

Trombocitopenia imune associada à COVID-19: relato de caso e revisão de literatura

Immune thrombocytopenia associated to Covid-19: case report and literature review

Nathália Cristina de Jesus Pereira^{1*}, Pollyanna Freire Barbosa Lima¹, Mariana Moreira Diniz¹, Karine Joice Faria¹, Hemanuely Martins Rodrigues Berlinck², Ihan Bruno Lopes Rabelo³

RESUMO

Pacientes com COVID-19 podem apresentar trombocitopenia grave. Esse achado tem importante impacto no aumento de desfechos negativos e mortalidade, representando um importante fator prognóstico da doença. Vários mecanismos etiopatogênicos foram descritos, sendo a trombocitopenia imune um dos fatores mais frequentes. A abordagem terapêutica inclui como opções: corticoterapia, imunoglobulina, transfusão de plaquetas e análogos da trombopoietina. Este estudo tem como objetivo apresentar o relato de caso de uma paciente com PCR positivo para SARS-CoV-2, que desenvolveu queda acentuada e abrupta das plaquetas no 20º dia de internação. Além disso, casos semelhantes na literatura foram analisados e as possibilidades terapêuticas elencadas. Por fim, conclui-se que há a necessidade de estudos mais amplos para auxiliar a criação de protocolos sistematizados para o diagnóstico e abordagem dessa condição.

Palavras-chave: Trombocitopenia, COVID-19, corticoide.

ABSTRACT

COVID-19 patients may experience severe thrombocytopenia. Such finding has an important impact on the increase in negative outcomes and mortality, representing an important prognostic factor of the disease. Several etiopathogenetic mechanisms have been described, in which immune thrombocytopenia is one of the most frequent. The therapeutic approach includes as options: corticosteroid therapy, immunoglobulin, platelet transfusion and thrombopoietin analogs. The following study aims to present a case report of a patient with positive PCR for SARS-CoV-2 who developed a severe and abrupt drop in platelets on the 20th day of hospitalization. In addition, similar cases reports in the literature were analyzed and the therapeutic possibilities were listed. Finally, it is concluded that there is a need for broader studies to help create systematic protocols for the diagnosis and approach of this condition.

Keywords: Thrombocytopenia, COVID-19, corticoid.

¹ Universidade Federal de São João Del-Rei, Divinópolis-MG, Brasil.

² Programa de Residência em Clínica Médica no Complexo de Saúde São João de Deus, Divinópolis-MG, Brasil.

³ Equipe assistencial e de preceptoria no Complexo de Saúde São João de Deus, Divinópolis-MG, Brasil.

Instituição:

Hospital São Joao de Deus - Departamento de Clínica Médica. Rua do cobre, 800, Divinopolis, MG. Brasil.

* Autor Correspondente:

Nathália Cristina de Jesus Pereira
E-mail: nathaliacristinapereira@hotmail.com

Recebido em: 02/09/2020.

Aprovado em: 05/11/2020.

INTRODUÇÃO

O novo coronavírus, agente etiológico da doença denominada COVID-19, encontra-se em circulação desde dezembro de 2019. Esse vírus, à semelhança do SARS-CoV, é capaz de causar uma grave síndrome respiratória aguda em determinados pacientes e recebeu, portanto, a classificação taxonômica SARS-CoV-2.¹

Grande parte dos pacientes infectados apresenta-se assintomática ou com sintomas leves a moderados, tais como febre, fadiga, tosse seca e dispneia. Ademais, alterações hematológicas são comuns em pacientes com COVID-19. Estudo realizado na China com 1099 pacientes evidenciou que 82% cursaram com linfopenia, 36% com trombocitopenia e 33% com leucopenia.¹

Em relação à trombocitopenia, tem-se observado que esta geralmente ocorre de forma leve, sem potencial para cursar com sangramentos. Porém, há relatos de casos de trombocitopenia grave em pacientes com COVID-19, com repercussão no aumento de desfechos negativos, representando importante fator prognóstico.^{2,3,4}

Um estudo retrospectivo realizado com 1476 pacientes com COVID-19, evidenciou que a trombocitopenia foi mais frequente (72,7%) entre os pacientes que evoluíram para óbito comparado aos que sobreviveram (10,7%). Além disso, a intensidade de redução da contagem de plaquetas manteve relação diretamente proporcional com a mortalidade nesses pacientes (92,1% de mortalidade em pacientes com plaquetas entre $0-50 \times 10^9/L$ e 4,7% em pacientes com plaquetas acima de $150 \times 10^9/L$).⁴

No que se refere à etiopatogênese da trombocitopenia associada à COVID-19, destacam-se como principais mecanismos a redução da produção, bem como o aumento de destruição e consumo de plaquetas. Tais eventos podem ser decorrentes de diversos fatores, dentre os quais: 1) infecção direta da medula óssea pelo SARS-CoV-2, cursando com hematopoiese disfuncional, através da inibição de fatores de crescimento e indução de apoptose; 2) destruição de precursores hematopoiéticos na medula óssea, em virtude da tempestade de citocinas que ocorre em resposta à replicação viral; 3) danos aos capilares pulmonares, que acarretam aprisionamento e destruição de magacariócitos no leito pulmonar, diminuindo a liberação de plaquetas na circulação pulmonar e sistêmica; 4) aumento da fagocitose de plaquetas, em virtude da ativação maciça de macrófagos, em decorrência da tempestade de citocinas; 5) aumento da destruição de plaquetas devido à formação de imunocomplexos e opsonização por autoanticorpos; 6) formação de microtrombos em resposta à lesão endotelial (especialmente pulmonar), aumentando o consumo de plaquetas;^{1,5} 7) trombocitopenia induzida por medicamentos.⁶

Há evidências de que a trombocitopenia grave pode ocorrer em diversos estágios da doença, desde a fase ativa até o período tardio, pós-remissão dos sintomas.² O aumento da destruição de plaquetas mediado pelo sistema imune constitui um dos mecanismos encontrados: trombocitopenia imune.^{1,6} O manejo de pacientes com COVID-19 que desenvolvem esse quadro inclui como alternativas terapêuticas a corticoterapia, a administração de imunoglobulina, a transfusão de plaquetas e o uso de análogos de trombopoietina.^{2,6} A escolha deve levar em conta, dentre outros aspectos, o risco de sangramento ocasionado pela trombocitopenia, bem como a piora

potencial da infecção que pode ser desencadeada por alguns dos medicamentos utilizados.⁶

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 84 anos, com antecedentes de síndrome demencial, hipertensão arterial e epilepsia, em uso de carbamazepina e losartana. Procura atendimento hospitalar, com história de dor precordial típica, vômitos e dispneia. Paciente evoluiu com hipoxemia e estado confusional agudo, sendo necessária transferência para Unidade de Terapia Intensiva (UTI), quando foi descartada síndrome coronariana aguda. Foram interrogadas as hipóteses de quadro infeccioso/ tromboembolismo pulmonar (TEP) e realizada tomografia computadorizada (TC) de tórax (sem alterações significativas).

Proseguiu-se à investigação de um quadro infeccioso em potencial, sendo solicitado também PCR para SARS-CoV-2, cujo resultado foi positivo. Paciente recebeu antibioticoterapia endovenosa (7 dias de ceftriaxona e 5 dias de azitromicina) e dexametasona 6mg/dia via oral (10 dias). Evoluiu com melhora do quadro respiratório sem necessidade de ventilação mecânica, recebendo alta do UTI após 13 dias da admissão. Na enfermaria, necessitou de forma persistente de oxigenioterapia em baixo fluxo para manutenção de adequada saturação, porém com melhora clínica progressiva. Realizada angio-TC de tórax no D16 e descartado, novamente, TEP, com imagem evidenciando processo inflamatório/infeccioso pulmonar, típico para COVID-19.

À admissão a paciente apresentava anemia leve (Hb: 11,2 g/dL) e contagem de plaquetas de $281 \times 10^9/L$. Durante a internação, cursou com queda progressiva da hemoglobina (limite inferior de Hb: 7,4 g/dL). No 20º dia de internação, desenvolveu queda abrupta de plaquetas ($2 \times 10^9/L$) associada a quadro de epístaxe autolimitado, sem repercussões clínicas. Foram, então, aventadas as hipóteses de anemia hemolítica autoimune (AHAI) e trombocitopenia imune. Procedeu-se à pesquisa de marcadores de hemólise, sorologias para hepatites e outras infecções virais, marcadores infecciosos e distúrbios da coagulação, todos sem alterações.

No que se refere à abordagem terapêutica, foi realizada transfusão de 7 UI de plaquetas e iniciada corticoterapia via oral (prednisona 1 mg/kg/dia). Obteve-se baixa resposta após 24 horas (plaquetas = $10 \times 10^9/L$), sugerindo uma possível destruição periférica de plaquetas. A paciente manteve-se sem sangramentos e sem sinais de trombose.

Sendo assim, optou-se por substituir a corticoterapia oral por pulsoterapia com metilprednisolona (500 mg/dia por 3 dias) com início no D21, obtendo-se incremento significativo da contagem de plaquetas ($151 \times 10^9/L$, ao fim da pulsoterapia). Em seguida, foi instituída novamente corticoterapia via oral (prednisona 1mg/kg/dia) no D24, com manutenção da dos índices plaquetários dentro dos valores da normalidade. (**Tabela 1**)

A boa resposta ao corticoide, associada à normalidade das provas de coagulação, à ausência de evidências clínicas de infecção bacteriana e resultados negativos para hepatites e outras infecções virais, reforçou a hipótese de trombocitopenia imune. Portanto, não se julgou necessária a realização de estudo medular, devido ao incremento plaquetário satisfatório obtido.

Tabela 1. Exames realizados pela paciente durante a internação.

	D1	D14	D19	D20	D21	D22	D23	D24	D25	Valores de referência
Hemoglobina	11,2	9,7	7,4	7,2	6,8	7,3	7,1	8,1	8,0	De 12 a 16 g/dL
Leucócitos Global	5960	10290	14510	9960	13700	15700	17310	16430	15090	De 4000 a 1100/mm ³
Plaquetas	281	502	151	2	10	45	86	151	202	De 150 a 450x10 ⁹ /L
Creatinina		0,74	1,14	0,99				0,84	0,84	De 0,4 a 1,4 mg/dL
Ureia		53	170	147				133	133	De 28 a 49 mg/dL
Reticulócitos				73360						
Esquizócitos				Não realizado						
Coombs direto				Negativo						Negativo
Haptoglobina				242						De 40 a 280 mg/dL
Ácido fólico					6,99					Superior a 3,37 ng/mL
B12					762					De 211 a 911 pg/mL
RNI				1,0						De 0,8 a 1,2
TTPa				28						Até 18 segundos
Bilirrubina total				0,14						De 0,3 a 1,2 mg/100mL
Bilirrubina direta				0,08						De 0,1 a 0,3 mg/100mL
Bilirrubina indireta				0,06						De 0,2 a 0,8 mg/100mL
LDH				252						
Sorologias*									NR	NR

D: dia de internação; TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativado; LDH: lactato desidrogenase; NR: não reagente. * HIV/ Hepatite B e C/ Epstein Barr/ Citomegalovírus.

A paciente recebeu alta hospitalar com anemia moderada e contagem normal de plaquetas. Foi orientada a manter corticoterapia por 3 semanas e, posteriormente, promover retirada gradual do corticoide.

Por fim, conforme mencionado anteriormente, o aumento da destruição de plaquetas mediado pelo sistema imune é um dos mecanismos possíveis encontrados para a trombocitopenia associada à COVID-19.^{1,6} O caso relatado retrata essa provável causa de trombocitopenia grave, corroborado pela excelente resposta à corticoterapia e pela exclusão de demais causas de trombocitopenia.

DISCUSSÃO

O pronto reconhecimento e o tratamento da trombocitopenia grave associada à COVID-19 em tempo hábil são imprescindíveis no manejo dos pacientes que evoluem com essa complicação, a fim de evitar aumento de desfechos negativos. O objetivo da abordagem consiste em aumentar a contagem de plaquetas a níveis seguros, prevenindo a ocorrência de sangramentos graves e deterioração clínica.⁶

As opções terapêuticas incluem corticoterapia, administração de imunoglobulina intravenosa (IV), análogos da trombopoietina, além da transfusão de plaquetas em casos mais graves. A escolha depende da intensidade da trombocitopenia, bem como da gravidade e do tempo de infecção pelo vírus. A resposta a cada uma das terapias apresenta grande variação entre os indivíduos e possivelmente guarda relação com o mecanismo de

trombocitopenia prevalente em cada caso e com a fase de evolução da infecção pelo SARS-CoV-2 (se aguda ou de remissão).^{2,6}

Os corticoides constituem a primeira linha de tratamento para trombocitopenia imune isolada. Contudo, em pacientes com COVID-19 (especialmente na fase aguda da doença), essa medicação pode representar um risco devido ao potencial de aumento ou reativação da replicação viral, decorrente da inibição da resposta imune.^{2,6} Apesar desse risco, resultados do estudo RECOVERY mostraram que o uso de dexametasona em baixas doses reduz a mortalidade nos pacientes gravemente enfermos com COVID-19. Nos casos leves e moderados da doença esse benefício não foi observado.⁷

A utilização de corticoides de forma isolada ou em associação com outros medicamentos nos pacientes com COVID-19 que cursaram com trombocitopenia imune, foi descrita em relatos de casos encontrados na literatura. Dois desses casos ocorreram em pacientes na fase tardia ou de remissão da COVID-19. No primeiro, o uso de dexametasona (10mg/dia) foi associado à imunoglobulina IV (400mg/Kg/dia), o qual resultou em aumento da contagem de plaquetas (60x10⁹/L) após três dias de terapêutica.⁸ No segundo, o corticoide foi associado ao análogo da trombopoietina e, após quatro dias de terapêutica, a contagem plaquetária aumentou para 139x10⁹/L.⁶ Esses casos corroboram o sucesso do uso do corticoide no tratamento da trombocitopenia imune em quadros mais arrastados da COVID-19, como ocorreu no caso relatado neste artigo. Ademais, não foram descritos na literatura o uso de corticoides de forma isolada

para tratamento de trombocitopenia imune em pacientes na fase aguda da COVID-19.

Já a imunoglobulina IV representa uma boa escolha para aqueles pacientes em estágios iniciais de COVID-19 ou em risco iminente de sangramento e deterioração clínica, bem como naqueles que apresentam contraindicações ou falha ao uso de corticoides.^{2,6} Na literatura encontram-se descritos casos de trombocitopenia imune em pacientes com COVID-19 em fase aguda que obtiveram sucesso após tratamento com imunoglobulina IV. Em três casos o uso da imunoglobulina IV na dose de 1g/kg foi a primeira terapêutica realizada, com aumento da contagem de plaquetas após dois dias do tratamento.² Em um quarto relato, a imunoglobulina IV foi utilizada após insucesso da terapêutica com corticoide, com elevação da contagem plaquetária após 22 dias do tratamento.² Ademais, foram descritos casos de pacientes em fase de remissão da COVID-19 em que a imunoglobulina IV foi usada após falha de outras terapêuticas ou ainda como primeira opção de tratamento. Os desfechos nesses casos foram variáveis: ausência de resposta², elevação dos índices plaquetários^{2,6} ou óbito².

Em relação à transfusão de plaquetas, geralmente esta é indicada na trombocitopenia imune quando há presença ou risco potencial de sangramento ativo. Contudo, essa abordagem apresenta efeitos transitórios e induz melhor resposta quando associada à imunoglobulina e aos corticoides.⁹ Nos relatos até então disponíveis na literatura nos quais essa abordagem foi utilizada, apesar de indicada, a transfusão não foi capaz de induzir resposta satisfatória.^{3,6}

Por fim, existe ainda a opção de associar ao tratamento os análogos da trombopoietina. Essa medicação deve ser feita com cautela, devido ao potencial aumento do risco de tromboembolismo venoso.⁶ Dois casos descritos na literatura utilizaram essa abordagem, ambos com desfecho favorável.^{2,3}

CONCLUSÃO:

Em vista da incipiência dos estudos relacionados à infecção pelo SARS-CoV-2 associada a trombocitopenia imune e ao limitado conhecimento sobre as suas repercussões

no organismo, estudos mais robustos que envolvem essa temática são necessários. Esses estudos seriam úteis na criação de protocolos para diagnóstico e tratamento dessa complicação, de forma a reduzir a morbidade e a mortalidade dessa condição.

REFERÊNCIAS

1. Xu P, Qi Z, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patient. *Annals of Hematology* (2020). April 2020. 99:1205–1208.
2. Murt A, Eskazan AE, Yılmaz U, Ozkan T, Ar MC. COVID-19 presenting with immune thrombocytopenia: a case report and review of the literature. *J Med Virol*. June 2020; 1–3.
3. Zulfiqar AA, Lorenzo Villalba N, Hassler P, Andrés FE. Immune Thrombocytopenic Purpura in a Patient with Covid-19. *N Engl J Med*. April 2020. 2p.
4. Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu Y, Shang Y. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. April 2020; 18:1469–1472 PubMed .
5. Amgalan A, Othman M. Exploring possible mechanisms for COVID-19 induced thrombocytopenia: Unanswered questions. *J Thromb Haemost*. April 2020. 00: 1–2 PubMed .
6. Bomhof G, Mutsaers PGNJ, Leebeek FWG, Te Boehorst PAW, Hoffland J, Croles FN, Jansen AJG. COVID-19 associated immune thrombocytopenia. *BJH*: May 2020. Doi: 10.1111/bjh.16850. Online ahead of print.
7. Mahase E. Covid-19: Low dose steroid cuts death in ventilated patients by one third, trial finds. *The BMJ*. June 2020. 1p.
8. Chen W, Yang B, Li Z, Wang P, Chen Y, Zhou H. Sudden severe thrombocytopenia in a patient in the recovery stage of COVID-19. *The Lancet Hematology*. May 2020. Doi: 10.1016/S2352-3026(20)30175-7.
9. Cooper N, Ghanima W. Trombocitopenia imune. *N Engl J Med*. 2019; 381: 945-55.