina, podem liberá-la em circulação, após a administração de protamina, constituindo o efeito "rebound", que pode dificultar a reconstituição da coagulação e da hemostasia.

A insuficiência renal pode prolongar o efeito anticoagulante da heparina, enquanto as lesões hepáticas praticamente não tem influência na sua duração. A maior parte da metabolização da heparina ocorre no sistema retículo-endotelial.

O efeito anticoagulante da heparina administrada por via venosa é muito rápido; é detectável em cerca de um minuto.

### **PADRONIZAÇÃO DA HEPARINA**

Em função da extrema acidez, a heparina para uso clínico é preparada como um sal de sódio ou cálcio. A heparina sódica é a mais extensamente usada na circulação extracorpórea e nas suas diversas variantes, como a ECMO.

Por se tratar de um produto de extração biológica, os preparados da heparina podem apresentar variações da atividade entre os diferentes lotes. Existem padrões para determinar a potência de um extrato de heparina.

A variação da quantidade de heparina ativa em diferentes lotes de uma mesma preparação não tem grande importância clínica, já que a intensidade da resposta anticoagulante, depende essencialmente de fatores individuais. Entretanto, na ECMO neonatal, pequenas variações das quantidades de heparina ativa podem fazer diferenças significativas, particularmente devido aos riscos de hemorragias cerebrais nesses neonatos em situações clínicas críticas.

A heparina usada na ECMO é a heparina sódica; as preparações comerciais mais adequadas ao uso na ECMO contém 1.000 ou 5.000 U.I. em cada mililitro. A solução que contém 1.000 UI/ml é mais apropriada ao uso em neonatos, enquanto a solução contendo 5.000 UI/ml se adapta melhor às necessidades dos adultos. É preciso bastante cautela na escolha do frasco a ser usado devido à grande diferença no conteúdo de heparina em cada mililitro da solução.

Como a potência da heparina pode variar nas diferentes preparações, a relação entre a massa de heparina, determinada em miligramas e a sua potência, determinada em Unidades Internacionais, não é sempre a mesma. Embora se considere que 1 miligrama da solução de heparina corresponde à atividade de 100 UI, a relação não é válida para todas as preparações. O mais indicado, embora menos usado, é especificar a heparina administrada em unidades internacionais, ao invés da massa do sal. A referência mais usada no nosso meio é o miligrama e, para todos os efeitos, admite-se que cada 1 mg. de heparina corresponde à atividade de aproximadamente 100 UI. Devemos, entretanto, criar o hábito de nos referirmos à heparina sempre em termos de Unidades Internacionais.

## **PROTOCOLO DE HEPARINIZAÇÃO**

As doses de heparina usadas na ECMO são de 100 UI/kg de peso, por via endovenosa, para a canulação. A manutenção da heparinização é obtida por uma infusão venosa contínua, mediante o emprego de uma bomba infusora de precisão, na dosagem de 25-100 UI/kg/hora para manter o tempo de coagulação atendida entre 180-200 segundos.

Há variações nos protocolos adotados por outras equipes visando atender melhor às suas necessidades. Entretanto, o tempo de coagulação ativada almejado varia pouco. Doses um pouco maiores não apresentam muitos riscos e o excesso da heparina pode ser neutralizado, sem dificuldades. As doses insuficientes, contudo, podem precipitar a coagulação intravascular disseminada.

A duração do efeito da heparina depende da dose administrada e da velocidade da eliminação da droga. Também podem ocorrer variações da intensidade do efeito anticoagulante, em relação à dose, entre diferentes indivíduos. Alguns pacientes necessitam de doses maiores que outros e esse fenômeno é conhecido como *resistência* à heparina.

A anticoagulação criteriosa não visa apenas evitar a formação de trombos nos equipamentos da ECMO. Ela também objetiva manter o sistema de coagulação intacto, para a adequada hemostasia após o procedimento.

## **MONITORIZAÇÃO DO EFEITO ANTICOAGULANTE**

O efeito anticoagulante da heparina durante a ECMO, é monitorizado através de testes de coagulação, como o *tempo de coagulação ativada* (TCA) ou o tempo parcial de tromboplastina (PTT). A anticoagulação considerada eficaz corresponde ao tempo de coagulação situado entre 180 e 280 segundos.

O teste de coagulação mais usado é o tempo de coagulação ativada (TCA), que consiste em acelerar o tempo de coagulação do sangue, pela mistura com óxido

de sílicio (celite). A aceleração do ponto da coagulação torna o teste mais rápido e prático que o tempo de coagulação convencional.

Nos aparelhos semi-automatizados para a realização do TCA, um tubo de vidro contém peças plásticas, que são imobilizadas pela formação do coágulo e auxiliam na sua detecção. O tubo com a amostra de sangue é aquecido e colocado no aparelho, que gira e agita o sangue; a formação do coágulo é detectada através de sensores e o tempo gasto é indicado num visor digital.

Existem diversos aparelhos que automatizam o teste; sua principal vantagem é padronizar o teste para efeito comparativo dos resultados. A variação dos aparelhos na avaliação da concentração da heparina é de 4 a 8%. Alguns aparelhos usam dois cartuchos com o acelerador; o TCA é o tempo médio avaliado nas duas amostras.

A última geração do aparelho Hemocron, recentemente lançada, realiza o TCA, o tempo parcial de trombina, avalia o fibrinogênio e outros testes simultâneos, constituindo um sistema de manuseio da anticoagulação, inteiramente automatizado, com microprocessadores, visor digital e impressora.

Em geral, recomenda-se determinar o TCA, antes e logo após a administração da primeira dose da heparina e, a seguir, a cada 2 horas.

O caolim também pode ser usado como o agente ativador da coagulação, nos testes destinados a avaliar a intensidade do efeito anticoagulante da heparina.

## **EFITOS COLATERAIS DA HEPARINA**

A heparina pode suscitar algumas respostas do organismo, independentes do efeito anticoagulante. O efeito colateral mais frequente é o sangramento, que pode ocorrer em 1 a 37% dos casos operados e submetidos à ECMO, e se deve ao efeito hemorrágico da heparina, e não à sua neutralização inadequada. A heparina pode participar da ativação do sistema fibrinolítico, provavelmente por excitação de um ativador do plasminogênio.

A heparina pode produzir alguma redução da pressão arterial e da resistência vascular periférica em cerca de 10 a 20% dos pacientes, sem afetar o débito cardíaco.

Algumas alterações metabólicas e da resposta imunológica do organismo podem ser relacionadas à presença da heparina, bem como a elevação dos níveis de lipoproteínas plasmáticas.

Na atualidade, a atenção dos especialistas em ECMO se concentra em dois efeitos colaterais capazes de produzir complicações severas: a resistência à heparina e a trombocitopenia induzida pela heparina.

## **RESISTÊNCIA À HEPARINA**

A resistência à heparina consiste na necessidade de doses crescentes da droga para a obtenção do mesmo efeito anticoagulante. Sabemos que a heparina atua em combinação com a antitrombina (AT) e, na ausência de AT, a heparina não tem efeito anticoagulante. Os pacientes que recebem tratamentos prolongados com heparina podem apresentar resistência à heparina, causada por redução dos níveis de antitrombina. Na eventualidade de necessitar heparinização sistêmica para a ECMO estes pacientes mantêm níveis de TCA normais ou poucos elevados apesar de receberem doses elevadas de heparina.

A deficiência de antitrombina nunca é total e pode ser de natureza congênita ou adquirida. A deficiência congênita pode ser leve, quando o indivíduo recebe o gene causador apenas de um dos progenitores ou, pode ser severa, quando os genes são herdados do pai e da mãe. A deficiência de AT adquirida pode ter várias causas. A que mais nos interessa é causada pelo uso prolongado da heparina, quando a velocidade de reposição do organismo não é suficiente para manter os níveis de AT dentro da faixa normal. Os valores normais de AT no sangue correspondem a uma atividade entre 80 e 120%, equivalente aos níveis de 17 a 30 mg/dl de sangue. Os recém-natos têm 60 a 80% dos níveis normais de AT do indivíduo adulto e, por essa razão, tem necessidade de uma maior quantidade de heparina para obter um mesmo efeito anticoagulante.

O tratamento da deficiência de AT pode ser feito mediante a administração de plasma fresco (1 a 3 unidades para um adulto). Um concentrato liofilizado estável, denominado trombate, produzido pela empresa Bayer é apresentado em frascos contendo 500 ou 1000 UI. Esse concentrado eleva a AT em aproximadamente 30% por cada 1000 UI. Seu custo, entretanto, é extremamente elevado e o produto é de difícil obtenção.

## TROMBOCITOPENIA INDUZIDA PELA HEPARINA

O uso prolongado da heparina tem sido associado à redução do número de plaquetas circulantes. Essa trombocitopenia na maioria dos casos é assintomática. Entretanto, em determinadas circunstâncias, os pacientes podem apresentar complicações significativas, de natureza hemorrágica ou trombótica. As complicações dessa trombocitopenia podem ser fatais em até 10% dos pacientes que desenvolvem sintomas.

Muitos pacientes submetidos ao uso prolongado de heparina desenvolvem um quadro de trombocitopenia conhecida como TIH tipo I, benigna e que não acarreta qualquer complicação. Essa forma de trombocitopenia resulta de ação direta da heparina sobre as plaquetas. Alguns pacientes, entretanto, desenvolvem uma forma mais severa de trombocitopenia, do tipo imune, conhecida como TIH tipo II. Esta forma costuma ocorrer 5 a 15 dias após a administração continuada da heparina. Sua incidência ainda não é bem conhecida. Alguns estudos demonstram que a heparina de origem bovina produz a síndrome de TIH cinco vezes mais frequentemente do que a heparina de origem porcina.

A TIH se diferencia de outras trombocitopenias de natureza imunológica e induzidas por drogas, pelas seguintes características:

1. Os anticorpos associados à produção da TIH, com frequência desaparecem algumas semanas após a interrupção do uso da heparina;
2. A síndrome clínica nem sempre reaparece quando a heparina é novamente administrada ao paciente;
3. A continuação do tratamento, algumas vezes, produz o desaparecimento da síndrome;



4. A agregação plaquetária in vitro é paciente-específica;
5. Alguns pacientes apresentam trombozes e coagulação intravascular disseminada; e
6. Não há resposta favorável à terapia com corticosteroides.

A TIH parece estar relacionada ao aparecimento gradual de anticorpos (fração IgG das imunoglobulinas) anti-heparina. Uma parte das moléculas da heparina administrada aos pacientes liga-se à membrana das plaquetas.

A formação dos aglomerados plaquetários é parte fundamental dos mecanismos de produção da síndrome e, por esta razão, a TIH também é conhecida como Trombose Associada à Heparina (TAH).

A TIH pode ser caracterizada como uma resposta imune estimulada pela presença de um complexo de heparina com o fator plaquetário 4 (PF4), que se manifesta clinicamente por trombocitopenia, com ou sem trombose. Os eventos trombóticos nos pacientes com TIH são predominantemente venosos e não arteriais. O desenvolvimento dos anticorpos, contudo, nem sempre resulta em trombocitopenia ou em eventos catastróficos. Os anticorpos, que são dos isotipos IgG, IgM e IgA podem ser facilmente quantificados por um teste ELISA que contém um complexo de heparina e fator plaquetário 4. A formação de anticorpos pode ser reduzida pelo uso da heparina não fracionada ou da heparina de baixo peso molecular. Para os pacientes que necessitam anticoagulação e tem anticorpos ao complexo heparina-PF4, procura-se uma alternativa segura e reprodutível. Bivalirudina e outros anticoagulantes tem sido experimentados com algum sucesso.

O tipo II da TIH pode ser acompanhado de significativas morbidade e mortali-

dade. Cerca de 20% dos seus portadores apresentam fenômenos trombóticos que podem estar limitados aos vasos cutâneos ou podem acometer os vasos centrais e originar embolias pulmonares ou periféricas. Alguns pacientes apresentam extensas trombozes e coagulação intravascular disseminada. A mortalidade nesse subgrupo de pacientes pode alcançar 35%.

A presença de trombocitopenia induzida pela heparina constitui contraindicação absoluta à administração de heparina. Quando estes pacientes necessitam de cirurgia com circulação extracorpórea, a anticoagulação deve ser obtida mediante condutas alternativas, que não incluem a administração da heparina.

Não há, até o momento, uma conduta claramente identificada como a mais eficaz para o manuseio da ECMO nos portadores de TIH.

## **HEPARINA NOS MATERIAIS SINTÉTICOS**

O problema do contato do sangue com materiais sintéticos tem suscitado a busca de alternativas para a anticoagulação sistêmica. Diversos projetos incluem a produção de cânulas, tubos, oxigenadores e reservatórios, com superfícies impregnadas de moléculas de heparina, ou com as moléculas da heparina quimicamente ligadas aos materiais, com o objetivo de reduzir as necessidades de anticoagulação. Alguns relatos de bons resultados não foram suficientes para introduzir aqueles materiais na prática diária. Até o presente, o uso da heparina e outras substâncias para modificar as propriedades das superfícies dos circuitos, permanece na esfera da experimentação laboratorial e clínica.