

Relato
de Caso

Trombocitopenia em Unidade Coronariana: Relato de caso e revisão da literatura

11

Thrombocytopenia in the Coronary Care Unit: Case report and review of the literature

Ilan Gottlieb

Universidade Federal do Rio de Janeiro
Johns Hopkins Hospital, Baltimore, USA

Palavras-chave: Trombocitopenia, Balão intra-aórtico de contrapulsção, Terapia intensiva

Key words: Thrombocytopenia, Intra-aortic balloon pump, Intensive care

Resumo

Trombocitopenia é um achado freqüente em unidades de terapia intensiva cardiológica; neste ambiente onde grande parte do arsenal terapêutico diminui a coagulabilidade sanguínea, a baixa contagem plaquetária representa um desafio ao médico intensivista. Este relato de caso ocorreu no Hospital Johns Hopkins, em Baltimore (EUA), em 2003, quando o autor esteve em visita a esta instituição. É apresentada uma revisão da literatura e uma breve discussão do caso.

Summary

Thrombocytopenia is a frequent finding in any coronary care unit. In an environment where many of the medications used increase the bleeding risk, low platelet counts are a challenge to the intensivist. The case presented was witnessed when the author visited the Johns Hopkins Hospital, Baltimore, United States, in the year 2003. A review of the literature was made and at last the case in question was discussed.

Introdução

É rotina para os médicos cardiologistas que trabalham em unidades coronarianas o tratamento de pacientes trombocitopênicos. Esses pacientes geralmente são de difícil manejo, uma vez que grande parte do arsenal terapêutico usado nesse ambiente visa a diminuir a coagulação sanguínea, aumentando assim ainda mais o risco de sangramento. A seguir, é apresentado o caso de uma paciente, admitida num hospital de grande porte nos Estados Unidos, que evoluiu com trombocitopenia severa. Neste trabalho é descrita a avaliação diagnóstica da causa da trombocitopenia e a seguir uma revisão da literatura sobre o assunto.

precordial intermitente. Evoluiu com hipotensão progressiva apesar de ressuscitação volêmica e dispnéia, sendo necessária intubação orotraqueal e colocação de um balão intra-aórtico de contrapulsção (BIA). A paciente foi então transferida para o hospital Johns Hopkins após 24 horas da admissão no hospital secundário e 6 horas após a introdução do BIA, com o diagnóstico de sepsé urinária, síndrome coronariana aguda sem supra de ST e choque circulatório.

A paciente era assintomática até quatro meses antes da admissão, quando começou a queixar-se de dispnéia progressiva aos esforços e dispnéia paroxística noturna. Foi naquela época avaliada por médico cardiologista, sendo submetida a cateterismo cardíaco e ecocardiograma, que demonstraram doença arterial coronariana trivascular grave e disfunção grave do ventrículo esquerdo, com fração de ejeção de 15% e pressões de enchimento muito altas. Um estudo de isquemia

Relato de Caso

Mulher de 79 anos foi levada ao hospital com história de dois dias de náusea, cansaço e dor

e viabilidade miocárdica com tálho foi negativo para ambos. Sua função renal era normal. A paciente foi compensada clinicamente e teve alta em uso das seguintes medicações: furosemida, aspirina, digoxina, lisinopril, sinvastatina, espirolactona e carvedilol.

Na admissão à unidade coronariana do Hospital Johns Hopkins, a paciente estava sedada, intubada e acoplada a um ventilador mecânico; frequência cardíaca de 67 batimentos por minuto e a pressão 115mmHgx30mmHg, em uso de aminas vasopressoras. Sua ectoscopia era normal e seu exame cardiovascular demonstrava ritmo cardíaco regular com a presença da terceira bulha. No primeiro dia de internação neste hospital um cateter de Swan-Ganz foi colocado, com o padrão hemodinâmico compatível com uma mistura de choque distributivo e cardiogênico. Exames laboratoriais (Tabela 1) demonstraram sinais de insuficiência renal, elevação de troponina I e leucocitose importante com desvio à esquerda. Houve crescimento de *E. coli* em duas hemoculturas colhidas no hospital de origem e o EAS era compatível com infecção urinária.

Os medicamentos recebidos pela paciente desde a admissão até o décimo dia de internação estão apresentados no Quadro 1.

No segundo dia de internação hospitalar foi constatada trombocitopenia severa (Tabela 1), sendo iniciada a investigação da causa. A administração de heparina não-fracionada intravenosa foi temporariamente suspensa, e argatroban foi

iniciado para anticoagulação sistêmica. O painel de coagulação não demonstrava evidências de coagulação intravascular disseminada. A paciente não apresentou evidências de sangramento anormal, e em duas ocasiões foram transfundidas plaquetas.

No oitavo dia de internação, 24 horas após a retirada do balão intra-aórtico, a contagem plaquetária subiu drasticamente, para níveis próximos a 100000/mm³.

Discussão do Caso

Trombocitopenia é freqüente em unidades de terapia intensiva¹, tem inúmeras causas e decorre em última análise quando plaquetas são destruídas, seqüestradas ou não produzidas. Representa um problema clínico ainda mais desafiador em unidades coronarianas, uma vez que boa parte do armamentário terapêutico cardiológico interage com o sistema de coagulação, aumentando assim o risco de sangramento. Define-se trombocitopenia como a queda maior que 50% na contagem plaquetária ou valores menores que 100000/mm³. A literatura é controversa sobre qual seria a contagem plaquetária que representa aumento do risco de sangramento, mas trabalhos recentes indicam que o risco de sangramento espontâneo não aumenta até valores tão baixos quanto 5000/mm³ a 10000/mm³.^{2,3} No entanto, é importante salientar que esses trabalhos são em sua maioria realizados com pacientes portadores de câncer que não usam antiplaquetários e anticoagulantes tão freqüentemente quanto o modelo de paciente internado em uma unidade coronariana.

Tabela 1

Resumo dos dados laboratoriais e determinação da presença ou não do BIA durante os 10 primeiros dias de internação.

	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5	Dia 6	Dia 7	Dia 8	Dia 9	Dia 10
Creatinina (mg/dl)	3,3	3,6	3,2	2,9	2,7	2,4	2,3	2,0	1,7	2,0
Troponina I (ng/ml)	17,2	15,6								
Plaquetas (k/mm ³)	105	29	11	26	17	47	12	95	119	95
Hemoglobina (g/dl)	13,8	11,8	11,5	12,0	11,7	11,9	11,2	8,8	10,7	11,5
BIA	em uso	retirado	retirado	retirado						
Leucócitos (/mm ³)	23380	17180	13140	15090	13790	15570	18580	14930	15540	15410

Quadro 1

Medicamentos recebidos pela paciente até o 10º dia de internação

Amiodarona	Dobutamina	Metoclopramida
Argatroban	Dopamina	Midazolam
Aspirina	Fentanil	Neosinefrina
Atorvastatina	Furosemida	Piperacilina / Tazobactam
Clorotiazida	Pantoprazol	Vasopressina
Colestiramina	Gatifloxacina	Vancomicina
Digoxina	Heparina intravenosa	Vitamina K

Aproximadamente 20% de pacientes internados em unidades de terapia intensiva médico-cirúrgicas apresentam trombocitopenia^{1,4,5}; 16,4% dos pacientes de uma coorte de pacientes trombolisados⁶ e 7% dos pacientes no trial PURSUIT⁷, (recebendo integrilina, heparina e aspirina). Os grupos *Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction* (TAMI) e *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) demonstraram que a trombocitopenia em pacientes com infarto agudo do miocárdio e supradesnível de ST que receberam trombolítico está associada a aumento significativo na mortalidade intra-hospitalar, sangramento e tempo de permanência no hospital^{8,9}. Outros trabalhos provaram que a trombocitopenia em pacientes com síndrome coronariana aguda submetidos à angioplastia confere um pior desfecho clínico, como morte ou infarto^{10,11}.

Apesar de o raciocínio lógico apontar o risco aumentado de sangramento como causa do aumento da morbidade dos pacientes, a trombocitopenia parece ser apenas um marcador de risco, e não o responsável primário por eventos adversos em terapia intensiva. Este achado independe da severidade da doença^{5,7}.

Nesta revisão, serão analisadas as causas mais freqüentes de trombocitopenia em unidades coronarianas: espúria, secundária ao consumo induzido por aparatos intravasculares, induzida por drogas e coagulação intravascular disseminada.

Trombocitopenia espúria

É um achado laboratorial benigno, que deve ser excluído antes de investigações clínicas desnecessárias. A falsa trombocitopenia é decorrente da formação de agregados plaquetários na amostra sanguínea, o que faz com que a máquina conte as plaquetas como se fossem leucócitos. O mecanismo proposto envolve a presença de aglutininas no soro, que se liga a epítomos plaquetários normalmente escondidos. O EDTA utilizado como anticoagulante nos tubos de hemograma faz com que esses epítomos nos receptores IbIIIa sejam expostos, resultando em agregação plaquetária¹². A presença de grandes volumes plaquetários no histograma (<15 fl) indica que este fenômeno possa estar ocorrendo.

Numa meta-análise dos trabalhos CAPTURE, EPIC, EPILOG e EPISTENT¹³ com 8555 pacientes recebendo abciximab ou placebo, a incidência de pseudotrombocitopenia foi responsável por 36,3% de todos os casos de trombocitopenia, sem implicação clínica.

O diagnóstico de trombocitopenia espúria pode ser realizado examinando-se um esfregaço de sangue periférico do tubo contendo EDTA, onde se observam agregados plaquetários. Pode-se também repetir a contagem plaquetária utilizando-se citrato de sódio ou heparina como anticoagulantes.

Trombocitopenia secundária ao uso de cateteres intravasculares

A maioria dos cateteres intravasculares utilizados em unidades coronarianas, como Swan-Ganz, linhas arteriais e venosas podem induzir trombocitopenia por consumo e/ou destruição plaquetárias. No entanto, o BIA (como a paciente do caso relatado estava em uso) é o principal agente causador de trombocitopenia clinicamente significativa. Isso ocorre em razão da exposição prolongada das plaquetas à superfície de poliuretano do balão e pela destruição plaquetária direta por esmagamento. O BIA também pode levar ao consumo dos fatores de coagulação, aumentando o risco de sangramento.

Um recente estudo prospectivo¹⁴ analisou 109 pacientes com síndrome coronariana aguda, dos quais a metade estava em uso do BIA e todos recebiam heparina não-fracionada. No grupo de pacientes que usava BIA, 47% desenvolveram trombocitopenia contra 12% daqueles que não utilizavam o cateter ($p < 0,01$). Os autores observaram uma queda progressiva e previsível da contagem plaquetária após a inserção do BIA até aproximadamente 63% dos níveis basais. O nadir foi no quarto dia, tendo a contagem estabilizado após esse período. Todos os pacientes tinham mais de 150000 plaquetas/mm³ na admissão e nenhum apresentou níveis menores do que 75000/mm³ durante o estudo. A análise multivariada demonstrou que o uso do BIA foi independentemente associado à trombocitopenia, com o OR de 7,2. Após a remoção do aparato, as plaquetas subiram rapidamente. Nenhum evento adverso como sangramento ou necessidade de transfusão foi observado nesse grupo de pacientes com contagem plaquetária basal maior que 150000/mm³.¹⁴ O estudo PURSUIT também observou uma elevação independente de duas vezes no risco de trombocitopenia no grupo que usou BIA⁷.

Não há valor absoluto para o número de plaquetas que indique a retirada do aparato intravascular. A incidência de sangramento é baixa, mas o risco deve ser avaliado de forma individual. Da mesma maneira, não há contra-indicação absoluta à inserção de tais aparatos em pacientes trombocitopênicos, mas lugares compressíveis devem ser escolhidos. Um estudo demonstrou

segurança na inserção de cateteres venosos profundos em pacientes mesmo que severamente trombocitopênicos, desde que seja executado por médicos experientes¹⁵.

Trombocitopenia induzida por drogas

A trombocitopenia induzida por drogas pode ocorrer por dois mecanismos distintos: supressão de sua produção ou aumento da degradação. Alguns medicamentos, como os quimioterápicos, são diretamente tóxicos à medula óssea, enquanto outros como heparina, ouro, penicilinas e cefalosporinas podem causar destruição plaquetária mediada por processos imunes. A associação definitiva entre determinada droga e trombocitopenia só pode ser feita se alguns critérios forem preenchidos: (a) a trombocitopenia só ocorreu após a introdução da droga e reverteu após a interrupção do agente, (b) exclusão de outras causas de trombocitopenia e (c) a readministração da droga provoca recorrência da trombocitopenia.

De maneira a evitar a interrupção inoportuna de medicações necessárias, o médico clínico freqüentemente precisa optar pela descontinuidade de uma ou mais drogas. Ele levará em conta a probabilidade individual de indução de trombocitopenia. Para auxiliar nessa decisão, George et al. revisaram a literatura sobre o assunto e determinaram o grau de evidência científica que cada droga possui para a indução de trombocitopenia¹⁶. A lista completa está fora do objetivo desse artigo, mas algumas medicações, comumente utilizadas em terapia intensiva cardiológica, têm evidência definitiva como indutores: digoxina, clorotiazida, amiodarona, quinidina, metildopa, vancomicina, acetaminofeno, entre muitas outras.

Trombocitopenia induzida pela heparina

Heparina é uma causa amplamente conhecida de trombocitopenia, acontecendo mais freqüentemente com as heparinas não-fracionadas (HNF) do que com as de baixo peso molecular (HBPM)¹⁷. É estimado que de 10% a 20% dos pacientes tratados com HNF desenvolverão trombocitopenia induzida por heparina (TIH), normalmente na forma não-imune, ou tipo I, a qual incide nos primeiros três dias de tratamento e se caracteriza por leve queda da contagem plaquetária e recuperação mesmo com o uso continuado da heparina, sem implicações clínicas¹⁸.

Uma avaliação mais cuidadosa deve ser feita com a forma imune da TIH, ou tipo II, que ocorre de 0,3%

a 3% dos pacientes em uso de HNF por quatro ou mais dias. Essa é uma condição grave, associada à trombose e hemorragia, e a um prognóstico pior. A incidência de TIH é maior quando a administração é venosa e quanto mais prolongado for o uso da heparina. O início do quadro se situa entre o 3º e 16º dias de tratamento (média no 6º dia), com o nadir da contagem plaquetária geralmente entre 30000/mm³ e 60000/mm³, mas pode chegar a valores como 5000/mm³. Em pacientes expostos à heparina nos últimos três meses, a trombocitopenia pode ocorrer em horas, especialmente se ainda há anticorpos circulantes¹⁹. Idade, sexo ou discrasias sanguíneas não são fatores de risco²⁰.

A fisiopatogenia da TIH é complexa. Acredita-se que a heparina se ligue diretamente à superfície plaquetária em moléculas chamadas fator plaquetário 4 (FP4). O complexo heparina-FP4 estimula o sistema imune a produzir anticorpos contra ele. O complexo heparina-FP4-IgG se liga no receptor FcIIa na superfície plaquetária, resultando em ligação cruzada e ativação plaquetária, levando à cascata de eventos responsável pelas complicações observadas na TIH^{18,20,21}.

A forma mais dramática de TIH é associada à trombose, que pode acontecer em qualquer lugar do sistema venoso ou arterial. Pacientes com diagnóstico de TIH têm 35% de chance de desenvolver uma trombose clinicamente significativa, 30% de mortalidade e 25% de risco de amputação durante a sua hospitalização²². Necrose cutânea também é comum, principalmente em áreas ricas em gordura, como o abdome. Hemorragia é um evento mais raro, uma vez que raramente as plaquetas caem para valores menores que 20000/mm³. Amnésia global transitória e hemorragia adrenal também podem ocorrer. É importante notar que contagens normais de plaquetas não excluem o diagnóstico de TIH.

O diagnóstico laboratorial se dá por dois tipos de testes que se complementam: funcionais e imunológicos. O teste da liberação de serotonina é um exame funcional considerado o padrão-ouro para o diagnóstico, com alta especificidade e sensibilidade²³. Consiste na observação da liberação de serotonina marcada após contato de heparina com plaquetas de doadores com o soro do paciente. No entanto, este é um teste caro e que demanda muito tempo, sendo pouco disponível fora do ambiente de pesquisa. O teste de agregação plaquetária induzida pela heparina é também funcional, e consiste em misturar o plasma do paciente com heparina e plaquetas de doadores, observando a formação de agregados plaquetários ao microscópio óptico. É um exame

de fácil realização, mas com especificidade baixa²⁴.

O ELISA é um teste imunológico que detecta os anticorpos direcionados ao conjunto FP4-heparina no plasma, tendo sensibilidade maior que 90%²³. Como alguns pacientes que desenvolvem anticorpos não possuem os critérios clínicos diagnósticos de TIH, este teste carece de especificidade, devendo ser indicado apenas para pacientes com quadro clínico compatível. Os melhores resultados estão na combinação de um teste funcional com um teste imunológico²³.

Um estudo recente com pacientes admitidos por síndrome coronariana aguda tratados com HNF mostrou que o achado dos anticorpos contra FP4-heparina é um preditor independente de morte ou infarto em 30 dias (OR 4,0; p=0,0093)²⁵. Todos os pacientes tinham contagem plaquetária normal e não apresentavam quadro clínico de TIH. Este achado deve explicar porque nos pacientes com síndrome coronariana aguda, o desenvolvimento de trombocitopenia está associado à maior incidência de efeitos adversos e pior prognóstico.

O diagnóstico de TIH é inicialmente clínico, uma vez que os testes laboratoriais são demorados. Trombocitopenia ou trombose inexplicada em um paciente recebendo heparina é suficiente para a suspeita de TIH, sendo que a administração de todas as formas de heparina deve ser interrompida, até que os resultados laboratoriais descartem TIH.

A interrupção da administração de heparinas é essencial no tratamento de TIH, mas não é suficiente, uma vez que aproximadamente 50% dos pacientes com diagnóstico de TIH que não manifestaram trombose terão um evento tromboembólico em 30 dias^{26,27}. Um anticoagulante alternativo deve ser utilizado, como o argatroban, a lepirudina ou o danaparóide, sempre em doses terapêuticas²⁸.

Argatroban é uma pequena molécula que inibe diretamente a trombina. Ele foi aprovado pela entidade regulamentadora americana (FDA) para tratamento de TIH em 2000, associada ou não à trombose. É monitorizado pelo aPTT, tem meia-vida plasmática curta e é metabolizado e excretado pelo fígado, não necessitando de ajuste em pacientes com disfunção renal. Em estudo recente, Bruce et al trataram pacientes com TIH com argatroban e compararam com controles históricos. Eles relatam uma redução absoluta no risco relativo para o desfecho primário em 15% e 10% nos pacientes com e sem manifestação de trombose, respectivamente. Não houve risco adicional de sangramento²⁹.

Danaparóide é um heparinóide excretado pelos rins com ação predominante anti-Xa e pequena atividade antitrombina. Ele tem aprovação pelo FDA para profilaxia de TVP após cirurgia de quadril, mas não para tratamento de TIH, apesar de ter eficácia comprovada^{28,30}. As desvantagens do danaparóide são sua meia-vida longa, a ausência de antagonistas e a necessidade de monitorização freqüente do fator anti-Xa. Deve ser usado com muita cautela em pacientes com disfunção renal.

Lepirudina é uma forma recombinante da hirudina, inibindo diretamente a trombina. Ela reduz o desfecho combinado de morte, novas complicações tromboembólicas e amputação de 6,1% ao dia para 1,3% ao dia durante o tratamento^{30,31}, sendo aprovada pelo FDA para uso em TIH. Tem meia-vida curta, mas deve ser usada com cautela em pacientes com disfunção renal. Sua dose terapêutica é monitorizada pelo aPTT.

As heparinas de baixo peso molecular são contraindicadas, pois apesar de serem raramente implicadas na fisiopatogênese da TIH, uma vez deflagrada a doença, elas possuem alto grau de reatividade cruzada. No entanto, elas podem ser usadas em pacientes com história passada de TIH que já não tenham mais anticorpos circulantes^{32,33}.

A transfusão de plaquetas é relativamente contraindicada, pois apesar da baixa contagem plaquetária, o risco de sangramento é muito baixo, além do risco teórico da infusão das novas plaquetas piorarem o processo trombótico.

Apesar da melhor compreensão da TIH nos últimos anos, ainda restam muitas dúvidas. Os testes laboratoriais para TIH são demorados, e o tempo apropriado para o início do tratamento ainda é motivo de controvérsia. Como a maioria das complicações acontece entre a suspeita diagnóstica e o início da terapêutica³¹, é recomendável a interrupção da heparina e o início de outro anticoagulante enquanto se aguardam os resultados dos exames laboratoriais, especialmente se o paciente tiver baixo risco de sangramento, alta suspeita clínica de TIH ou outra indicação para anticoagulação. A duração do tratamento em pacientes sem trombose é outra controvérsia. Os pacientes devem claramente ser anticoagulados pelo menos até que a contagem plaquetária normalize, mas é recomendável que permaneçam com anticoagulantes orais por mais 2 meses, uma vez que o risco de trombose é alto até dois meses depois da suspensão dos anticoagulantes venosos^{32,33}.

Pelo aumento no risco de trombose no início do tratamento com cumarínicos, estes devem ser sempre iniciados sobrepostos com anticoagulante venoso, tardiamente no curso da TIH e de preferência em baixas doses. Os inibidores diretos da trombina prolongam o tempo de atividade da trombina, o que dificulta ajustes da dose do cumarínico.

A reexposição à heparina deve ser evitada em pacientes com história de TIH, especialmente nos 3 meses após o diagnóstico. No entanto, caso não haja mais anticorpos circulantes, a reexposição pode ser segura, principalmente se esta for de curta duração, como no caso de cirurgia cardíaca^{19,33,34}.

Trombocitopenia associada aos inibidores da glicoproteína IIb/IIIa

Trombocitopenia é um importante efeito colateral da terapia com inibidores da glicoproteína IIb/IIIa (IGP IIbIIIa), estando relacionada a aumento do risco de sangramento, morbidade e mortalidade^{7,35,36,37,38}, com incidência entre 2% e 4%, provavelmente maior com abciximab^{35,36,38}. Uma característica única nessa classe de medicamentos é a possibilidade de indução de trombocitopenia nas primeiras 24 horas de tratamento, algumas vezes em até 30 minutos. Ainda não é clara a fisiopatogenia dessa trombocitopenia tão precoce³⁹.

No estudo EPIC, a trombocitopenia ocorreu mais frequentemente nos pacientes que receberam abciximab em infusão contínua precedida por um bolus, quando comparado àqueles que só receberam bolus e placebo. Os pacientes que apresentaram trombocitopenia eram mais magros (<80kg), mais idosos (>65 anos) e negros. Também apresentaram risco aumentado aqueles com doença arterial periférica, trivasculares ou com contagens plaquetárias mais baixas na admissão (<200000/mm³)³⁵.

Os três principais estudos com tirofiban foram o RESTORE, PRISM e PRISM-PLUS. Destes, o PRISM⁴⁰ foi o único a comprovar maior incidência estatisticamente significativa de trombocitopenia no grupo ativo.

Dessa forma, é boa prática clínica monitorizar a contagem plaquetária dos pacientes que estão sendo tratados com IGP IIbIIIa, 6 e 12 horas após a administração desses agentes, e depois diariamente. Caso ocorra trombocitopenia, a droga deverá ser interrompida.

Trombocitopenia e coagulação intravascular disseminada

Coagulação intravascular disseminada (CID) é mais freqüente em centros de terapia intensiva gerais e cirúrgicos do que em unidades coronarianas, devido ao perfil diferente dos pacientes. CID é geralmente uma complicação de alguma doença de base, caracterizada pela deposição generalizada de fibrina, ativação da crase e consumo dos fatores de coagulação e de plaquetas⁴¹. Isso ocorre quando o sangue é exposto à grande quantidade de fator tecidual, com produção maciça de trombina, sobrecarregando os sistemas de controle do organismo. A liberação compensatória do ativador do plasminogênio tecidual induz fibrinólise, com liberação dos produtos de degradação de fibrina, os quais podem ser medidos em laboratório e são usados para confirmação diagnóstica.

A consequência clínica dessa cascata de eventos é a coexistência de discrasia sanguínea por consumo e isquemia tecidual por oclusão da microcirculação, levando à disfunção de múltiplos órgãos, como rins, pulmões, fígado e sistema nervoso central.

Além de trombocitopenia, outros achados laboratoriais de CID são evidências de hemáceas fragmentadas no esfregaço de sangue periférico, causadas pelo trauma que as mesmas sofrem ao passar pela microcirculação com depósito de fibrina. O aumento do TAP e aPTT ocorre pelo consumo dos fatores de coagulação. O fibrinogênio e os fatores V e VIII plasmáticos também estão reduzidos pelo mesmo motivo, e os níveis plasmáticos dos produtos de degradação da fibrina e do dímero-D. Coagulação intravascular disseminada aguda também é caracterizada por níveis plasmáticos baixos dos inibidores endógenos da coagulação, como a antitrombina e as proteínas C e S.

O tratamento da CID é geralmente de suporte, com transfusão de hemoderivados quando necessário e tratamento da doença de base. Pacientes com contagem plaquetária menor que 50000/mm³ e sangramento ativo devem receber transfusão de plaquetas (uma unidade por cada 10kg de peso do paciente), mas a contagem se eleva menos que o habitual pelo consumo contínuo de plaquetas. Devido ao alto risco de sangramento, pacientes com fibrinogênio menor que 50 mg/dL devem ser transfundidos com plasma ou crioprecipitado, com valor-alvo acima de 100 mg/dL. Não há evidências que heparina melhore a disfunção orgânica ou o prognóstico dos pacientes⁴². A administração de antitrombina III também foi ineficaz em pacientes com sepse grave⁴³.

Conclusão

A paciente relatada neste caso apresentou trombocitopenia severa e refratária muito precocemente no curso clínico. Como ela provavelmente recebeu heparina em internação prévia um mês antes, TIH tipo II de início precoce foi aventada, tendo sido suspensa toda a infusão de heparina e iniciado argatroban como anticoagulante tanto para tratamento da síndrome coronariana aguda quanto pelo BIA. Argatroban foi escolhido por sua metabolização hepática, uma vez que a paciente apresentava insuficiência renal aguda. Uma vez que os anticorpos anti-FP4 foram negativos, a heparina foi reiniciada.

Há no caso inúmeras causas possíveis de trombocitopenia, como a induzida por drogas, CID e secundária ao uso do BIA. No entanto, a correlação temporal precisa com a retirada do BIA e a elevação da contagem plaquetária (passou de 12000/mm³ para 86000/mm³ após 12 horas da retirada do BIA) sugere que o BIA foi o fator determinante da trombocitopenia, apesar de ser muito raro o achado de contagem tão baixa associada ao BIA isoladamente.

Referências bibliográficas

- Baugman PR, Lower EE, Flessa HC, et al. Thrombocytopenia in the intensive care unit. *Chest*. 1993;104:1243-247.
- Gmur J, Burger J, Schanz U, Fehr J, et al. Safety of stringent prophylactic platelet transfusion policy for patients with acute leukemia. *Lancet*. 1991;338:1223-226.
- Gil-Fernandez JJ, Alegre A, Fernandez-Villalta MJ, Pinilla I, et al. Clinical results of a stringent policy on prophylactic platelet transfusion: Non randomized comparative analysis in 190 bone marrow transplant patients from a single institution. *Bone Marrow Transplant*. 1996;18:931-35.
- Bonfiglio MF, Traeger SM, Kier KL, et al. Thrombocytopenia in intensive care patients: A comprehensive analysis of risk factors in 314 patients. *Ann Pharmacother*. 1995;29:835-42.
- Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med*. 2000;28:1871-876.
- Harrington RA, Sane DC, Califf RM, Topol EJ, et al. Clinical importance of thrombocytopenia occurring in the hospital phase after the administration of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(4):891-98.
- McClure MW, Berkowitz SD, Califf RM, et al, for the PURSUIT Investigators. Clinical significance of thrombocytopenia during non-ST elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 1999;99:2892-900.
- Harrington RA, Sane DC, Califf RM, Topol EJ, et al, for the TAMI Study Group. clinical importance of thrombocytopenia occurring in the hospital phase after administration of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:891-98.
- Bovill EG, Terrin ML, Chesebro JH, et al, for the TIMI Investigators. Hemorrhagic events during therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator, heparin and aspirin for acute myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 1991;115:256-65.
- Berkowitz SD, Sane DC, Sigmon KM, Califf RM, for the EPIC Study Group. Occurrence and clinical significance of thrombocytopenia in a population undergoing high-risk percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:387-92.
- Berkowitz SD, Granger CB, Califf RM. Thrombocytopenia was associated with greater hemorrhage and higher mortality in GUSTO IIb trial. [Abstract]. *Thromb Haemost*. 1997;236:PS-962.
- Fiorin F, Steffan A, Pradella P, Bizzaro N, Potenza R, De Angelis V. IgG platelet antibodies in EDTA-dependent pseudothrombocytopenia bind to platelet membrane glycoprotein IIb. *Am J Clin Pathol*. 1998;110(2):178-83.
- Sane D, Damaraju LV, Califf RM, et al. Occurrence and clinical significance of pseudothrombocytopenia during abciximab therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:75-83.
- Vonderheide RH, Thadani R, Kuter DJ. Association of thrombocytopenia with the use of intra-aortic balloon pumps. *Am J Med*. 1998;105(1):27-32.
- Doerfler ME, Kaufman B, Goldenberg A. Central venous catheter placement in patients with disorders of hemostasis. *Chest*. 1996;110(1):185-88.
- George JN, Raskob GE, Vondracek T, et al. Drug-induced thrombocytopenia – A systematic review of published case reports. *Ann Intern Med*. 1998;129(11-Part 1):886-90.
- Warkentin TE, Levine MN, Kelton JG, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med*. 1995;332(20):1330-335
- Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: Towards consensus. *Thromb Haemost*. 1998;79:1.
- Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2001;344(17):1286-292.
- Walenga JM. Heparin-induced thrombocytopenia, paradoxical thromboembolism, and other adverse effects of heparin-type therapy. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2003;17(1):259-82.

21. Patnode NM, Gandhi PJ. Drug induced thrombocytopenia in the coronary care unit. *J Thromb Thrombolysis*. 2000;10:155-67.
22. Wallis DE, Workman DL, Lewis B, et al. Failure of early heparin cessation as treatment for heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med*. 1999;106(6):629-35.
23. Arepally G, Reynolds C, Tomaski A, Amiral J, Jawad A, Poncz M, et al. Comparison of PF4/heparin ELISA assay with the 14C-serotonin release assay in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol*. 1995;104(6):648-54.
24. Chong BH, Burgess J, Ismail F. The clinical usefulness of the platelet aggregation test for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. [Abstract]. *Thromb Haemost*. 1993;69(4):344-50.
25. Williams RT, Damaraju LV, Sane D, et al. Anti-platelet factor 4/heparin antibodies – An independent predictor of 30-day myocardial infarction after acute coronary ischemic syndromes. *Circulation*. 2003;107:2307-312.
26. Rice L, Nguyen PH, Vann AR. Preventing complications of heparin-induced thrombocytopenia. *Postgrad Med*. 2002;112:85-89.
27. Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med*. 1996;101(5):502-507.
28. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: Yet another paradox? *Thromb Haemost*. 2001;85:947-49.
29. Lewis BE, Wallis DE, Leya F, Hursting MJ, Kelton JG. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med*. 2003;163(15):1849-856
30. Farmer B, Eichler P, Kroll H, Greinacher A. A comparison of danaparoid and lepirudin in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 2001;85:950-57.
31. Greinacher A, Eichler P, Lubenow N, Kwasny H, Luz M. Heparin-induced thrombocytopenia with thromboembolic complications: meta-analysis of 2 prospective trials to assess the value of parenteral treatment with lepirudin and its therapeutic aPTT range. *Blood*. 2000;96(3):846-51.
32. Reanze O, Eichner A, Lubenow N, Kempf R, Greinacher A. The use of low molecular weight heparin in heparin-induced thrombocytopenia (HIT): a cohort study. [Abstract]. *Ann Hematol*. 2000;79(Suppl 1):198.
33. Alving BM. How I treat heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Blood*. 2003;101:31.
34. Potzsch B, Klovekorn WP, MadLener K. Use of heparin during cardiopulmonary bypass in patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia [Letter]. *N Engl J Med*. 2000;343:515.
35. Berkowitz SD, Sane DC, Sigmon KM, Shavender JH, Califf RM, et al. Occurrence and clinical significance of thrombocytopenia in a population undergoing high-risk percutaneous coronary revascularization. Evaluation of c7E3 for the prevention of ischemic complications (EPIC) study group. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(2):311-19.
36. Kereiakes DJ, Berkowitz SD, Topol EJ, et al. Clinical correlates and course of thrombocytopenia during percutaneous coronary intervention in the era of abciximab platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. *Am Heart J*. 2000;140:74-80.
37. Berkowitz SD, Harrington RA, Rund MM, Tchong JE. Acute profound thrombocytopenia after c7E3 Fab (abciximab) therapy. *Circulation*. 1997;95(4):809-13.
38. Suleiman M, Gruberg L, Beyar R, et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, eptifibatid and abciximab: outcomes, complications and thrombocytopenia during percutaneous coronary intervention. [Abstract]. *J Invasive Cardiol*. 2003;15(6):319-23.
39. Bougie DW, Wilker PR, Wuitschick ED, et al. Acute thrombocytopenia after treatment with tirofiban or eptifibatid is associated with antibodies specific for ligand-occupied GPIIb/IIIa. *Blood*. 2002;100:2071.
40. PRISM Study Investigators: A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Eng J Med*. 1998;338:1498-505.
41. Hack CE, de Groot MC, de Boer JP, Thijs LG. Coagulation disorders in septic shock. *Intens Care Med*. 1993;19 (Suppl 1):S8-15.
42. Feinstein DI. Treatment of disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost*. 1988;14:351.
43. Warren BL, Eid A, Opal SM, et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized control trial. *JAMA*. 2001;286:1869-878.