



Trombocitopenia no paciente crítico oncológico e sua relação com a ocorrência de sangramentos

Sandra Satoe Kayano

**Dissertação e Tese apresentada à Fundação
Antonio Prudente para obtenção do Título
de Doutor em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Pedro Caruso

São Paulo

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

Kayano, Sandr.

Trombocitopenia no paciente crítico oncológico e sua relação com a ocorrência de sangramentos. / Sandr Kayano. São Paulo, 2023.

50f.

Tese de Doutorado - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Dr. Pedro Caruso.

1. Trombocitopenia, 2. Paciente crítico com câncer, 3. Sangramentos

CDU 616

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Sandra Satoe Kayano

Título: Trombocitopenia no paciente crítico oncológico e sua relação com a ocorrência de sangramentos

Aprovado em: 27/04/2023

Banca Examinadora

Orientador: Pedro Caruso

Instituição: Fundação Antonio Prudente

Membro da banca: Sergio Augusto Buzian Brasil

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Membro da banca: Adriano Jose Pereira

Instituição: Hospital Israelita Albert Einstein

Membro da banca: Aldo Lourenço Abbade Dettino

Instituição: Fundação Antonio Prudente

Membro da banca: Vasco Moscovici da Cruz

Instituição: Fundação Antonio Prudente

*Dedico esta tese à minha filha Alexandra,
que é o meu raio de sol, e é a razão para lutar pelos nossos sonhos*

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Pedro Caruso**, que com sua amizade e profissionalismo me conduziu neste trabalho, e tanto me ensinou.

A todos os **Pacientes** que acreditaram no meu trabalho e que de forma abnegada participaram da pesquisa.

Ao **Dr. Rafael Colella**, que me deu asas, sem as quais minha jornada teria sido muito mais árdua, agradeço por todo o apoio e confiança nesses anos de profissão.

Aos meus pais **Isao e Yoshie Kayano**, que me transmitiram valores fundamentais para a vida: respeito, integridade e valorização do estudo.

RESUMO

Trombocitopenia no paciente crítico oncológico e sua relação com a ocorrência de sangramentos [Tese de Doutorado]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2023.

INTRODUÇÃO: A trombocitopenia é uma complicação comum em pacientes com câncer e nos pacientes críticos. A trombocitopenia está associada a maior mortalidade e sangramento nestas populações, porém não está descrita a associação do nível de plaquetas com sangramentos nos pacientes críticos com câncer. Também é escassa a descrição dos desfechos da trombocitopenia e da transfusão profilática de plaquetas em pacientes críticos com câncer. Finalmente não foi avaliado se o tipo de câncer está associado a sangramento espontâneo em pacientes críticos com câncer. **OBJETIVO:** Descrever as características e desfechos dos pacientes críticos com câncer e trombocitopenia grave na internação na UTI. Avaliar a associação do nível da trombocitopenia e do tipo de câncer (tumor sólido ou câncer hematológico) com a ocorrência de sangramentos espontâneos nos pacientes críticos com câncer. **MATERIAL E MÉTODOS:** Estudo observacional com dados coletados prospectivamente que analisou pacientes críticos com câncer em atividade e trombocitopenia grave na internação na UTI. O desfecho primário do estudo foi a ocorrência de sangramentos espontâneos. Para estudar a associação entre nível plaquetário ou tipo de câncer com a ocorrência de sangramentos espontâneo foi usada uma regressão logística ajustada para confundidores reconhecidos por *directed acyclic graph*. **RESULTADOS:** As características dos pacientes críticos com câncer na internação e durante a estadia na UTI são majoritariamente similares entre pacientes com e sem sangramento, e entre pacientes com sangramento maior ou menor. Todos os pacientes que tiveram sangramento espontâneo não haviam recebido transfusão profilática de plaquetas nas 24 horas que precederam o sangramento. O tipo de câncer não foi associado ao sangramento espontâneo com razão de chance ajustada de com neoplasias hematológicas de 0,6 (0,4-1,2). Níveis baixos de plaquetas foram associados a maior frequência de sangramentos espontâneos. A razão de chance ajustada para nível de plaquetas entre 20 e 49 x 10⁹/l foi de 4,5 (1,1-19,1), enquanto a razão de chance ajustada para nível de plaquetas < 20 x 10⁹/L foi de 17,4 (3,9-77,8). **CONCLUSÃO:** Mostramos a associação entre menores níveis de contagens de plaquetas com maior incidência de sangramento

espontâneo em pacientes críticos com câncer. No entanto, não houve associação do tipo de câncer com sangramento espontâneo.

PALAVRAS-CHAVE: 1. Trombocitopenia. 2. Paciente crítico com câncer. 3. Sangramentos.

ABSTRACT

Thrombocytopenia in critical cancer patients and its relationship with the occurrence of bleeding [Tese de Doutorado]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2023.

INTRODUCTION: Thrombocytopenia is a common complication in cancer patients and critically ill patients. Thrombocytopenia is associated with higher mortality and bleeding in these populations, but the association of platelet levels with bleeding in critically ill patients with cancer has not been well described. There are also few descriptions of the outcomes of thrombocytopenia and prophylactic platelet transfusion in critically ill patients with cancer. Finally, whether the type of cancer is associated with spontaneous bleeding, in critically ill cancer patients it has not been evaluated. **OBJECTIVE:** Describe the characteristics and outcomes of critically ill patients with cancer and severe thrombocytopenia when admitted to the ICU and evaluate the association between the level of thrombocytopenia and the type of cancer (solid tumor or hematological cancer) with the occurrence of spontaneous bleeding in critically ill patients with cancer. **MATERIAL AND METHODS:** Observational study with prospectively collected data that analyzed critically ill patients with active cancer and severe thrombocytopenia during ICU admission. The primary outcome of the study was the occurrence of spontaneous bleeding. To study the association between platelet level or type of cancer with the occurrence of spontaneous bleeding, a logistic regression adjusted for confounders recognized by directed acyclic graph was used. **RESULTS:** The characteristics of critically ill patients with cancer at admission and during the ICU stay are mostly similar between patients with and without bleeding, and between patients with major or minor bleeding. All patients who had spontaneous bleeding had not received prophylactic platelet transfusions in 24 hours preceding the bleeding. The type of cancer was not associated with spontaneous bleeding with an adjusted odds ratio of with hematologic malignancies of 0.6 (0.4-1.2). Low platelet levels have been associated with a higher frequency of spontaneous bleeding. The adjusted odds ratio for a platelet level between 49 and $20 \times 10^9/L$ was 4.5 (1.1-19.1), while the adjusted odds ratio for a platelet level $< 20 \times 10^9/L$ was 17.4 (3.9-77.8). **CONCLUSION:** We showed the association between lower levels of platelet counts and a higher incidence of spontaneous bleeding in critically ill cancer patients. However, there was no association between the type of cancer and spontaneous bleeding.

KEYWORDS: 1. Thrombocytopenia. 2. Critical cancer patient. 3. Bleeding.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fatores de confusão na associação “valor de plaquetas” e “sangramento”	15
Figura 2	Fatores de confusão na associação “tipo de câncer” e “sangramento”	16
Figura 3	Fluxo dos pacientes incluídos no estudo	18
Figura 4A e B	<i>Forest plot</i> mostrando a associação do tipo de câncer (A) e contagem de plaquetas (B) com sangramento espontâneo	30
Figura 5A e B	Análise de sensibilidade – <i>Forest plot</i> mostrando a associação do tipo de câncer (A) e contagem de plaquetas (B) com sangramento espontâneo	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Causas de plaquetopenia no paciente crítico	2
Tabela 2	Riscos associados à transfusão de plaquetas	8
Tabela 3	Características na admissão e durante a internação na UTI de pacientes trombotocitopênicos graves (< 50 x 10⁹/L) com ou sem sangramento espontâneo	19
Tabela 4	Contagem de plaquetas e tipo de transfusão na avaliação de 1.401 diárias de 255 pacientes com trombotocitopenia, com ou sem sangramentos	21
Tabela 5	Características na admissão na UTI de pacientes com trombotocitopenia e sangramento menor ou maior	23
Tabela 6	Características durante a permanência na UTI de pacientes com trombotocitopenia e sangramento menor ou maior	25
Tabela 7	Características na admissão na UTI e durante a permanência na UTI de pacientes com trombotocitopenia e tumor sólido ou malignidades hematológicas	27

LISTA DE ABREVIATURAS

- CIVD** Coagulação intravascular disseminada
- CMV** Citomegalovirus
- EBV** Vírus Epstein-Barr
- HELLP** Anemia hemolítica, elevação das enzimas hepáticas e plaquetopenia (do inglês *Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count*)
- HEME** Escala para mensuração de sintomas hemorrágicos (do inglês *Hemorrhage Measurement*)
- HIT** Trombocitopenia induzida por heparina (do inglês *Heparin Induced Thrombocytopenia*)
- HIV** Vírus da imunodeficiência humana
- INR** Razão normalizada internacional do tempo de protrombina (do inglês *International Normalized Ratio*)
- OR** Razão de chances (do inglês *Odds Ratio*)
- PTI** Plaquetopenia imune
- PTT** Púrpura trombocitopênica trombótica
- SHU** Síndrome hemolítico-urêmica
- TACO** Sobrecarga volêmica (do inglês *Transfusion-Associated Circulatory Overload*)
- TRALI** Lesão aguda pulmonar associada à transfusão (do inglês *Transfusion-Related Acute Lung Injury*)
- UTI** Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE SIGLAS

APACHE	Do inglês <i>Acute Physiology And Chronic Health Evaluation</i>
ASCO	Do inglês <i>American Society of Clinical Oncology</i>
SAPS 3	Do inglês <i>Simplified Acute Physiology Score III</i>
WHO	Do inglês <i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Trombocitopenia no paciente crítico: epidemiologia e causas	1
1.2	Impacto clínico da trombocitopenia no paciente crítico	3
1.3	Instrumentos para medição de sangramentos: “escores de sangramento”	4
1.4	Transfusão de plaquetas no paciente crítico: indicações, profilaxia de sangramentos, e impacto na mortalidade	5
1.5	Trombocitopenia no paciente crítico com câncer e suporte transfusional	8
1.6	Racional do estudo	9
2	HIPÓTESES	10
3	OBJETIVOS	11
3.1	Objetivo primário	11
3.2	Objetivos secundários	11
4	MÉTODOS	12
4.1	Pacientes	12
4.2	Coleta de dados	12
4.3	Análise de dados	14
5	RESULTADOS	17
5.1	Comparação entre pacientes com e sem sangramento	18
5.2	Comparação entre pacientes com sangramento maior ou menor	22
5.3	Comparação entre pacientes com tumores sólidos ou neoplasias hematológicas na admissão e durante a permanência na UTI e a ocorrência de sangramentos	26
5.4	Associação da contagem de plaquetas e tipo de câncer com sangramento espontâneo	29

6	DISCUSSÃO	31
7	CONCLUSÃO	35
8	REFERÊNCIAS	36
9	ANEXOS	43

1. Introdução

1.1. Trombocitopenia no paciente crítico: epidemiologia e causas

A trombocitopenia representa um achado laboratorial comum em pacientes críticos e é definida por contagem plaquetária no sangue periférico menor que $150 \times 10^9/L$. O acompanhamento de sua frequência ao longo dos anos demonstra uma ampla variabilidade entre os estudos, com descrições de prevalência na internação na unidade de terapia intensiva (UTI) entre 8,3 e 76,6% e incidência (desenvolveram trombocitopenia em algum momento da sua permanência na UTI) entre 7,8 e 44% (Hui, Cook et al. 2011). Em uma revisão sistemática mais recente, a trombocitopenia esteve presente em 8,3% a 67,6% dos pacientes adultos na admissão na UTI e foi adquirida por 13% a 44% dos pacientes durante a internação (Lieberman, Bercovitz et al. 2014).

Considerando apenas pacientes cirúrgicos ou com trauma, a incidência da trombocitopenia, definida como plaquetas inferiores a $100 \times 10^9/l$, foi superior a 40% em vários estudos (Stephan, Montblanc et al. 1999, Stéphan, Hollande et al. 1999, Crowther, Cook et al. 2005).

Na população mais próxima desta tese que é a de pacientes críticos, 4,1 a 20% apresentam trombocitopenia grave, quando a trombocitopenia é definida como contagem de plaquetas inferior a $50 \times 10^9/L$ (Stephan, Montblanc et al. 1999, Stanworth, Walsh et al. 2013, Greinacher and Selleng 2016).

A contagem de plaquetas no sangue periférico é controlada por interações complexas que regulam a produção de plaquetas na medula óssea, o armazenamento no fígado e baço e sua eliminação no sistema retículo-endotelial, resultando na homeostase trombopoética, sendo que esta contagem é constante no indivíduo hígido. A população de pacientes críticos é mais vulnerável à trombocitopenia, pois os mecanismos regulatórios frequentemente falham, resultando em um distúrbio do equilíbrio entre a produção, o armazenamento, e o consumo de plaquetas. A trombocitopenia deve ser vista como um marcador importante da alteração da fisiologia, estando associada a um aumento do risco de mortalidade hospitalar em pacientes críticos (Williamson, Lesur et al. 2013). Conforme observado na Tabela 1, em contraste com pacientes com trombocitopenia induzida por quimioterapia, a trombocitopenia no paciente crítico geralmente é multifatorial, e deve-se a uma combinação dos seguintes mecanismos: consumo ou aumento na destruição, diluição e redução da produção plaquetária (Greinacher and Selleng 2010).

Tabela 1 – Causas de plaquetopenia no paciente crítico

- 1. Artefato laboratorial/Pseudotrombocitopenia**
- 2. Consumo e/ou destruição acelerados**
 - a. Não-imune
 - CIVD
 - Microangiopatias trombóticas: PTT, SHU, HELLP
 - Destruição física: bypass, hemangiomas gigantes, cateterização artéria pulmonar, balão intra-aórtico
 - Distribuição: esplenomegalia
 - b. Imune-mediada (PTI)
 - Induzida por droga: HIT, outras
 - Infecções: CMV, EBV, HIV, Hepatite C, Hepatite B
 - Secundária a neoplasias e doenças autoimunes
 - Idiopática (PTI primária)
- 3. Dilucional: sobrecarga de fluidos**
- 4. Redução da produção**
 - a. Medicamentos (quimioterápicos, heparina, antibióticos etc.)
 - b. Infecções virais (HIV, Varicela, EBV, CMV, Parvovírus)
 - c. Sepses
 - d. Metástases
 - e. Nutricional: deficiência de vitamina B12, ácido fólico

Abreviações: CIVD: coagulação intravascular disseminada; PTT: púrpura trombocitopênica trombótica; SHU: síndrome hemolítica urêmica; HELLP: síndrome obstétrica caracterizada por anemia hemolítica, elevação das enzimas hepáticas e plaquetopenia, do inglês Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count; HIT: trombocitopenia induzida por heparina, do inglês Heparin Induced Thrombocytopenia; PTI: plaquetopenia imune; HIV: vírus da imunodeficiência humana; EBV: vírus Epstein-Barr; CMV: citomegalovírus.

Adaptado de Greinacher e Selleng 2010.

Em análises multivariadas, os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento de trombocitopenia em pacientes críticos foram: gravidade clínica, tempo de internação prévio à admissão na UTI, procedência (clínica ou cirúrgica), sepse, tromboembolismo pulmonar, trombose venosa profunda e insuficiência renal (Hui, Cook et al. 2011, Williamson, Lesur et al. 2013).

O principal tratamento da trombocitopenia em pacientes críticos é a reversão da causa subjacente (Lieberman, Bercovitz et al. 2014).

1.2 Impacto clínico da trombocitopenia no paciente crítico

A trombocitopenia é bem reconhecida nos pacientes críticos como um fator de risco para a mortalidade e mostrou também ser um fator de risco para aumento do tempo de internação na UTI e aumento do tempo de permanência hospitalar (Crowther, Cook et al. 2005, Stanworth, Walsh et al. 2013, Awad, Nazer et al. 2021).

Em análises multivariadas, seja qual for a etiologia, a trombocitopenia é um preditor independente da mortalidade na UTI, com risco aumentado de 1,9 a 4,2 em comparação a pacientes sem trombocitopenia. Foram demonstradas taxas de mortalidade de 31 a 46% em pacientes trombocitopênicos contra 16 a 20% em pacientes com contagem plaquetária normal no sangue periférico (Greinacher and Selleng 2010). Confirmando a associação entre trombocitopenia e mortalidade, foi observada uma relação dose-resposta porque o número de plaquetas em pacientes críticos está inversamente relacionado à sobrevivência (Crowther, Cook et al. 2005, Greinacher and Selleng 2010).

Os pacientes críticos compõem uma população heterogênea, na qual o impacto da trombocitopenia pode variar de forma ampla dependendo da doença de base e das doenças associadas. A relevância clínica primária da trombocitopenia em pacientes críticos está na sua associação com o aumento do risco hemorrágico. Comprovando essa associação, pacientes críticos com contagem de plaquetas inferiores a $50 \times 10^9/L$ apresentam risco 4 a 5 vezes maior de sangramento quando comparados a pacientes com contagem plaquetária superior a $50 \times 10^9/L$ (Levi and Löwenberg 2008).

A duração da trombocitopenia também está diretamente associada com a mortalidade. A trombocitopenia sustentada ao longo de mais de 4 dias após a admissão ou uma queda na contagem de plaquetas acima de 50% durante a internação na UTI está relacionada a um aumento de 4 a 6 vezes na mortalidade (Levi and Löwenberg 2008). Mesmo na ausência de trombocitopenia na admissão, uma queda na contagem de plaquetas isolada está associada a maior mortalidade em pacientes com doenças críticas agudas. Em pacientes que haviam permanecido por 5 dias na UTI e apresentavam contagens de plaquetas normais na admissão, 30% de declínio na contagem de plaquetas nos quatro primeiros dias se mostrou ser um marcador independente de óbito em uma análise multivariada (Moreau, Timsit et al. 2007).

O risco de sangramento intracraniano em pacientes críticos durante a admissão na UTI é relativamente baixo (0,3 a 0,5%), mas em 88% dos pacientes com esta complicação, a contagem de plaquetas é inferior a $100 \times 10^9/L$ (Levi and Löwenberg 2008). Além disso, uma

diminuição na contagem de plaquetas pode indicar ativação contínua da coagulação, o que contribui para a falha microvascular e a disfunção orgânica.

A contagem de plaquetas mostrou ser um preditor independente mais forte para a mortalidade na UTI e hospital do que os escores feitos primariamente para prever o risco de óbito, como APACHE IV ou SAPS3. (Levi and Löwenberg 2008, Caruso, Ferreira et al. 2010, Thachil and Warkentin 2017).

Durante a trombocitopenia, sangramento espontâneo é observado em alguns pacientes, mas não em todos. O estudo de Katz mostrou que a hemorragia pode ser induzida por inflamação, o que aponta para um possível papel das plaquetas na manutenção da integridade vascular no tecido inflamado, e torna consistente a hipótese que a inflamação pode preparar o cenário para hemorragias fatais durante a trombocitopenia (Katz, Kolappa et al. 2011).

Os estudos têm demonstrado uma associação consistente entre trombocitopenia e maus desfechos clínicos, e, apesar da preocupação com sangramentos, a mortalidade destes pacientes usualmente não se deve a complicações hemorrágicas (Rice and Wheeler 2009, Parker 2012).

A ocorrência de trombocitopenia no paciente crítico traz uma série de outras consequências clínicas importantes. Estes pacientes frequentemente deixam de receber procedimentos invasivos e cirurgias necessárias e deixam de receber tratamentos habitualmente indicados em pacientes críticos como a profilaxia de tromboembolismo venoso (Crowther, Cook et al. 2005). Além disso, pacientes com trombocitopenia recebem mais transfusões de concentrados de plaquetas e concentrados de hemácias, procedimentos que estão associados com aumento na mortalidade intra-hospitalar (Kochanek, Schalk et al. 2019).

1.3 Instrumentos para medição de sangramentos: “*escores de sangramento*”

O sangramento é um dado importante para avaliação da eficácia e segurança em muitos protocolos e estudos clínicos, além de ser uma complicação temida no paciente crítico. Embora o sangramento em si seja considerado um evento adverso, a importância clínica e as consequências funcionais do sangramento entre pacientes críticos não são bem descritas.

Foram criadas várias ferramentas para medir a intensidade e impacto clínico de sangramentos, como o “National Cancer Institute Common Toxicity Criteria”, “Eastern Cooperative Oncology Group Common Toxicity Criteria”, e “World Health Organization (WHO)

Bleeding Scale”, sendo este último o mais utilizado para os pacientes oncológicos (Ypma, Kerkhoffs et al. 2012).

Para objetivamente descrever o local do sangramento, gravidade, duração e consequências clínicas em pacientes críticos foi criado o escore “HEME” (*HEmorrhage MEasurement*) (Arnold, Donahoe et al. 2007). A gravidade do sangramento foi classificada como fatal, maior ou menor, baseado no grau de comprometimento clínico e no local anatômico da hemorragia. O sangramento é considerado fatal se o paciente for a óbito durante o sangramento e somente se a hemorragia for a causa da morte. O sangramento foi considerado maior se resultar em distúrbios clínicos severos, ocorrer em um local crítico (por exemplo, intracraniano, retroperitoneal, pericárdico) ou resultar na necessidade de intervenções terapêuticas importantes. Finalmente foi considerado menor, se o sangramento não atender aos critérios de hemorragia maior (por exemplo, epistaxe, hemorragia relacionada à ferida, sangramento subconjuntival, equimoses e outros).

O escore HEME valoriza a instabilidade hemodinâmica quando esta ocorre na vigência de sangramento maior e registra os tempos de início e fim de cada evento hemorrágico. Quando um sangramento importante for identificado, as consequências clínicas que foram consideradas atribuíveis ao evento hemorrágico maior, como isquemia miocárdica, neurológica, renal, hepática ou de partes moles também são registradas (Arnold, Donahoe et al. 2007).

1.4 Transfusão de plaquetas no paciente crítico: indicações, profilaxia de sangramentos, e impacto na mortalidade

As transfusões de concentrado de plaquetas demonstraram reduzir a mortalidade por fenômenos hemorrágicos em pacientes leucêmicos na década de 1950 (Blajchman 2008, Blajchman, Slichter et al. 2008). Desde então, a transfusão de plaquetas vem crescendo, e surgiram questões relacionadas à indicação, segurança e eficácia da transfusão de concentrado de plaquetas. Atualmente as transfusões de plaquetas são parte essencial do suporte de pacientes com trombocitopenia. Adicionalmente, pacientes não críticos com disfunções plaquetárias induzidas e adquiridas têm menos sangramentos e maior sobrevida quando recebem transfusão de plaquetas (Holbro, Infanti et al. 2013).

São indicações de transfusões de plaquetas no paciente trombocitopênico: 1) intervenção terapêutica para parada de sangramentos; 2) profilática, previamente a procedimentos

invasivos ou cirúrgicos; 3) profilática, em pacientes com risco elevado de sangramentos. Estudos em pacientes críticos mostram que 60-70% das transfusões de plaquetas são feitas de forma profilática (Arnold, Crowther et al. 2006), porém existe muita incerteza sobre o benefício clínico dessas transfusões e não há consenso sobre o gatilho transfusional ideal.

A trombocitopenia na UTI é associada a desfechos como sangramentos, transfusões de hemocomponentes e maior mortalidade, porém não está claro se as transfusões profiláticas de plaquetas podem diminuir esses riscos (Thiele, Selleng et al. 2013, Arnold, Lauzier et al. 2017). Não há dados disponíveis a esse respeito, sendo que estes pacientes frequentemente recebem transfusões profiláticas no contexto de um risco aumentado de sangramento devido a cirurgias ou procedimentos invasivos (Ning, Barty et al. 2016).

As diretrizes publicadas recomendam um gatilho transfusional de $50 \times 10^9/L$ para transfusões de plaquetas profiláticas em coagulação intravascular disseminada (CIVD), transfusão maciça, e em antecipação à maioria dos procedimentos invasivos. No entanto, essas recomendações são apoiadas por pareceres de especialistas e não em ensaios randomizados e não são específicas para os pacientes críticos (Estcourt, Stanworth et al. 2015).

Uma vez que o grau de trombocitopenia possivelmente se correlaciona com o risco de hemorragia, determinar um limiar preciso como gatilho transfusional, baseado na contagem absoluta de plaquetas no sangue periférico é importante. O gatilho ideal deve ser suficientemente alto para evitar hemorragias espontâneas, mas suficientemente baixo para evitar transfusões desnecessárias e seus riscos associados.

Os eventos hemorrágicos que ocorrem com os pacientes críticos também são mal caracterizados. Os riscos de sangramento secundários a trombocitopenia são baseados em estudos em pacientes com insuficiência ou falência medular, porém o risco de sangramento da trombocitopenia em pacientes críticos cuja trombopoiese é normal é desconhecido (Arnold, Crowther et al. 2006).

Apesar da falta de evidências, o valor limiar de plaquetas de $20 \times 10^9/L$ para transfusões de plaquetas de forma profilática tornou-se generalizado nas décadas de 1970 e 1980, o que levou a um crescimento acentuado da demanda por concentrados de plaquetas. Este aumento da demanda estimulou a pesquisa para determinar se o limiar poderia ser baixado com segurança para $10 \times 10^9/L$. O consenso formulado a partir desses ensaios foi que os pacientes devem receber uma transfusão de plaquetas profilática quando a contagem for inferior a $10 \times 10^9/L$, a menos que existam outros fatores de risco para hemorragia, como

sepsis, uso concomitante de antibióticos ou outras anormalidades de hemostasia, quando então o limiar deveria ser aumentado (Stanworth, Dyer et al. 2010, Estcourt, Stanworth et al. 2015, Squizzato, Hunt et al. 2016, Tsigotis, Chondropoulos et al. 2016, Thachil and Warkentin 2017).

Em 2001, a Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) publicou diretrizes de prática transfusional de plaquetas em pacientes não críticos com câncer. Essas diretrizes indicam $10 \times 10^9/L$ como um limiar de transfusão para profilaxia contra sangramento espontâneo. Recomenda-se uma contagem de plaquetas acima de 40 a $50 \times 10^9/L$ como suficiente para realizar procedimentos invasivos com segurança (por exemplo, colocação de cateteres venosos centrais e biópsias transbrônquicas ou endoscópicas) na ausência de outras coagulopatias. As biópsias da medula óssea podem ser realizadas de forma segura com contagens de plaquetas inferiores a $20 \times 10^9/L$ e mantendo concentrados de plaquetas adicionais disponíveis durante o procedimento para transfusão imediata em caso de sangramento inesperado (Wang, Aguilera et al. 2013, Wandt, Schäfer-Eckart et al. 2014, Schiffer, Bohlke et al. 2018).

Além das dúvidas e controvérsias envolvendo o valor do gatilho ideal para indicação de transfusões profiláticas de plaquetas, ainda existem muitas incertezas sobre os benefícios clínicos dessas transfusões. Nenhum estudo publicado até o momento foi conclusivo a respeito do benefício das transfusões de plaquetas na prevenção de sangramentos em pacientes críticos (Lieberman, Bercovitz et al. 2014, Arnold, Lauzier et al. 2017, Warner, Chandran et al. 2019), assim como não existe a demonstração de que a transfusão de plaquetas reduza a mortalidade destes pacientes. De forma inesperada, alguns estudos que envolviam PTT e HIT mostraram uma associação entre transfusões de plaquetas e aumento de mortalidade, porém não está claro se a transfusão eleva o risco de óbito ou é um marcador da gravidade da doença de base (Goel, Ness et al. 2015).

Embora a transfusão de plaquetas seja uma prática comum no paciente crítico, ela também é associada a riscos, conforme descrito na Tabela 2. As transfusões de plaquetas estão implicadas na fisiopatologia da síndrome da angústia respiratória aguda e da sepsis, porque as plaquetas têm a ativação e agregação excessivamente alteradas pela gravidade e pelo tipo de lesão tecidual associados ao paciente crítico. Além do seu papel mediador da trombose vascular, as plaquetas aumentam a resposta imune, facilitam a migração de leucócitos aos tecidos envolvidos, e provocam ativação do endotélio, desempenhando um papel influenciador na

falência de múltiplos órgãos. Desta forma, transfusões excessivas nestes casos podem levar a danos adicionais ao paciente crítico (McIntyre, Timmouth et al. 2013).

Uma vez que a transfusão de plaquetas apresenta risco ao paciente, a estratégia transfusional deve ser a de minimização (Estcourt, Stanworth et al. 2015, Stanworth, Hudson et al. 2015, Stanworth and Shah 2022)

Tabela 2 – Riscos associados à transfusão de plaquetas

1. Riscos infecciosos:

- Infecções virais
- Contaminação bacteriana
- Infecções parasitárias

2. Riscos não infecciosos:

- Eventos adversos da transfusão: reações febris, reações alérgicas, lesão aguda pulmonar associada à transfusão (TRALI), sobrecarga volêmica (do inglês TACO - *Transfusion-Associated Circulatory Overload*)
- Púrpura pós transfusional
- Refratariedade plaquetária
- Prolongamento da trombocitopenia por redução dos níveis de trombopoietina

Legendas: TRALI - do inglês *Transfusion-Related Acute Lung Injury*; TACO - do inglês *Transfusion-Associated Circulatory Overload*.

1.5. Trombocitopenia no paciente crítico com câncer e suporte transfusional

Nos pacientes críticos com câncer, a trombocitopenia pode estar relacionada à quimioterapia recente ou a complicações diretas do câncer, e pode estar associada a um risco aumentado de sangramentos. No entanto, a população de pacientes oncológicos é heterogênea e frequentemente há mais de um fator de risco para sangramentos (Habr, Charpentier et al. 2015).

Um estudo canadense demonstrou que a trombocitopenia na UTI é um fator de risco independente para óbito. Nesse estudo observou-se que a trombocitopenia teve o maior impacto na mortalidade em pacientes admitidos na UTI por câncer, por complicações gênitourinárias, digestivas, respiratórias, vasculares, infecciosas e por trauma, sendo que os pacientes oncológicos foram os que apresentaram maior impacto na mortalidade associada à trombocitopenia (Williamson, Lesur et al. 2013).

A trombocitopenia também foi demonstrada como um preditor importante da mortalidade em pacientes críticos com câncer metastático (Caruso, Ferreira et al. 2010).

Para os pacientes não críticos com câncer submetidos a quimioterapia, os gatilhos de transfusão de plaquetas foram estabelecidos com base em evidências de ensaios randomizados (Estcourt, Stanworth et al. 2015). Entretanto, estes valores não estão estabelecidos para pacientes críticos com câncer, cujo risco de sangramento é muitas vezes agravado por comorbidades, coagulopatias concomitantes, e pela frequente necessidade de procedimentos invasivos.

1.6. Racional do estudo

A trombocitopenia é uma complicação comum em pacientes com câncer e nos pacientes críticos. Portanto, é comum nos pacientes críticos com câncer (Williamson, Lesur et al. 2013). A trombocitopenia está associada a maior mortalidade e sangramento nos pacientes com câncer ou nos pacientes críticos, porém há carência de evidências sobre a intensidade da associação câncer e pacientes críticos. Também não há estudos que descrevem especificamente os desfechos da trombocitopenia e da transfusão de plaquetas em pacientes críticos com câncer (Lieberman, Bercovitz et al. 2014).

Há uma hipótese não comprovada que os pacientes com neoplasias hematológicas têm maior risco de sangramento que pacientes com tumores sólidos. No entanto não há estudo que tenha avaliado a associação do tipo de câncer com sangramento.

Finalmente, o valor da contagem de plaquetas no sangue periférico associado a sangramentos na população de pacientes oncológicos críticos é desconhecido, dificultando a tomada de decisão para transfusões profiláticas. Os gatilhos de transfusão profilática de plaquetas em pacientes não críticos estão bem definidos, porém para os pacientes críticos e, especialmente para os pacientes críticos com câncer, os gatilhos para transfusão de plaquetas não estão estabelecidos. Um gatilho transfusional restritivo (transfusão apenas com baixa contagem de plaquetas no sangue periférico) pode aumentar o risco de sangramentos, porém um gatilho liberal (transfusão com valor mais elevado de plaquetas) pode aumentar as complicações associadas à transfusão.

2. Hipóteses

Esta tese partiu de duas hipóteses. A primeira hipótese era de que quanto menor a contagem de plaquetas do paciente, maior seria a ocorrência de sangramentos espontâneos. A segunda hipótese era que pacientes com câncer hematológico teriam maior ocorrência de sangramentos do que pacientes com tumores sólidos.

2. Objetivos:

3.1 Objetivo primário

O objetivo primário deste estudo foi avaliar a associação do nível da trombocitopenia e do tipo de tumor com a ocorrência de sangramentos espontâneos nos pacientes críticos com câncer.

3.2 Objetivos secundários

3.2.1 Nos pacientes críticos oncológicos com trombocitopenia grave, comparar as características e desfechos dos pacientes com e sem sangramentos.

3.2.2 Nos pacientes críticos oncológicos com trombocitopenia grave e sangramentos, comparar as características e desfechos dos pacientes com sangramentos menor e maior.

3.3.3 Nos pacientes críticos oncológicos com trombocitopenia grave, comparar as características e desfechos dos pacientes com tumores sólidos e neoplasias hematológicas.

4. Métodos

Desenhamos um estudo observacional com dados registrados prospectivamente incluindo pacientes de quatro UTIs do A.C.Camargo Cancer Center (São Paulo – Brasil) que totalizam 40 leitos. Por questões logísticas, os 10 leitos da Torre Tamandaré que é um prédio anexo ao prédio principal não foram incluídos no estudo.

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do A.C.Camargo Cancer Center/Fundação Antônio Prudente, sob o nº 2.701.029 (Anexo 2)

4.1 Pacientes

No período compreendido entre maio de 2019 e setembro de 2021 foram incluídos todos os pacientes adultos com idade maior ou igual a 18 anos com tumores sólidos ou neoplasias hematológicas em atividade e admitidos na UTI com trombocitopenia grave definida como contagem de plaquetas no sangue periférico inferior a $50 \times 10^9/L$. Foram considerados critérios de exclusão as readmissões na UTI na mesma internação hospitalar, as trombocitopatias hereditárias, trombocitopenia de etiologia imune e as microangiopatias trombóticas. Também não foram incluídos pacientes que desenvolveram trombocitopenia durante a internação na UTI.

4.2 Coleta de dados

Na admissão na UTI registramos idade e sexo do paciente; tipo de câncer (tumores sólidos ou neoplasias hematológicas); motivo da admissão na UTI (clínico, pós-operatório de cirurgia eletiva, pós-operatório de cirurgia de urgência); infecção; reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa positiva para SARS-CoV-2; transplante de células progenitoras hematopoiéticas (autólogo ou alogênico); quimioterapia nos 30 dias prévios à admissão; causa provável da trombocitopenia (pós quimioterapia, infiltração maligna da medula óssea, sepse, transplante recente de células progenitoras hematopoiéticas, hiperesplenismo, CIVD, medicamentosa, ou multifatorial), contagem de plaquetas ($\times 10^9/L$) no sangue periférico, hemoglobina (g/dL), hematócrito (%), contagem de leucócitos ($\times 10^9/L$), tempo de protrombina (s); razão normalizada internacional do tempo de protrombina (INR, do inglês International Normalized Ratio), proteína C-reativa (mg/dL), uréia (mg/dL), e creatinina (mg/dL).

Durante a permanência na UTI, registramos diariamente o valor da contagem de plaquetas no sangue periférico ($\times 10^9/L$) e a prescrição de transfusão de concentrado de plaquetas nas últimas 24 horas, classificando as transfusões em profilática ou terapêutica. A transfusão terapêutica foi definida como aquela destinada ao controle do sangramento ou imediatamente antes de um procedimento invasivo. O gatilho transfusional ficou a critério da equipe de terapia intensiva ou oncológica, sendo que a política de boas práticas da Instituição recomenda que a transfusão profilática não deve nunca ser prescrita para contagens iguais ou superiores a $50 \times 10^9/L$.

O desfecho primário do estudo foi a ocorrência de qualquer sangramento espontâneo medido pelo escore HEME. No acompanhamento diário dos pacientes durante a UTI foi aplicado o escore HEME (Anexo I), desenvolvido especialmente para diagnosticar e quantificar os eventos hemorrágicos em pacientes críticos (Arnold, Donahoe et al. 2007). O local do sangramento foi registrado, de acordo com o escore HEME, como trato gastrointestinal ou intra-abdominal, trato respiratório, urinário, sítio cirúrgico, intracraniano, cutâneo, intraocular e multifocal).

Também segundo o escore HEME, classificamos a intensidade do sangramento como maior quando qualquer um dos seguintes eventos ocorreu: sangramento sintomático em uma área ou órgão crítico, como intracraniano, intraespinhal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular, pericárdico ou intramuscular com síndrome compartimental, e/ou causando queda no nível de hemoglobina igual ou superior a 2 g/dL e/ou levando a transfusão de duas ou mais unidades de concentrado de hemácias (Schulman, Kearon et al. 2005). O sangramento maior foi considerado fatal quando a hemorragia foi a causa do óbito. Todos os demais sangramentos foram classificados como menores. Os sangramentos autolimitados durante ou imediatamente (< 5 min) após procedimentos invasivos não foram considerados.

4.3 Análise de dados

Os dados coletados para o estudo foram descritos em texto e apresentados em tabelas ou gráficos.

Os dados categóricos e contínuos foram apresentados como valores absolutos (porcentagens) e mediana (variação interquartil de 25-75%), respectivamente. Variáveis categóricas foram comparadas usando o teste Qui-quadrado ou teste exato de Fischer, conforme apropriado. As variáveis contínuas foram comparadas com o teste de Mann-Whitney.

Um modelo de regressão logística foi utilizado para avaliar a associação do valor diário de plaquetas com a ocorrência de sangramento espontâneo. Como os gatilhos de plaquetas de 50 ou $20 \times 10^9/L$ são comumente e empiricamente citados na literatura descrita na introdução desta tese, o valor diário das plaquetas foi classificado entre as três seguintes categorias: $\geq 50 \times 10^9/L$; entre 49 e $20 \times 10^9/L$; e $< 20 \times 10^9/L$. Usamos gráfico acíclico direcionado para identificar fatores de confusão da associação (Lederer, Bell et al. 2019) entre o nível de plaquetas e sangramento espontâneo. Identificamos como fatores de confusão a idade, tipo de câncer e transfusão profilática de plaquetas (Figura 1).

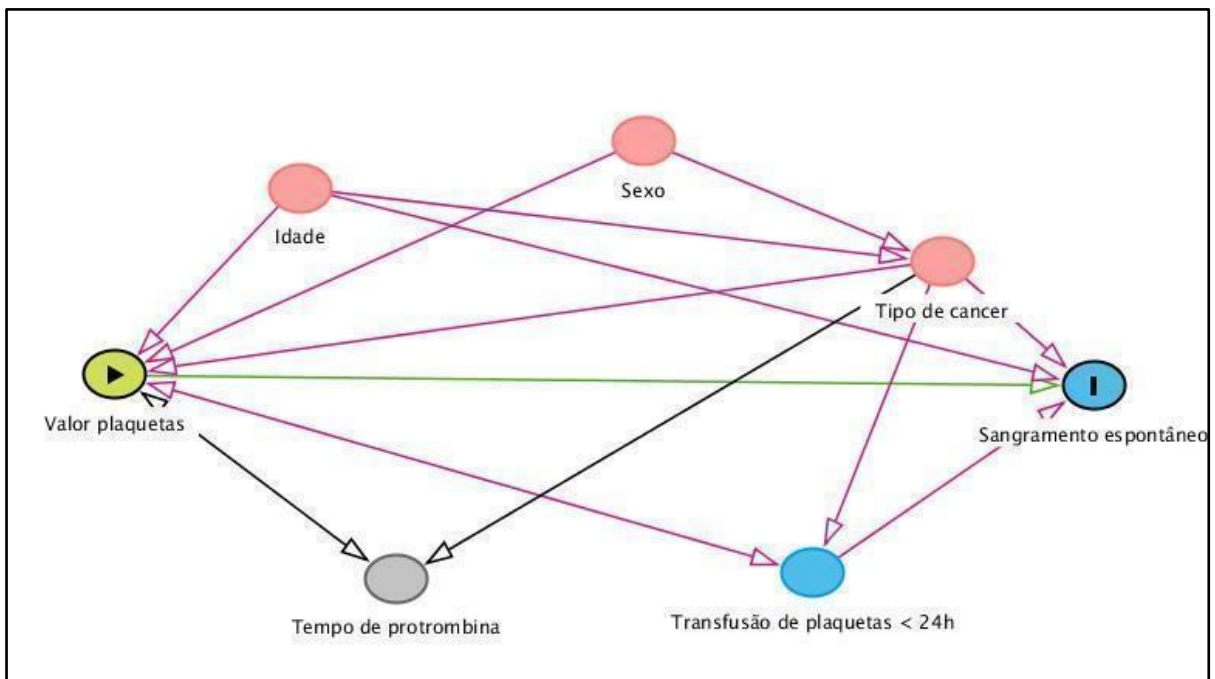


Figura 1 – Fatores de confusão na associação valor de plaquetas e sangramento. A figura mostra um *directed acyclic graph*. Em amarelo está a exposição (valor de plaquetas) e em azul com bordas pretas está o desfecho (sangramento espontâneo).

Da mesma forma, empregamos também modelo de regressão logística para avaliar a associação do tipo de câncer (tumor sólido ou neoplasia hematológica) com a ocorrência de sangramento espontâneo. O gráfico acíclico direcionado identificou os seguintes fatores de confusão entre o tipo de câncer e sangramentos espontâneos: idade, valor diário de plaquetas (nos subgrupos ≥ 50 , 49 a 20, $< 20 \times 10^9/L$) e transfusão profilática de plaquetas (Figura 2).

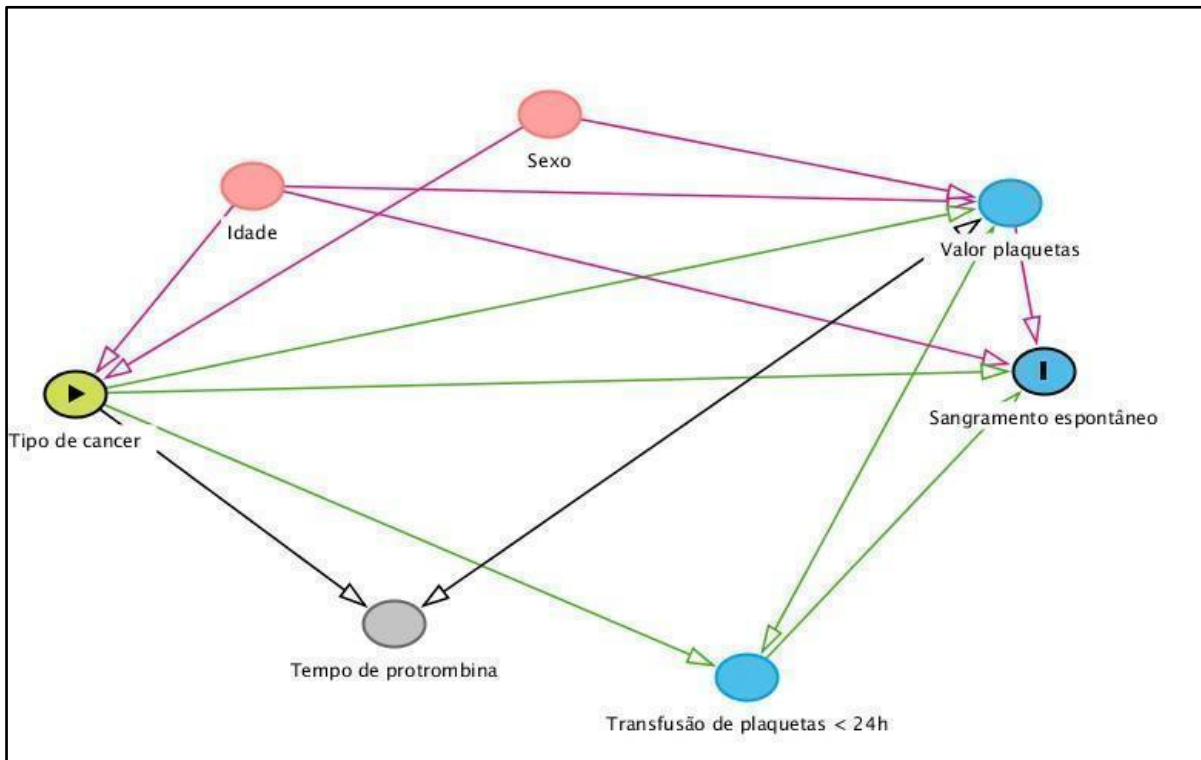


Figura 2 – Fatores de confusão na associação tipo de câncer e sangramento. A figura mostra um *directed acyclic graph*. Em amarelo está a exposição (tipo de câncer) e em azul com bordas pretas está o desfecho (sangramento espontâneo).

A razão de chances, do inglês *Odds Ratio* (OR) com intervalo de confiança de 95% foi usada para medir a associação entre o nível da trombocitopenia ou o tipo de câncer com a ocorrência de sangramentos espontâneos. Apresentamos as razões de chances não ajustadas e ajustadas para os confundidores acima descritos.

As análises principais foram feitas considerando apenas o primeiro dia em que o paciente apresentou sangramento espontâneo porque nos dias a seguir de um sangramento espontâneo era esperado que o paciente recebesse transfusões terapêuticas. Para testar a

robustez da análise principal, fizemos como análise de sensibilidade, as mesmas análises considerando todos os dias em que houve sangramento espontâneo e não apenas o primeiro. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS (Versão 23.0. Armonk, NY: IBM Corp).

Os gráficos acíclicos direcionados foram criados utilizando o navegador DAGitty (Textor, van der Zander et al. 2016).

Seguimos as recomendações do STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*), para orientação de relato de estudos observacionais (von Elm, Altman et al. 2007) e um guia para controle de fatores confundidores e relato de resultados no estudo de inferência causal, dos editores de periódicos de doenças respiratórias e terapia intensiva (Lederer, Bell et al. 2019).

Foi considerado estatisticamente significativo um valor de $P \leq 0.05$, que corresponde a um intervalo de confiança de 95%.

5. Resultados

Durante o período do estudo houve 6.329 admissões na UTI, sendo que 298 (4,71%) pacientes apresentaram trombocitopenia grave (plaquetas $< 50 \times 10^9/L$) na admissão da UTI. Destas admissões, 43 eram readmissões e foram excluídos, finalizando uma amostra de 255 pacientes. Não houve casos de trombocitopenia por trombocitopatias hereditárias, plaquetopenia de etiologia imune ou as microangiopatias trombóticas.

Os 255 pacientes incluídos resultaram em 1.401 avaliações diárias.

Dentre os pacientes incluídos, 53 (20,8%) apresentaram algum sangramento, sendo trinta e quatro (64,2%) com sangramento menor, e 19 (35,8%) com sangramento maior (Figura 3).

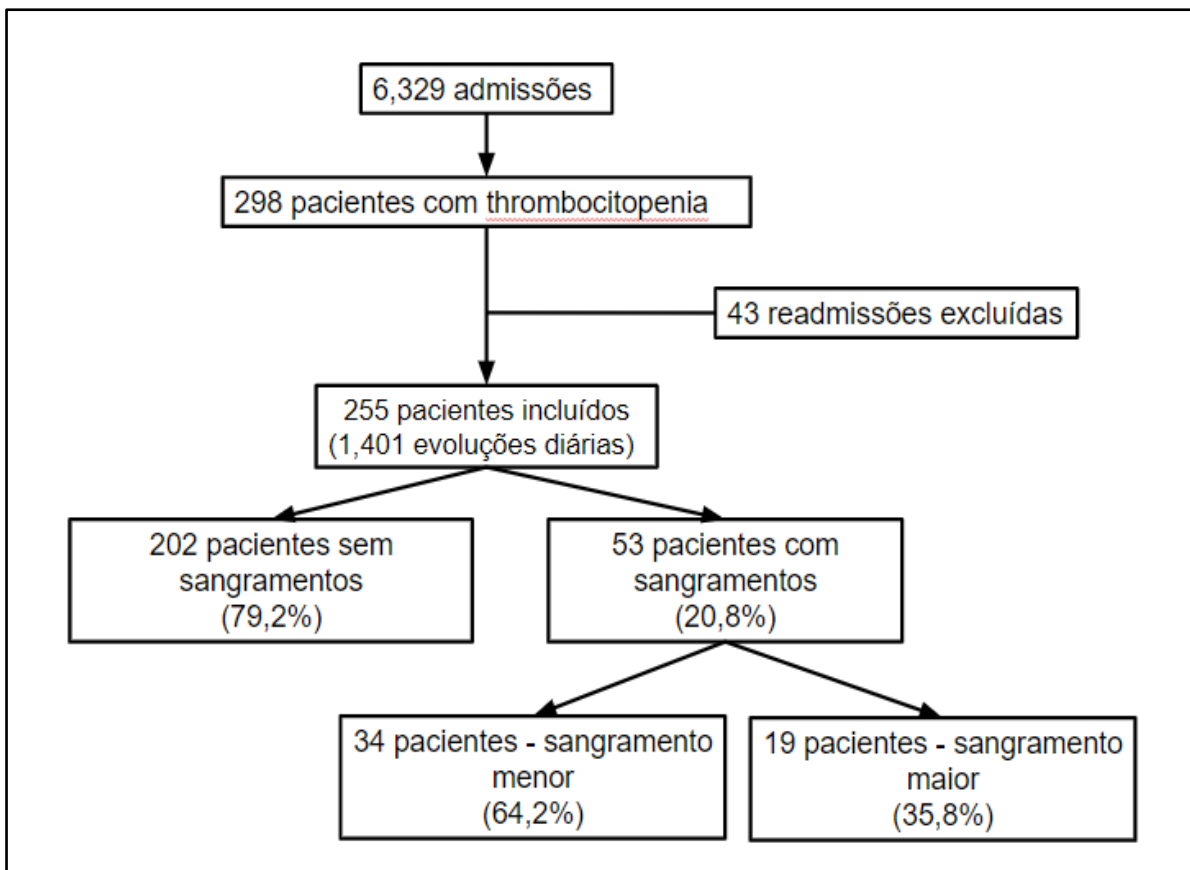


Figura 3 – Fluxo dos pacientes incluídos no estudo (*flowchart*).

5.1 Comparação entre pacientes com e sem sangramento

As características na admissão e durante a permanência na UTI dos pacientes com ou sem sangramento, estão descritas na Tabela 3.

5.1.1 Na admissão na UTI

Observamos maior percentual de homens, maior percentual de causa multifatorial de trombocitopenia e menor percentual de infecção entre os pacientes que apresentaram sangramento quando comparados com pacientes que não sangraram.

A contagem de plaquetas na admissão na UTI foi semelhante entre os pacientes com e sem sangramento (Tabela 3).

5.1.2 Durante a permanência na UTI

A mediana do valor plaquetário durante o período total de permanência na UTI, a mediana do valor plaquetário durante a trombocitopenia, o nadir plaquetário, o número de dias com trombocitopenia e uso de transfusão de concentrados de plaquetas neste período também foram semelhantes entre pacientes com ou sem sangramento.

As características do paciente durante a permanência e a mortalidade na UTI foram semelhantes entre os pacientes com ou sem sangramento. No entanto, os pacientes que sangraram tiveram maior tempo de internação na UTI (Tabela 3).

Nas avaliações diárias, a contagem de plaquetas foi semelhante entre os pacientes com ou sem sangramento. Nenhum paciente com sangramento recebeu transfusão profilática 24 horas antes do sangramento, porém receberam transfusão terapêutica de plaquetas após o evento hemorrágico (Tabela 4).

Tabela 3. Características na admissão e durante a internação na UTI de pacientes trombocitopênicos graves ($< 50 \times 10^9/L$) com ou sem sangramento espontâneo.

Variável	Total (n= 255)	Sem sangramento (n=202)	Com sangramento (n= 53)	P
Admissão na UTI				
Idade (anos)	63 (51 - 71)	63 (51 - 71)	64 (50 - 75)	0.55
Masculino (%)	132 (51.8)	96 (47.5)	36 (67.9)	<0.01
Tipo de câncer				0.64
Tumor sólido	151 (59.2)	118 (58.4)	33 (62.45)	
Neoplasia hematológica	104 (40.8)	84 (41.6)	20 (37.7)	
Metástase (n= 151) (%)	116 (76.8)	91 (77.1)	25 (75.8)	0.99
Admissão na UTI (%)				0.18
Clínico	229 (89.8)	185 (91.6)	44 (83.0)	
Pós cirúrgico eletivo	18 (7.1)	12 (5.9)	6 (11.3)	
Pós cirúrgico de urgência	8 (3.1)	5 (2.5)	3 (5.7)	
SARS-CoV-2 positivo (%)	16 (6.3)	14 (6.9)	2 (3.8)	0.54
Infecção (%)	156 (61.2)	131 (64.9)	25 (47.2)	0.03
Transplante medula óssea (%)	45 (17.6)	37 (18.3)	8 (15.1)	0.69
Quimioterapia < 30 dias (%)	116 (45.5)	93 (46.0)	23 (43.4)	0.76
Causa da trombocitopenia (%)				0.02
Quimioterapia	90 (35.3)	76 (37.6)	14 (26.4)	
Infiltração tumoral medula	71 (27.8)	56 (27.7)	15 (28.3)	
Multifatorial	36 (14.1)	23 (11.4)	13 (24.5)	
Sepse	26 (10.2)	23 (11.4)	3 (5.7)	
Transplante de medula óssea	21 (8.2)	16 (7.9)	5 (9.4)	
Hipersplenismo	6 (2.4)	6 (3.0)	0 (0.0)	
CIVD	4 (1.6)	1 (0.5)	3 (5.7)	
Medicações	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	
Hemoglobina (g/dL)	7.9 (6.9 - 9.4)	8.2 (6.8 - 9.8)	7.7 (7.0 - 8.6)	0.12
Hematócrito (%)	24.2 (21.2 - 38.7)	24.7 (21.4 - 29.8)	23.7 (20.9 - 25.7)	0.10
Leucócitos ($\times 10^9/L$)	3.8 (1.1 - 8.6)	3.4 (0.9 - 7.9)	5.0 (1.7 - 10.5)	0.12
Tempo de protrombina (s)	17.3 (14.6 - 22.5)	17.6 (14.5 - 23.8)	16.6 (14.6 - 19.6)	0.20
Tempo de protrombina (INR)	1.4 (1.2 - 1.7)	1.4 (1.2 - 1.7)	1.4 (1.3 - 1.6)	0.79
Proteína C-reativa (mg/L)	13.8 (5.7 - 26.4)	13.7 (5.3 - 25.9)	15.0 (8.7 - 28.8)	0.82
Ureia (mg/dL)	55 (33 - 94)	54 (32 - 90)	64 (40 - 100)	0.18
Creatinina (mg/dL)	1.14 (0.71 - 2.03)	1.11 (0.70 - 2.05)	1.15 (0.78 - 2.03)	0.48
Contagem de plaquetas ($\times 10^9/L$)	32 (17 - 42)	31 (17 - 42)	34 (24 - 43)	0.47
Durante permanência na UTI				
Transfusão plaquetas (%)	80 (31.4)	61 (30.2)	19 (35.8)	0.51
Mediana de plaquetas ($\times 10^9/L$)	31 (19 - 41)	30 (18 - 41)	34 (25 - 44)	0.06
Mediana de plaquetas nos dias de trombocitopenia	29 (18 - 38)	28 (17 - 37)	32 (24 - 39)	0.11
Nadir de plaquetas ($\times 10^9/L$)	20 (10 - 33)	20 (10 - 31)	19 (12 - 35)	0.46
Dias em trombocitopenia	3 (2 - 6)	3 (2 - 6)	4 (2 - 6)	0.92
Permanência na UTI (dias)	4 (2 - 8)	4 (2 - 8)	6 (2 - 13)	0.02
Mortalidade na UTI (%)	88 (34.2)	69 (34.2)	19 (35.8)	0.87

Abreviações e definições: UTI = Unidade de Terapia Intensiva; SARS-CoV-2 positivo = reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa positiva para coronavírus na síndrome respiratória aguda grave; Transplante de células-tronco = transplante autólogo ou alogênico de células progenitoras hematopoiéticas; CIVD = coagulação intravascular disseminada; INR = razão normalizada internacional, do inglês *International Normalized Ratio*.

Trombocitopenia definida como plaquetas $< 50 \times 10^9/L$. Todos os níveis de plaquetas são mostrados em 10^9 plaquetas por litro.

Os dados categóricos e contínuos foram apresentados como valores absolutos (porcentagens) e mediana (variação interquartil de 25-75%), respectivamente.

Tabela 4 – Contagem de plaquetas e tipo de transfusão na avaliação de 1.401 diárias de 255 pacientes com trombocitopenia, com ou sem sangramentos.

Variável	Total (n= 1401)	Sem sangramento (n=1330)	Com sangramento (n= 71)	P
Contagem de plaquetas (%)				0.51
≥ 50 x 10 ⁹ /L	186 (13,3)	178 (13,4)	8 (11,3)	
20 - 49 x 10 ⁹ /L	775 (55,3)	731 (55,0)	44 (62,0)	
< 20 x 10 ⁹ /L	440 (31,4)	421 (31,7)	19 (26,8)	
Transfusão de plaquetas (%)				<0,01
Não transfundido	969 (69,2)	928 (69,8)	41 (57,7)	
Profilática	338 (24,1)	338 (25,4)	0 (0,0)	
Terapêutica	94 (6,7)	64 (4,8)	30 (42,3)	

Trombocitopenia definida como plaquetas < 50 x 10⁹/L.

Os dados categóricos e contínuos foram apresentados como valores absolutos (porcentagens) e mediana (variação interquartil de 25-75%), respectivamente.

5.2 Comparação entre pacientes com sangramento maior ou menor

Os pacientes que apresentaram sangramentos foram categorizados em sangramento maior e sangramento menor, e suas características foram comparadas na admissão e durante a permanência na UTI, conforme descrito nas Tabela 5 e 6.

Entre os dezenove pacientes com sangramento maior, 12 (63,2%) apresentaram diminuição do nível de hemoglobina ≥ 2 g/dL e um paciente (5,3%) necessitou de transfusão de \geq duas unidades de concentrado de hemácias. Os outros seis pacientes apresentaram sangramento fatal (31,5%). Dos seis pacientes com sangramento fatal, três (50,0%) tiveram sangramento intracraniano, dois respiratórios (33,3%) e um gastrointestinal/intra-abdominal (16,7%).

Na admissão na UTI, as características dos pacientes eram semelhantes entre os pacientes com sangramento maior ou menor, incluindo a contagem de plaquetas no sangue periférico (Tabela 5).

Durante a internação na UTI, as características dos pacientes também foram semelhantes, incluindo valor plaquetário mediano, valor plaquetário mediano durante a trombocitopenia, nadir do valor plaquetário e número de dias com trombocitopenia (Tabela 6). No entanto, pacientes com sangramento maior usaram mais transfusão de plaquetas e tiveram maior mortalidade na UTI em comparação com pacientes com sangramento menor.

Tabela 5. Características na admissão na UTI de pacientes com trombocitopenia e sangramento menor ou maior.

Variável	Total (n= 53)	Sangramento menor (n=34)	Sangramento maior (n= 19)	P
Idade (anos)	64 (50 -75)	63 (46- 74)	64 (54 - 76)	0.62
Masculino (%)	36 (67.9)	24 (70.6)	12 (63.2)	0.76
Tipo de câncer				0.56
Tumor sólido	33 (62.3)	20 (60.6)	13 (68.4)	
Neoplasia hematológica	20 (37.7)	14 (41.2)	6 (31.6)	
Metástase (n = 33) (%)	25 (75.8)	16 (80.0)	9 (69.2)	0.68
Admissão na UTI (%)				0.52
Clínico	44 (83.0)	29 (85.3)	15 (78.9)	
Pós cirúrgico eletivo	6 (11.3)	4 (11.8)	2 (10.5)	
Pós cirúrgico de urgência	3 (5.7)	1 (2.9)	2 (10.5)	
SARS-CoV-2 positivo (%)	2 (3.8)	1 (2.9)	1 (5.3)	0.68
Infecção (%)	25 (47.2)	17 (50.0)	8 (42.1)	0.58
Transplante medula óssea (%)	8 (15.1)	6 (17.6)	2 (10.5)	0.49
Quimioterapia < 30 dias (%)	23 (43.4)	13 (38.2)	10 (52.6)	0.31
Causa trombocitopenia (%)				0.15
Quimioterapia	14 (26.4)	8 (23.5)	6 (31.6)	
Infiltração tumoral medula	15 (28.3)	11 (32.4)	4 (21.1)	
Multifatorial	13 (24.5)	9 (26.5)	4 (21.1)	
Sepse	3 (5.7)	3 (8.8)	0 (0.0)	
Transplante medula óssea	5 (9.4)	3 (8.8)	2 (10.5)	
Hipersplenismo	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
CIVD	3 (5.7)	0 (0.0)	3 (15.8)	
Medicações	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Hemoglobina (g/dL)	7.7 (7.0 - 8.6)	7.8 (7.2 - 9.0)	7.3 (6.6 - 8.4)	0.14
Hematócrito (%)	23.7 (20.9 - 25.7)	23.8 (21.0 - 26.5)	22.6 (20.4 - 24.8)	0.21
Leucócitos (x10⁹/L)	5.00 (1.65 - 10.50)	5.57 (1.43 - 10.77)	4.40 (1.65 - 10.36)	0.49
Tempo de protrombina (s)	16.6 (14.6 - 19.6)	16.3 (14.3 - 18.8)	17.1 (15.2 - 21.8)	0.14
Tempo protrombina (INR)	1.4 (1.3 - 1.6)	1.4 (1.3 - 1.5)	1.5 (1.3 - 1.8)	0.29
Proteína C-reativa (mg/L)	15.0 (8.7 - 28.8)	13.4 (8.6 - 25.1)	16.1 (8.4 - 30.9)	0.43
Ureia (mg/dL)	64 (40 - 100)	60 (42 - 98)	69 (31 - 117)	0.64
Creatinina (mg/dL)	1.15 (0.78 - 2.03)	1.17 (0.79 - 2.29)	1.15 (0.55 - 2.03)	0.73
Contagem plaquetas (x10⁹/L)	34 (24 - 43)	36 (28 - 41)	30 (16 - 44)	0.37

Abreviações e definições: UTI = Unidade de Terapia Intensiva; SARS-CoV-2 positivo = reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa positiva para coronavírus na síndrome respiratória aguda grave; Transplante de células-tronco = transplante autólogo ou alogênico de células progenitoras hematopoiéticas; CIVD = coagulação intravascular disseminada; INR = razão normalizada internacional, do inglês *International Normalized Ratio*.

Sangramento maior definido como quando qualquer um dos seguintes eventos: sangramento sintomático em uma área ou órgão crítico, como intracraniano, intraespinhal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular, pericárdico ou intramuscular com síndrome compartimental,

e/ou causando queda no nível de hemoglobina igual ou superior a 2 g/dL) e/ou levando a transfusão de duas ou mais unidades de concentrado de hemácias. Todos os demais sangramentos foram classificados como menores. Os sangramentos autolimitados durante ou imediatamente (< 5 min) após procedimentos invasivos não foram considerados.

Trombocitopenia definida como plaquetas < $50 \times 10^9/L$. Todos os níveis de plaquetas são mostrados em 10^9 plaquetas por litro.

Os dados categóricos e contínuos foram apresentados como valores absolutos (porcentagens) e mediana (variação interquartil de 25-75%), respectivamente.

Tabela 6. Características durante a permanência na UTI de pacientes com trombocitopenia e sangramento menor ou maior.

Variável	Total (n= 53)	Sangramento menor (n=34)	Sangramento maior (n= 19)	P
Transfusão de plaquetas (%)	19 (35.8)	8 (23.5)	11 (57.9)	0.02
Plaquetas no sangramento ($\times 10^9/L$)	28 (16 - 38)	32 (21 - 38)	23 (11 - 43)	0.28
Mediana de plaquetas ($\times 10^9/L$)	34 (25 - 44)	34 (25 - 41)	36 (24 - 47)	0.66
Mediana de plaquetas nos dias de trombocitopenia ($\times 10^9/L$)	32 (24 - 39)	32 (24 - 38)	29 (23 - 40)	0.68
Nadir plaquetas ($\times 10^9/L$)	19 (12 -35)	23 (12 - 35)	18 (12 - 27)	0.79
Dias de trombocitopenia	4 (2 - 6)	4 (3 - 6)	2 (1 - 6)	0.13
Local do sangramento (%)				0.15
Gastrointestinal ou intra-abdominal	15 (28.3)	11 (32.4)	4 (21.1)	
Trato respiratório	9 (17.0)	5 (14.7)	4 (21.1)	
Trato urinário	8 (15.1)	5 (14.7)	3 (15.8)	
Sítio cirúrgico	6 (11.3)	4 (11.8)	2 (10.5)	
Intracraniano	6 (11.3)	2 (5.9)	4 (21.1)	
Pele	5 (9.4)	5 (14.7)	0 (0.0)	
Intraocular	2 (3.8)	2 (5.9)	0 (0.0)	
Multifocal	2 (3.8)	0 (0.0)	2 (10.5)	
Duração do sangramento (dias)	1 (1 - 1)	1 (1 - 1)	1 (1 -2)	0.04
Permanência na UTI (dias)	5 (2 - 13)	7 (2 - 12)	3 (2 - 16)	0.61
Mortalidade na UTI (%)	19 (35.8)	6 (17.6)	13 (68.4)	<0.01

Abreviações e definições: UTI = Unidade de Terapia Intensiva.

Sangramento maior definido como quando qualquer um dos seguintes eventos: sangramento sintomático em uma área ou órgão crítico, como intracraniano, intraespinhal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular, pericárdico ou intramuscular com síndrome compartimental, e/ou causando queda no nível de hemoglobina igual ou superior a 2 g/dL) e/ou levando a transfusão de duas ou mais unidades de concentrado de hemácias. Todos os demais sangramentos foram classificados como menores. Os sangramentos autolimitados durante ou imediatamente (< 5 min) após procedimentos invasivos não foram considerados.

Trombocitopenia definida como plaquetas < 50 x 10⁹/L. Todos os níveis de plaquetas são mostrados em 10⁹ plaquetas por litro.

Os dados categóricos e contínuos foram apresentados como valores absolutos (porcentagens) e mediana (variação interquartil de 25-75%), respectivamente.

5.3 Comparação entre pacientes com tumores sólidos ou neoplasias hematológicas na admissão e durante a permanência na UTI

As características na admissão e durante a internação na UTI dos pacientes com tumores sólidos ou neoplasias hematológicas estão na tabela 7.

Na admissão na UTI, um maior número de pacientes com neoplasias hematológicas havia recebido quimioterapia recente quando comparados com os pacientes com tumores sólidos, e apresentavam valores hematimétricos mais baixos (hemoglobina, hematócrito, contagem de leucócitos, e contagem de plaquetas no sangue periférico).

Durante a internação na UTI, os pacientes com neoplasias hematológicas apresentaram menores valor plaquetário mediano, valor plaquetário médio durante a trombocitopenia, nadir plaquetário, valor plaquetário no dia do sangramento e mais dias com trombocitopenia em comparação com pacientes com tumores sólidos. No entanto, a ocorrência e o tipo de sangramento foram semelhantes entre ambos os grupos.

Tabela 7 - Características na admissão na UTI e durante a permanência na UTI de pacientes com trombocitopenia e tumor sólido ou malignidades hematológicas.

Variável	Total (n= 255)	Tumor sólido (n=151)	Neoplasia hematológica (n= 104)	P
Admissão na UTI				
Idade (anos)	63 (51 - 71)	63 (53 - 73)	62 (49 - 71)	0.33
Masculino (%)	132 (51.8)	75 (49.7)	57 (54.8)	0.45
Admissão na UTI (%)				0.09
Clínico	229 (89.8)	132 (87.4)	97 (93.3)	
Pós cirúrgico eletivo	18 (7.1)	15 (9.9)	3 (2.9)	
Pós cirúrgico de urgência	8 (3.1)	4 (2.6)	4 (3.8)	
SARS-CoV-2 positivo (%)	16 (6.3)	7 (4.6)	9 (8.7)	0.20
Infecção (%)	156 (61.2)	87 (57.6)	69 (66.3)	0.19
Transplante medula óssea (%)	45 (17.6)	4 (2.6)	41 (39.4)	<0.01
Quimioterapia recente (<30 dias)	116 (45.5)	59 (39.1)	57 (54.8)	0.01
Causa da trombocitopenia (%)				<0.01
Quimioterapia	90 (35.3)	50 (33.1)	40 (38.5)	
Infiltração tumoral medula óssea	71 (27.8)	38 (25.2)	33 (31.7)	
Multifatorial	36 (14.1)	30 (19.9)	6 (5.8)	
Sepse	26 (10.2)	19 (12.6)	7 (6.7)	
Transplante de medula óssea	21 (8.2)	3 (2.0)	18 (17.3)	
Hipersplenismo	6 (2.4)	6 (4.0)	0 (0.0)	
CIVD	4 (1.6)	4 (2.9)	0 (0.0)	
Medicações	1 (0.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Hemoglobina (g/dL)	7.9 (6.9 - 9.4)	8.4 (7.3 - 10.1)	7.6 (6.6 - 8.5)	<0.01
hematócrito (%)	24.2 (21.2 - 28.7)	25.4 (22.4 - 30.9)	23.0 (20.2 - 25.2)	<0.01
Leucócitos (x10⁹/L)	3.8 (1.10 - 8.70)	4.80 (1.82 - 10.16)	2.02 (0.23 - 5.74)	<0.01
Tempo protrombina (s)	17.3 (14.6 - 22.5)	17.6 (14.7 - 23.4)	17.1 (14.4 - 21.0)	0.54
Tempo de protrombina (INR)	1.4 (1.2 - 1.7)	1.4 (1.2 - 1.7)	1.4 (1.2 - 1.7)	0.92
Proteína C-reativa (mg/L)	13.8 (5.7 - 26.4)	14.3 (6.7 - 26.9)	13.3 (4.4 - 25.8)	0.44
Ureia (mg/dL)	55 (33 - 94)	56 (35 - 101)	53 (32 - 87)	0.46
Creatinina (mg/dL)	1.14 (0.71 - 2.03)	1.07 (0.71 - 1.97)	1.22 (0.70 - 2.40)	0.13
Contagem plaquetas (x10⁹/L)	32 (17 - 42)	36 (23 - 44)	25 (13 - 38)	<0.01
Durante permanência na UTI				
Sangramento (%)	53 (20.8)	33 (21.9)	20 (19.2)	0.64
Tipo de sangramento				0.70
Maior	34 (13.3)	20 (13.2)	14 (13.5)	
Menor	19 (7.5)	13 (8.6)	6 (5.8)	
Transfusão plaquetas (%)	80 (31.4)	32 (21.2)	48 (46.2)	<0.01
Plaquetas no sangramento (x10⁹/L)	27 (16 - 38)	32 (20 - 42)	21 (13 - 30)	0.03
Mediana de plaquetas (x10⁹/L)	31 (19 - 41)	34 (23 - 42)	25 (16 - 38)	<0.01
Mediana de plaquetas nos dias de trombocitopenia (x10⁹/L)	29 (18 - 38)	33 (23 - 38)	23 (15 - 33)	<0.01
Nadir plaquetário (x10⁹/L)	20 (10 - 33)	24 (15 - 34)	13 (6 - 26)	<0.01
Dias de trombocitopenia	3 (2 - 6)	3 (2 - 5)	4 (2 - 8)	<0.01
Permanência na UTI (dias)	4 (2 - 8)	4 (2 - 8)	4 (2 - 10)	0.64
Mortalidade na UTI (%)	88 (34.5)	60 (39.7)	28 (26.9)	0.03

Abreviações e definições: UTI = Unidade de Terapia Intensiva; SARS-CoV-2 positivo = reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa positiva para coronavírus na síndrome respiratória aguda grave; Transplante de células-tronco = transplante autólogo ou alogênico de células progenitoras hematopoiéticas; CIVD = coagulação intravascular disseminada; INR = razão normalizada internacional, do inglês *International Normalized Ratio*.

Sangramento maior definido como quando qualquer um dos seguintes eventos: sangramento sintomático em uma área ou órgão crítico, como intracraniano, intraespinhal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular, pericárdico ou intramuscular com síndrome compartimental, e/ou causando queda no nível de hemoglobina igual ou superior a 2 g/dL) e/ou levando a transfusão de duas ou mais unidades de concentrado de hemácias. Todos os demais sangramentos foram classificados como menores. Os sangramentos autolimitados durante ou imediatamente (< 5 min) após procedimentos invasivos não foram considerados.

Trombocitopenia definida como plaquetas < 50 x 10⁹/l. Todos os níveis de plaquetas são mostrados em 10⁹ plaquetas por litro.

Os dados categóricos e contínuos foram apresentados como valores absolutos (porcentagens) e mediana (variação interquartil de 25-75%), respectivamente.

5.4 Associação da contagem de plaquetas e tipo de câncer com sangramento espontâneo

Cinquenta e três pacientes apresentaram sangramento espontâneo totalizando 71 dias de sangramento espontâneo. Quarenta e cinco (84,9%) pacientes sangraram apenas um dia, enquanto oito pacientes sangraram por mais de um dia (15,1%). Os pacientes com sangramento maior tiveram uma duração de sangramento mais longa em comparação com os pacientes com sangramento menor (Tabela 6).

O tipo de câncer não foi associado ao sangramento espontâneo. A razão de chance (*odds ratio*) ajustada de sangramento em pacientes com neoplasias hematológicas foi de 0,6 (0,4 – 1,2) [OR não ajustado = 0,6 (0,3 – 1,1)] (Figura 4A). No entanto, níveis baixos de plaquetas foram associados a maior frequência de sangramentos espontâneos. A razão de chance (*odds ratio*) ajustada de sangramento durante os dias com plaquetas entre 20 e 49 x 10⁹/l foi de 4,5 (1,1 – 19,1) [OR não ajustado = 4,3 (1,0 – 18,3)], enquanto a OR ajustada durante os dias com plaquetas inferiores a 20 x 10⁹/L foi de 17,4 (3,9 – 77,8) [OR não ajustado = 3,4 (0,8 – 15,3)] (Figura 4B).

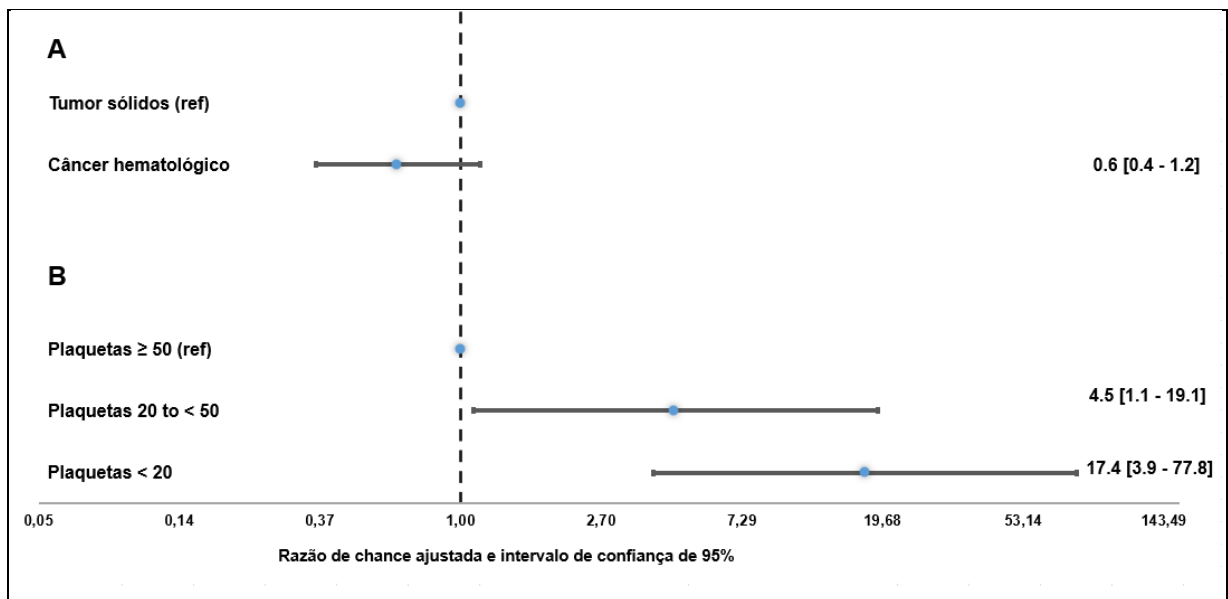


Figura 4A e B – Forest plot mostrando a associação do tipo de câncer (A) e contagem de plaquetas (B) com sangramento espontâneo.

O painel A é a representação gráfica da razão de chance (*odds ratio*) da regressão ajustada para idade, valor diário de plaquetas (nos subgrupos ≥ 50 , 49 a 20, $< 20 \times 10^9/L$) e transfusão profilática de plaquetas.

O painel B é a representação gráfica da razão de chance (*odds ratio*) ajustada idade, tipo de câncer e transfusão profilática de plaquetas.

Razão de chance (*odds ratio*) ajustada e intervalo de confiança de 95%.

5.4.1 Análise de sensibilidade

Os resultados da análise de sensibilidade incluindo todos os dias de sangramento no modelo de regressão logística (n=71) e não apenas o primeiro dia de sangramento (n=53) foram semelhantes à análise principal.

Na análise de sensibilidade, o tipo de câncer também não se associou ao sangramento espontâneo. A razão de chance ajustada de sangramento em pacientes com neoplasias hematológicas foi de 0,6 (0,3 – 1,0) [OR não ajustado = 0,6 (0,3 – 1,1)] (Figura 5A).

Assim como na análise principal, na análise de sensibilidade, níveis de plaquetas mais baixos foram associados a sangramento espontâneo. A razão de chance ajustado de sangramento durante os dias com contagens de plaquetas entre 20 e 49 x 10⁹/L foi de 4,5 (1,1 – 19,0) [OR não ajustado = 4,3 (1,0 – 17,9)], enquanto a razão de chance ajustado durante os dias com contagens de plaquetas inferiores a 20 x 10⁹/L foi de 17,4 (3,9 – 77,8) [OR não ajustado = 3,4 (0,8 – 14,9)] (Figura 5B).

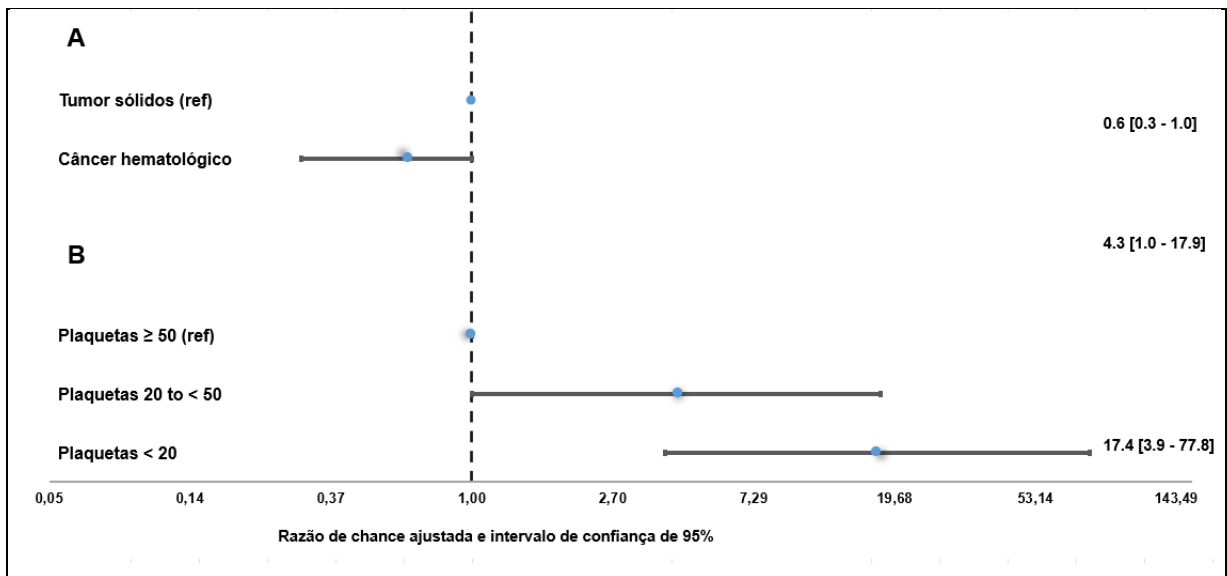


Figura 5A e B – Análise de sensibilidade –

Forest plot mostrando a associação do tipo de câncer (A) e contagem de plaquetas (B) com sangramento espontâneo.

O painel A é a representação gráfica da razão de chance (*odds ratio*) da regressão ajustada para idade, valor diário de plaquetas (nos subgrupos ≥ 50 , 49 a 20, $< 20 \times 10^9/L$) e transfusão profilática de plaquetas.

O painel B é a representação gráfica da razão de chance (*odds ratio*) ajustada idade, tipo de câncer e transfusão profilática de plaquetas.

Razão de chance (*odds ratio*) ajustada e intervalo de confiança de 95%.

6. Discussão

O sangramento é a complicação primária mais temida nos pacientes trombocitopênicos, porém os sangramentos que ocorrem nos pacientes críticos são mal descritos e são em sua maior parte baseados em estudos retrospectivos (Arnold, Lauzier et al. 2017). Neste cenário, os pacientes oncológicos constituem uma pequena parcela estudada, e sempre como um diagnóstico adicional na população dos pacientes críticos.

A ocorrência de trombocitopenia grave encontrada no presente estudo foi semelhante à de outros.

No presente estudo, a ocorrência de trombocitopenia grave foi de 4,03%, percentual comparável a um estudo de Crowther, que avaliou uma população geral clínico-cirúrgica (4,98%) (Crowther, Cook et al. 2005). No entanto, a ocorrência de sangramento espontâneo em nosso estudo, que foi de 20,8%, foi menor do que a demonstrada por Stanworth (36,3%) e Strauss (33%) em uma população crítica (Strauss, Wehler et al. 2002, Stanworth, Walsh et al. 2013).

Nos estudos que avaliaram os pacientes críticos e trombocitopênicos, a causa da trombocitopenia foi multifatorial, sendo descritos infecção, coagulopatias, circulação extracorpórea, dilucional, sendo raramente medicamentosa ou por desordem hematológica primária (Williamson, Lesur et al. 2013, Arnold, Lauzier et al. 2017). No estudo desta tese, ao comparar na população trombocitopênica crítica oncológica, verificamos que a trombocitopenia mais frequentemente era multifatorial nos pacientes que apresentaram sangramento.

Entre os pacientes que apresentaram sangramento, também se observou predomínio do sexo masculino. Não há evidências na literatura a esse respeito; considerando-se que na UTI da Instituição a prevalência é do sexo masculino, levantamos a hipótese de que os pacientes que sangraram seguiram a proporção no mesmo sentido.

A validade da contagem ou nível plaquetário como marcador do risco hemorrágico também não está bem estabelecida. Estudos observacionais demonstraram um risco aumentado de sangramento por trombocitopenia grave, porém é incerto se a trombocitopenia esteve diretamente envolvida no sangramento no nadir plaquetário ou indiretamente como um marcador de gravidade (Hui, Cook et al. 2011, Thiolliere, Serre-Sapin et al. 2013, Habr, Charpentier et al. 2015). Em nosso estudo, a contagem de plaquetas, a mediana do valor plaquetário durante o período total de permanência na UTI e durante a trombocitopenia, o

nadir plaquetário, número de dias com trombocitopenia foram semelhantes entre os pacientes com ou sem sangramento e entre os que tiveram sangramento menor ou maior, sugerindo que deve haver outras variáveis associadas a sangramentos espontâneos.

Todos os valores hematimétricos, valor plaquetário mediano durante a internação na UTI, valor plaquetário médio durante a trombocitopenia, nadir plaquetário, valor plaquetário no dia do sangramento foram mais baixos nos pacientes com neoplasias hematológicas, que permaneceram também mais dias com trombocitopenia. Porém, contrariando nossa hipótese, a ocorrência e o tipo de sangramento foram semelhantes entre estes e os pacientes com tumores sólidos, reforçando a hipótese que o há outras variáveis associadas a ocorrência de sangramentos espontâneos do que apenas o nível plaquetário. No entanto, os pacientes com câncer hematológico receberam mais transfusões, o que junto com o achado que todos os pacientes que tiveram sangramento espontâneo não haviam recebido transfusão profilática de plaquetas nas últimas 24 horas, sugere que pode haver um fator protetor na transfusão profilática. Nenhum paciente que apresentou sangramento espontâneo havia recebido transfusão profilática de plaquetas, somente transfusões terapêuticas após o evento hemorrágico.

Pacientes com sangramento maior apresentaram uma duração mais longa do sangramento, receberam mais transfusões de plaquetas e tiveram maior mortalidade na UTI em comparação com pacientes com sangramento menor. Considerando apenas os pacientes com trombocitopenia grave, como os incluídos em nosso estudo, Thiolliere encontrou uma incidência de 24% de evento hemorrágico grave entre os pacientes gerais críticos com trombocitopenia grave, enquanto nós encontramos uma incidência de 7,45% de sangramento maior. As razões para a diferença são desconhecidas, porém especulamos que o estado pró-trombótico de alguns cânceres possa exercer um efeito protetor contra o sangramento. No entanto, esta comparação não é exata, pois não há na literatura a descrição deste risco na população exclusivamente crítica com câncer, mas sim na população de pacientes críticos que envolve diversos diagnósticos não oncológicos.

Conforme nossa hipótese, as contagens mais baixas de plaquetas foram associadas a sangramentos espontâneos quando a análise foi corrigida para os confundidores reconhecidos. A razão de chances ajustada de sangramento durante os dias com níveis de plaquetas entre 20 e $49 \times 10^9/L$ foi de 4,5, enquanto a razão de chance ajustada durante os dias com níveis de plaquetas inferiores a $20 \times 10^9/L$ foi de 17,4, mostrando que há uma

associação entre menores níveis de plaquetas e maior incidência de sangramentos espontâneos. Nossos resultados mostram que há menor chance de sangramentos se plaquetas mantidas entre 20 e 49 x 10⁹/L quando comparado com nível de plaquetas < 20 x 10⁹/L. Essa aparente curva dose-resposta fortalece a hipótese que a trombocitopenia é causa de sangramentos espontâneos.

Quanto à terapia transfusional, atualmente as transfusões de concentrados de plaquetas são frequentemente administradas para a prevenção ou tratamento de sangramentos em pacientes críticos com trombocitopenia em uma variedade de contextos clínicos. Uma revisão sistemática mais recente identificou a necessidade de avaliar as condutas transfusionais relacionadas aos desfechos clínicos nesta população (Lieberman, Bercovitz et al. 2014). Dados recentes, incluindo ensaios randomizados, continuam destacando incertezas na relação risco-benefício da transfusão de plaquetas e evidências limitadas de eficácia para desfechos clínicos, incluindo prevenção de sangramentos. Estudos clínicos randomizados avaliando estratégias de transfusão de concentrados de plaquetas em caráter profilático são escassos, e há uma grande variação de protocolos institucionais, dependendo do local e do parecer médico na prática clínica (Stanworth and Shah 2022). Desta forma, embora haja recomendações de não usar transfusão de plaquetas para tratar a trombocitopenia grave nos pacientes críticos, exceto quando a contagem plaquetária for abaixo de 10 x 10⁹/L (Vlaar, Oczkowski et al. 2020), as evidências encontradas em nosso estudo sugerem que a política de transfusão de concentrado de plaquetas no paciente crítico oncológico deva seguir uma abordagem adaptada ao risco, e que o gatilho transfusional profilático possa ser elevado para algum valor entre 49 e 20 x 10⁹/L, mesmo nos pacientes que não apresentem fatores de consumo plaquetário associado.

Embora este estudo tenha previsto um bom tamanho amostral e um número considerável de variáveis, identificamos algumas limitações: a primeira, de ter sido realizado em centro único; a segunda, de não termos registrado duas variáveis que poderiam ter tido influência no sangramento que são algum escore de gravidade (SAPS3, APACHE ou SOFA) e febre (Arnold, Lauzier et al. 2017); a terceira, um possível *n* baixo, que acabou por tornar o estudo descritivo, não permitindo conclusões passíveis de generalização. Uma outra limitação é que esse estudo não incluiu pacientes que desenvolveram trombocitopenia durante a evolução na UTI e essa população pode ter características e desfechos diferentes em comparação a população que já foi internada na UTI com trombocitopenia grave. Encontramos também muitos dados

faltantes relacionados a outros determinantes de sangramento que não somente a trombocitopenia e desta não pudemos avaliar de forma mais ampla alterações na coagulação e os mecanismos de sangramento na população estudada.

Esta tese acabou por fazer parte de um rol mais restrito de estudos que avaliaram a ocorrência de sangramentos em pacientes trombocitopênicos críticos exclusivamente oncológicos de forma prospectiva, sendo que as avaliações diárias das contagens de plaquetas no sangue periférico dos pacientes e a verificação em tempo real dos sangramentos foi realizada utilizando uma ferramenta estruturada, com resultados objetivos e desenvolvida especialmente para diagnóstico e qualificação de sangramentos. O estudo possibilitou também que dentre a população crítica oncológica, diferenciáramos as subpopulações dos pacientes com tumores sólidos e com neoplasias hematológicas, associando-os à ocorrência de sangramentos. Uma vez que o AC Camargo Cancer Center é voltado somente para o tratamento de pacientes oncológicos, pudemos analisar uma coorte homogênea. Há poucas publicações da análise do tipo de câncer como fator de risco para sangramentos espontâneos em pacientes críticos oncológicos.

7. Conclusão

Mostramos a associação entre menores níveis de contagens de plaquetas com maior incidência de sangramento espontâneo em pacientes críticos com câncer. No entanto, não houve associação do tipo de câncer com sangramento espontâneo.

As características dos pacientes críticos com câncer na internação e durante a estadia na UTI são majoritariamente similares entre pacientes com e sem sangramento, e entre pacientes com sangramento maior ou menor. Entre as características similares estão a mediana diária de plaquetas, o nadir plaquetário, dias em trombocitopenia e o valor de plaquetas no dia do sangramento, sugerindo que existem outras variáveis além do nível plaquetário associadas aos sangramentos espontâneos. Os pacientes com câncer hematológico tinham valores plaquetários menores que os pacientes com tumores sólidos e a mesma frequência de sangramentos espontâneos, mas receberam mais transfusões de plaquetas. Todos os pacientes que tiveram sangramento espontâneo não haviam recebido transfusão profilática de plaquetas nas últimas 24 horas, sugerindo que pode haver um fator protetor na transfusão profilática.

Não existem até o momento evidências na literatura baseada em estudos randomizados sobre o melhor valor numérico para indicar a transfusão profilática de concentrado de plaquetas nos pacientes trombocitopênicos críticos oncológicos. Consideramos este estudo observacional um gerador de hipóteses para fomento de estudos randomizados num futuro próximo.

REFERÊNCIAS

Arnold, D. M., et al. (2006). "Utilization of platelet transfusions in the intensive care unit: indications, transfusion triggers, and platelet count responses." Transfusion **46**(8): 1286-1291.

Arnold, D. M., et al. (2007). "Bleeding during critical illness: a prospective cohort study using a new measurement tool." Clin Invest Med **30**(2): E93-102.

Arnold, D. M., et al. (2017). "The association between platelet transfusions and bleeding in critically ill patients with thrombocytopenia." Res Pract Thromb Haemost **1**(1): 103-111.

Awad, W. B., et al. (2021). "A 12-year study evaluating the outcomes and predictors of mortality in critically ill cancer patients admitted with septic shock." BMC Cancer **21**(1): 709.

Blajchman, M. A. (2008). "Platelet transfusions: an historical perspective." Hematology Am Soc Hematol Educ Program: 197.

Blajchman, M. A., et al. (2008). "New strategies for the optimal use of platelet transfusions." Hematology Am Soc Hematol Educ Program: 198-204.

Caruso, P., et al. (2010). "Short- and long-term survival of patients with metastatic solid cancer admitted to the intensive care unit: prognostic factors." Eur J Cancer Care (Engl) **19**(2): 260-266.

Crowther, M. A., et al. (2005). "Thrombocytopenia in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors." J Crit Care **20**(4): 348-353.

Estcourt, L. J., et al. (2015). "Comparison of different platelet count thresholds to guide administration of prophylactic platelet transfusion for preventing bleeding in people with haematological disorders after myelosuppressive chemotherapy or stem cell transplantation." Cochrane Database Syst Rev(11): CD010983.

Goel, R., et al. (2015). "Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality." Blood **125**(9): 1470-1476.

Greinacher, A. and K. Selleng (2010). "Thrombocytopenia in the intensive care unit patient." Hematology Am Soc Hematol Educ Program **2010**: 135-143.

Greinacher, A. and S. Selleng (2016). "How I evaluate and treat thrombocytopenia in the intensive care unit patient." Blood **128**(26): 3032-3042.

Habr, B., et al. (2015). "Platelet transfusions in cancer patients with hypoproliferative thrombocytopenia in the intensive care unit." Ann Intensive Care **5**(1): 46.

Holbro, A., et al. (2013). "Platelet transfusion: basic aspects." Swiss Med Wkly **143**: w13885.

Hui, P., et al. (2011). "The frequency and clinical significance of thrombocytopenia complicating critical illness: a systematic review." Chest **139**(2): 271-278.

Katz, J. N., et al. (2011). "Beyond thrombosis: the versatile platelet in critical illness." Chest **139**(3): 658-668.

Kochanek, M., et al. (2019). "Management of sepsis in neutropenic cancer patients: 2018 guidelines from the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) and Intensive Care Working Party (iCHOP) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO)." Ann Hematol **98**(5): 1051-1069.

Lederer, D. J., et al. (2019). "Control of Confounding and Reporting of Results in Causal Inference Studies. Guidance for Authors from Editors of Respiratory, Sleep, and Critical Care Journals." Ann Am Thorac Soc **16**(1): 22-28.

Levi, M. and E. C. Löwenberg (2008). "Thrombocytopenia in critically ill patients." Semin Thromb Hemost **34**(5): 417-424.

Lieberman, L., et al. (2014). "Platelet transfusions for critically ill patients with thrombocytopenia." Blood **123**(8): 1146-1151; quiz 1280.

McIntyre, L., et al. (2013). "Blood component transfusion in critically ill patients." Curr Opin Crit Care **19**(4): 326-333.

Moreau, D., et al. (2007). "Platelet count decline: an early prognostic marker in critically ill patients with prolonged ICU stays." Chest **131**(6): 1735-1741.

Ning, S., et al. (2016). "Platelet Transfusion Practices in the ICU: Data From a Large Transfusion Registry." Chest **150**(3): 516-523.

Parker, R. I. (2012). "Etiology and significance of thrombocytopenia in critically ill patients." Crit Care Clin **28**(3): 399-411, vi.

Rice, T. W. and A. P. Wheeler (2009). "Coagulopathy in critically ill patients: part 1: platelet disorders." Chest **136**(6): 1622-1630.

Schiffer, C. A., et al. (2018). "Platelet Transfusion for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update." J Clin Oncol **36**(3): 283-299.

Schulman, S., et al. (2005). "Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients." J Thromb Haemost **3**(4): 692-694.

Squizzato, A., et al. (2016). "Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation. An international consensus." Thromb Haemost **115**(5): 896-904.

Stanworth, S. J., et al. (2010). "Do all patients with hematologic malignancies and severe thrombocytopenia need prophylactic platelet transfusions? Background, rationale, and design of a clinical trial (trial of platelet prophylaxis) to assess the effectiveness of prophylactic platelet transfusions." Transfus Med Rev **24**(3): 163-171.

Stanworth, S. J., et al. (2013). "Thrombocytopenia and platelet transfusion in UK critical care: a multicenter observational study." Transfusion **53**(5): 1050-1058.

Stanworth, S. J. and A. Shah (2022). "How I use platelet transfusions." Blood **140**(18): 1925-1936.

Stephan, F., et al. (1999). "Thrombocytopenia in critically ill surgical patients: a case-control study evaluating attributable mortality and transfusion requirements." Crit Care **3**(6): 151-158.

Stéphan, F., et al. (1999). "Thrombocytopenia in a surgical ICU." Chest **115**(5): 1363-1370.

Strauss, R., et al. (2002). "Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome." Crit Care Med **30**(8): 1765-1771.

Textor, J., et al. (2016). "Robust causal inference using directed acyclic graphs: the R package 'dagitty'." Int J Epidemiol **45**(6): 1887-1894.

Thachil, J. and T. E. Warkentin (2017). "How do we approach thrombocytopenia in critically ill patients?" Br J Haematol **177**(1): 27-38.

Thiele, T., et al. (2013). "Thrombocytopenia in the intensive care unit-diagnostic approach and management." Semin Hematol **50**(3): 239-250.

Thiolliere, F., et al. (2013). "Epidemiology and outcome of thrombocytopenic patients in the intensive care unit: results of a prospective multicenter study." Intensive Care Med **39**(8): 1460-1468.

Tsirigotis, P., et al. (2016). "Thrombocytopenia in critically ill patients with severe sepsis/septic shock: Prognostic value and association with a distinct serum cytokine profile." J Crit Care **32**: 9-15.

Vlaar, A. P., et al. (2020). "Transfusion strategies in non-bleeding critically ill adults: a clinical practice guideline from the European Society of Intensive Care Medicine." Intensive Care Med **46**(4): 673-696.

von Elm, E., et al. (2007). "The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies." Epidemiology **18**(6): 800-804.

Wandt, H., et al. (2014). "Platelet transfusion in hematology, oncology and surgery." Dtsch Arztebl Int **111**(48): 809-815.

Wang, H. L., et al. (2013). "Thrombocytopenia in the intensive care unit." J Intensive Care Med **28**(5): 268-280.

Warner, M. A., et al. (2019). "Prophylactic Platelet Transfusions for Critically Ill Patients With Thrombocytopenia: A Single-Institution Propensity-Matched Cohort Study." Anesth Analg **128**(2): 288-295.

Williamson, D. R., et al. (2013). "Thrombocytopenia in the critically ill: prevalence, incidence, risk factors, and clinical outcomes." Can J Anaesth **60**(7): 641-651.

Ypma, P. F., et al. (2012). "The observation of bleeding complications in haemato-oncological patients: stringent watching, relevant reporting." Transfus Med **22**(6): 426-431.

ANEXOS

Anexo 1 - HEME bleeding assessment tool

BLEEDING SITE

1. Vascular catheter or insertion site, Specify side: Right Left

Specify site:

a. peripheral vein-arm d. PICC line f. jugular

b. peripheral vein-leg e. femoral g. subclavian c. other: _____

2. Other skin bleeding (not CVC-related): a. bruising b. petechiae c. non-surgical wound

3. Gastrointestinal: a. NG blood b. Hematemesis c. melena d. hematochezia

4. Respiratory: a. tracheostomy b. ETT aspirate c. hemoptysis d. chest tube

5. Surgical Site: a. incision b. drain

6. Genitourinary: a. gross hematuria b. vaginal c. bleeding around a urinary catheter

7. Retroperitoneal 11. Pericardial

8. Intracranial 12. Intraarticular (non-traumatic)

9. Intraspinal or epidural 13. Other (describe)

10. Intraocular (not subconjunctival)

BLEEDING SEVERITY

Fatal Bleeding description: _____

Major Bleeding

1. Overt bleeding with ANY ONE of the following in the absence of other causes:

Decrease in hemoglobin of 20g/L or more
Transfusion of 2 or more units of RBCs with no increase in Hg
Decrease in systolic BP by 10mmHg or more while patient sitting up
Spontaneous decrease in systolic BP of 20mmHg or more
Increase in heart rate by 20 bpm or more

2. Bleeding at ANY ONE of the following critical sites:

Intracranial Intraspinal Intraocular (not subconjunctival) Pericardial Retroperitoneal
Intraarticular (non-traumatic)

3. Wound related bleeding requiring an intervention:

Specify intervention: _____

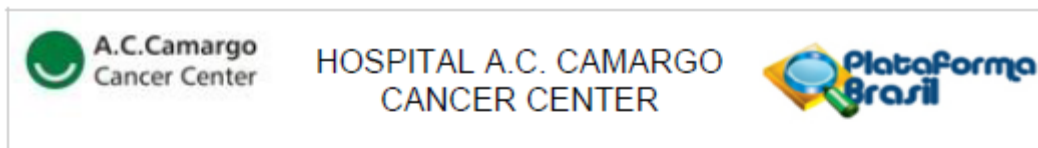
Minor Bleeding Bleeding that did not meet criteria for major or fatal bleeding

TIMING New Ongoing Recurrent bleed at same site

Start date: _____ Stop date: _____ Start time: _____ Stop time: _____

Started prior to study day? Yes No

Anexo 2 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Trombocitopenia no paciente crítico oncológico e sua relação com a ocorrência de sangramentos

Pesquisador: SANDRA SATOE KAYANO

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 79651917.9.0000.5432

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.701.029

Apresentação do Projeto:

Vide parecer anterior.

RESPOSTA DE PENDÊNCIA

Objetivo da Pesquisa:

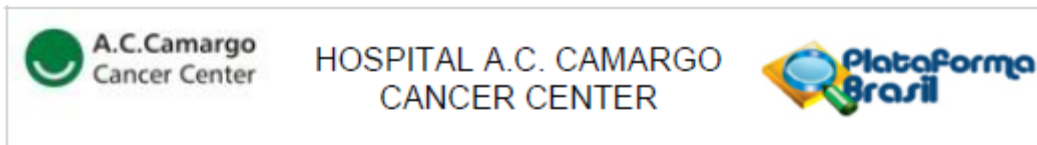
Avaliar a ocorrência de complicações hemorrágicas em pacientes em UTI oncológica com plaquetopenia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Em relação aos benefícios: o estudo possibilitará o conhecimento da prevalência de sangramentos nos pacientes críticos trombocitopênicos da Instituição, e identificar fatores associados a um risco aumentado de sangramentos nesta população, para ser mais uma ferramenta na estratégia terapêutica. A participação nesta pesquisa trará como benefício indireto a contribuição para o melhor entendimento desta condição e conseqüentemente um manejo mais eficaz e seguro no futuro. Não haverá benefício direto para o participante do estudo. Acreditamos que haverá benefícios diretos para a população de portadores de plaquetopenia no futuro, pois a base de dados nos trará informações de extrema relevância que poderão ser repassadas para os pacientes e utilizadas no seu manejo.

Em relação aos riscos: o projeto contempla um estudo observacional, no qual o sujeito da pesquisa não estará submetido a intervenções terapêuticas que não aquelas propostas pelos

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211
Bairro: Liberdade **CEP:** 01.509-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2189-5020 **Fax:** (11)2189-5020 **E-mail:** cep_hcancer@accamargo.org.br



Continuação do Parecer: 2.701.029

médicos assistentes. O único procedimento realizado neste estudo será a entrevista com aplicação do formulário do escore de sangramentos (Anexo I), que será realizado diariamente pelo pesquisador do estudo. A maioria das questões contidas no formulário são questões que normalmente são feitas durante a anamnese das visitas na UTI, embora o questionamento seja mais detalhado do que o habitual. Desta forma, o único risco que identificamos para os pacientes deste estudo é de terem um tempo do seu dia ocupado na realização da entrevista. Tentaremos minimizar esta questão ao máximo, uma vez que o formulário será aplicado pela mesma pesquisadora, que estará treinada em aplicá-lo com mais eficiência e rapidez. A pesquisadora é médica da Instituição, e já tem acesso a estas informações regularmente. As informações serão guardadas de forma a preservar o sigilo médico-paciente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide parecer anterior.

RESPOSTA DE PENDÊNCIA

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

NA

Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

AS PENDÊNCIAS FORAM RESPONDIDAS:

A) VERSÃO E PÁGINA NO TCLE;

B) INCLUSÃO DE OUTRO RESPONSÁVEL PELA ASSINATURA DO TERMO JÁ QUE TRATA-SE DE PARTICIPANTE DE PESQUISA EM UTI, O MESMO PODE ESTAR INCAPACITADO DE ASSINAR O

Considerações Finais a critério do CEP:

Nota: Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses a partir desta data em relatório (modelo CEP).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1010604.pdf	10/05/2018 14:33:32		Aceito
Outros	TCLE_Versao2.pdf	10/05/2018 14:29:46	SANDRA SATOE KAYANO	Aceito

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211
 Bairro: Liberdade CEP: 01.509-900
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2189-5020 Fax: (11)2189-5020 E-mail: cep_hcancer@accamargo.org.br



HOSPITAL A.C. CAMARGO
CANCER CENTER



Continuação do Parecer: 2.701.029

Recurso Anexado pelo Pesquisador	Fomulario_TerceiraJustificativaPendenciaCEP1095.jpg	10/05/2018 14:28:21	SANDRA SATOE KAYANO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	19/03/2018 01:45:43	SANDRA SATOE KAYANO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoPesquisa_Versao2.docx	26/01/2018 11:33:37	SANDRA SATOE KAYANO	Aceito
Outros	Guideline_STROBE.pdf	26/01/2018 11:29:03	SANDRA SATOE KAYANO	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	04/11/2017 16:42:04	SANDRA SATOE KAYANO	Aceito
Outros	IdentificacaoCV_PlataformaLattes.pdf	04/11/2017 16:39:05	SANDRA SATOE KAYANO	Aceito
Outros	TermodeCompromisso_ResolucoesCNS.pdf	04/11/2017 16:37:14	SANDRA SATOE KAYANO	Aceito
Outros	DeclaracaoSobreDadosColetados_PublicacaoDosDadosPropriedadedasInformacoes.pdf	04/11/2017 16:36:00	SANDRA SATOE KAYANO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_CienciaeComprometimento UTI.pdf	04/11/2017 16:32:34	SANDRA SATOE KAYANO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_CienciaeComprometimento Hemoterapia.pdf	04/11/2017 16:32:17	SANDRA SATOE KAYANO	Aceito
Orçamento	OrcamentoFinanceiro.pdf	04/11/2017 16:30:44	SANDRA SATOE KAYANO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_InfraestruturalInstalacoes.pdf	04/11/2017 16:28:54	SANDRA SATOE KAYANO	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto_PlataformaBrasil.pdf	04/11/2017 16:25:04	SANDRA SATOE KAYANO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 08 de Junho de 2018

Assinado por:
Sandra Caires Serrano
(Coordenador)

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211
Bairro: Liberdade CEP: 01.508-900
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2189-5020 Fax: (11)2189-5020 E-mail: cep_hcancer@accamargo.org.br