

Tiago de Oliveira Boechat<sup>1</sup>, Maria Fernanda Baylão Bueno da Silveira<sup>2</sup>, Wilian Faviere<sup>2</sup>, Gerson Luiz de Macedo<sup>2</sup>

## Trombocitopenia na sepse: um importante marcador prognóstico

*Thrombocytopenia in sepsis: an important prognosis factor*

1. Instituto Estadual de Hematologia e Hemoterapia Arthur Siqueira Cavalcante - Hemorio - Rio de Janeiro (RJ), Brasil; Hospital Universitário Sul-Fluminense - Vassouras (RJ), Brasil.  
2. Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário Sul-Fluminense - Vassouras (RJ), Brasil.

Estudo realizado na Fundação Educacional Severino Sombra, Hospital Universitário Sul-Fluminense - Vassouras (RJ), Brasil.

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 8 de Fevereiro de 2011  
Aceito em 18 de Novembro de 2011

### **Autor correspondente:**

Tiago de Oliveira Boechat  
Rua Marquês de Abrantes, 64 - apto 1005 - Flamengo  
CEP: 22230-061 - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.  
Fone: (21) 3826-2143 / (21) 8754-3461  
E-mail: toboechat@gmail.com

### RESUMO

**Objetivo:** Demonstrar associação da trombocitopenia e do comportamento das plaquetas, com a mortalidade em pacientes sépticos.

**Métodos:** Foram selecionados os pacientes que apresentaram critérios de sepse na admissão ou em qualquer momento no curso da internação e excluídos os que ficaram menos de 24h internados. A trombocitopenia foi definida como contagem plaquetária abaixo de 150.000/mm<sup>3</sup> e a recuperação, definida como retorno da contagem para níveis acima de 150.000/mm<sup>3</sup> após trombocitopenia. Observaram-se variáveis de prognóstico na admissão (APACHE II), contagem plaquetária durante os dias de internação e desfecho.

**Resultados:** Dos 56 pacientes, 34 desenvolveram trombocitopenia no curso da sepse (Grupo 1). A mortalidade nesse grupo foi de 76,4%, e entre os não trombocitopênicos (Grupo 2) de 40,9%, (RR 1,87; IC 95% 1,12 - 3,12;  $p = 0,0163$ ). Em 44,1%

dos pacientes do Grupo 1, houve queda > 50% das plaquetas em relação à admissão, e desses, 93,3% evoluíram para óbito (RR 1,48; IC 95% 0,93 - 2,36;  $p = 0,0528$ ). Entre os pacientes do Grupo 1 que apresentaram recuperação na contagem plaquetária, 53,3% sobreviveram, e dos que mantiveram trombocitopenia sem recuperação, 100% evoluíram para óbito (RR 2,14; IC 95% 1,35 - 3,39;  $p = 0,0003$ ). Entre os pacientes com APACHE II > 22, os trombocitopênicos apresentaram mortalidade de 81,8% ( $p = 0,25$ ) contra nenhuma morte entre os não trombocitopênicos, enquanto no grupo com APACHE II ≤ 22, a mortalidade dos trombocitopênicos foi de 74% ( $p = 0,0741$ ) contra 42,8% dos não trombocitopênicos.

**Conclusão:** A trombocitopenia, bem como seu comportamento evolutivo com queda >50% ou não recuperação, mostraram-se fatores de mau prognóstico no grupo de pacientes sépticos estudado.

**Descritores:** Trombocitopenia; Sepse; Prognóstico

### INTRODUÇÃO

A sepse desponta como grande preocupação atualmente. Na última década, principalmente, tem sido foco de vários estudos e protocolos, para melhor manejo e prevenção de suas potenciais complicações. Condutas terapêuticas têm sido bastante enfatizadas, com consideráveis resultados positivos, porém, determinar o prognóstico ainda é uma tarefa difícil. As predições sobre o prognóstico de doenças e tratamentos fazem parte dos cuidados médicos.<sup>(1)</sup> O domínio desse conhecimento em muito se relaciona com a arte da prática médica e vem determinando mais objetividade no que tange os cuidados com o paciente.<sup>(1)</sup>

As variáveis de escores prognósticos se mostram bastante eficazes na avaliação do paciente séptico, principalmente as avaliações seqüenciais permitidas por escores como *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA). Vários parâmetros fisiológicos e

bioquímicos são utilizados no dia-a-dia da terapia intensiva. A simples observação da contagem plaquetária pode ser muito útil na avaliação diária do paciente crítico, especialmente do paciente séptico. Porém, uma única medida da contagem plaquetária não tem tanto valor quanto à avaliação seqüencial das plaquetas no curso da sepse.<sup>(2)</sup>

A trombocitopenia é comum em pacientes graves, e vários estudos reportam sua associação com pior prognóstico.<sup>(2-7)</sup> Pelo papel fundamental exercido pelas plaquetas na hemostasia e como marcador de coagulação intravascular disseminada, queda significativa na contagem plaquetária é sinal alarmante no paciente séptico, como fator independente e determinante de óbito.<sup>(2,8-10)</sup> O objetivo deste trabalho foi demonstrar associação da trombocitopenia e do comportamento das plaquetas, com a mortalidade em pacientes sépticos.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, de coorte retrospectivo, realizado no período de 14 de Agosto de 2009 a 16 de Julho de 2010 (11 meses) na unidade de terapia intensiva (UTI) geral de um hospital universitário de referência. Trata-se de um hospital geral com 137 leitos, incluindo 8 de internação em UTI. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Severino Sombra (USS) – CAAE, sob o número 0130.0.326.000-10, sendo considerada desnecessária a obtenção de termo de consentimento devido a sua natureza observacional e retrospectiva.

Foram selecionados pacientes que apresentaram critérios de sepse na admissão ou em qualquer momento no curso da internação, e excluídos aqueles que ficaram menos de 24h internados. O critério de sepse utilizado foi o preconizado pelo *International Sepsis Definitions Conference*.<sup>(11)</sup> Os pacientes não foram subdivididos em sepse, sepse grave ou choque séptico. Observaram-se variáveis de prognóstico na admissão (*Acute Physiological and Chronic Health Evaluation II* - APACHE II), contagem plaquetária durante os dias de internação e desfecho. A trombocitopenia foi definida como contagem plaquetária abaixo de  $150.000/\text{mm}^3$  e a recuperação, definida como contagem que se elevou acima de  $150.000/\text{mm}^3$  após trombocitopenia. Os pacientes trombocitopênicos foram subdivididos de acordo com o nadir atingido:  $101.000 - 149.000/\text{mm}^3$ ,  $51.000 - 100.000/\text{mm}^3$ ,  $21.000 - 50.000/\text{mm}^3$  e  $< 20.000/\text{mm}^3$ .<sup>(6)</sup> A última contagem plaquetária foi definida como a plaqueta no dia da alta para os sobreviventes e no dia do óbito para os não sobreviventes. A contagem plaquetária foi determinada por contador automatizado (Kx21n, Sysmex®).

A ficha clínica foi preenchida para todos os pacientes incluídos a partir dos dados obtidos nos prontuários dos pa-

cientes. Este arquivo consiste no seguinte conjunto de informações: número do prontuário, data da internação, data da alta ou óbito, dias de internação, nome, idade, sexo, escore APACHE II, diagnóstico de admissão na UTI, diagnóstico da causa da sepse, contagem plaquetária diária, queda maior que 50% com relação à admissão e recuperação na contagem plaquetária. O escore APACHE II foi preenchido após pelo menos 12 horas de internação no setor, conforme recomendações de Knaus et al.,<sup>(12)</sup> e as variáveis necessárias para o preenchimento do escore foram anotadas em formulário próprio. Quando alguma variável não era coletada o valor zero era assinalado para aquela variável. Foi definido o ponto de corte 22<sup>(12)</sup> na pontuação do escore APACHE II, para diferenciação dos pacientes com maior ou menor probabilidade de óbito hospitalar. Com o objetivo de validar estatisticamente o ponto de corte foi confeccionada curva ROC para identificar o ponto de maior acurácia.

Para o tratamento estatístico dos dados, foi utilizado o programa estatístico R. A descrição dos dados foi feita com o uso de proporções e tabelas de contingência (variáveis discretas) e medianas (variáveis contínuas). O teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher foram realizados, de acordo com os critérios definidos por Siegel,<sup>(13)</sup> nas tabelas de contingência para avaliar a associação entre variáveis. Foi também realizado o teste de proporções e o teste de Wilcoxon, para comparação de medianas. Os dados foram expressos como risco relativo (RR) e seu respectivo intervalo de confiança (IC) de 95%. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

## RESULTADOS

A população do estudo consistiu em amostra heterogênea de pacientes clínicos e cirúrgicos, internados por diversos motivos e com diagnóstico de sepse por variados sítios primários de infecção, predominando os focos respiratório (55,4%) e abdominal (25%) (Tabela 1). Foram avaliados 62 pacientes dos quais seis foram excluídos por tempo de permanência na UTI menor que 24 horas. Cinquenta e seis pacientes sépticos foram avaliados. Dos seis pacientes excluídos, metade foi por alta e metade por óbito precoce (menos de 24 horas). Dos três pacientes com óbito precoce, apenas um apresentava trombocitopenia, e dos três que tiveram alta em menos de 24 horas, nenhum apresentava trombocitopenia. A mortalidade dos pacientes sépticos do estudo, sem estratificação de gravidade, foi de 62,5%. A mediana da idade foi de 59,5 anos, e não houve diferença de prevalência entre os sexos (28 homens e 28 mulheres). A mediana global do escore APACHE II foi de 17,5; para sobreviventes foi de 12; e para não sobreviventes de 19 (Figura 1). Um total de 34 pacientes (60,7%)

Tabela 1 - Características da população estudada quanto à mortalidade

	Não sobreviventes	Sobreviventes	Total	Valor de p	RR (IC 95%)
Número de pacientes	35 (62,5)	21 (37,5)	56	0,0823	-
Idade (anos)	58 (22 – 85)	61 (12 – 88)	59,5 (12 – 88)	0,9595	-
Gênero masculino	16 (57)	12 (43)	28	0,5809	-
Tempo internação (dias)	7 (2 – 50)	7 (4 – 38)	7 (2 – 50)	0,6584	-
Grupo 1	6,5 (2 – 45)	7 (5 – 38)	7 (2 – 45)	0,5533	
Grupo 2	7 (2 – 50)	6 (4 – 19)	6,5 (2 – 50)	0,8659	
APACHE II	19 (4 – 37)	12 (2 – 27)	17,5 (2 – 37)	0,0054	-
Grupo 1	20,5 (4 – 37)	17 (6 – 27)	20 (4 – 37)	0,3497	
Grupo 2	17 (7 – 22)	8 (2 – 23)	12 (2 – 23)	0,0606	
Contagem de plaqueta (x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )					
Na admissão	192 (37 – 840)	242 (67 – 526)	208,5 (37 – 840)	0,2825	-
Nadir	106 (6 – 287)	197 (45 – 393)	131 (6 – 393)	0,0045	-
Nadir (Grupo 1)	85,5 (6 – 149)	125,5 (45 – 143)	94,5 (6 – 149)	0,1329	-
Nadir (Grupo 2)	225 (153 – 287)	236 (151 – 393)	233 (151 – 393)	0,8937	-
No último dia	139 (6 – 533)	307 (151 – 598)	204 (6 – 598)	< 0,0001	-
Último dia (Grupo 1)	111,5 (6 – 308)	348,5 (152 – 524)	137,5 (6 – 524)	0,0003	-
Último dia (Grupo 2)	264 (153 – 533)	305 (151 – 598)	277,5 (151 – 598)	0,2921	-
Diagnóstico admissão					
Sepse	7 (58,4)	5 (41,6)	12	0,7874	-
Respiratório	13 (65)	7 (35)	20		
Neurológico	4 (66,6)	2 (33,4)	6		
Cardiovascular	2 (66,6)	1 (33,4)	3		
Abdominal	6 (54,5)	5 (45,5)	11		
Trauma	3 (100)	0 (0)	3		
Outros	0 (0)	1 (100)	1		
Origem da sepse					
Respiratório	20 (64,5)	11 (35,5)	31	0,6871	-
Urínaria	2 (40)	3 (60)	5		
Abdominal	9 (64,2)	5 (35,8)	14		
Partes moles	3 (75)	1 (25)	4		
Neurológico	1 (100)	0 (0)	1		
Mediastino	0 (0)	1 (100)	1		
Características da trombocitopenia					
Grupo 1	26 (76,4)	8 (23,6)	34	0,0163	1,87 (1,12 – 3,12)
Grupo 2	9 (40,9)	13 (59,1)	22		
Queda > 50%	14 (93,3)	1 (6,7)	15	0,0528	1,48 (0,93 – 2,36)
Queda < 50%	12 (63,1)	7 (36,9)	19		
Não recuperou	19 (100)	0 (0)	19	0,0003	2,14 (1,35 – 3,39)
Recuperou	7 (46,7)	8 (53,3)	15		
101.000 – 149.000/mm <sup>3</sup>	10 (66,6)	5 (33,4)	15	0,7141	-
51.000 – 100.000/mm <sup>3</sup>	12 (85,7)	2 (14,3)	14		
21.000 – 50.000/mm <sup>3</sup>	3 (75)	1 (25)	4		
< 20.000/mm <sup>3</sup>	1 (100)	0 (0)	1		
Escore de admissão					
APACHE II > 22	9 (75)	3 (25)	12	0,5011	
APACHE II ≤ 22	26 (59)	18 (41)	44		
Grupo 1 com APACHE II > 22	9 (81,8)	2 (18,2)	11	1	
Grupo 1 com APACHE II ≤ 22	17 (74)	6 (26)	23		
Grupo 1 com APACHE II > 22	9 (81,8)	2 (18,2)	11	0,2500	-
Grupo 2 com APACHE II > 22	0 (0)	1 (100)	1		
Grupo 1 com APACHE II ≤ 22	17 (74)	6 (26)	23	0,0741	
Grupo 2 com APACHE II ≤ 22	9 (42,8)	12 (57,2)	21		
Condição na internação					
Trombocitopenia pré admissão	10 (66,6)	5 (33,4)	15	0,4172	
Trombocitopenia pós admissão	16 (84,2)	3 (15,8)	19		
Sepse à admissão	19 (57,6)	14 (42,4)	33	0,5279	
Sepse após admissão	16 (69,5)	7 (30,5)	23		

- não foi possível calcular; APACHE II - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; IC - intervalo de confiança; RR - risco relativo. Resultados expressos em número (%) ou mediana (mínimo-máximo).

desenvolveu trombocitopenia (Grupo 1), com mortalidade de 76,4% versus 40,9% naqueles que não a desenvolveram (Grupo 2) (RR 1,87; IC 95% 1,12 – 3,12; p = 0,0163). A contagem plaquetária foi maior nos pacientes sobreviventes do que nos não sobreviventes, principalmente quando ava-

liado o nadir (Figuras 2 e 3) e a última contagem plaquetária (Figuras 2 e 4).

Entre os trombocitopênicos, 44,1% apresentaram queda das plaquetas > 50% em relação à admissão, e desses, 93,3% evoluíram para óbito (RR 1,48; IC 95% 0,93 – 2,36; p =

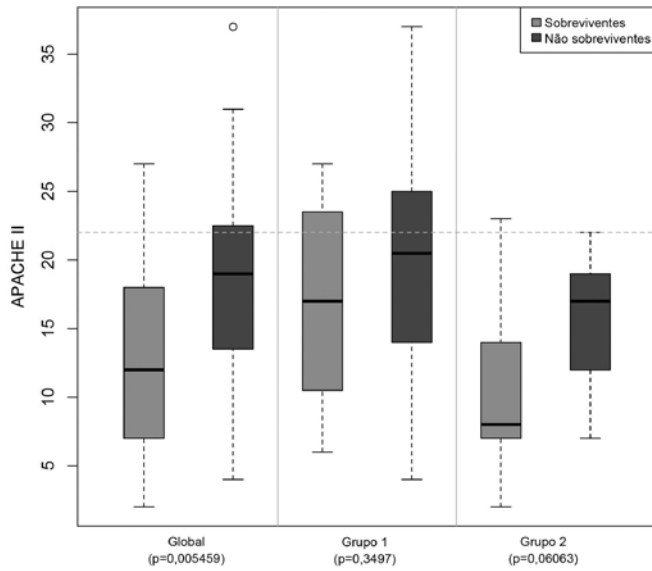


Figura 1 - Distribuição do APACHE II entre os grupos. APACHE II - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.

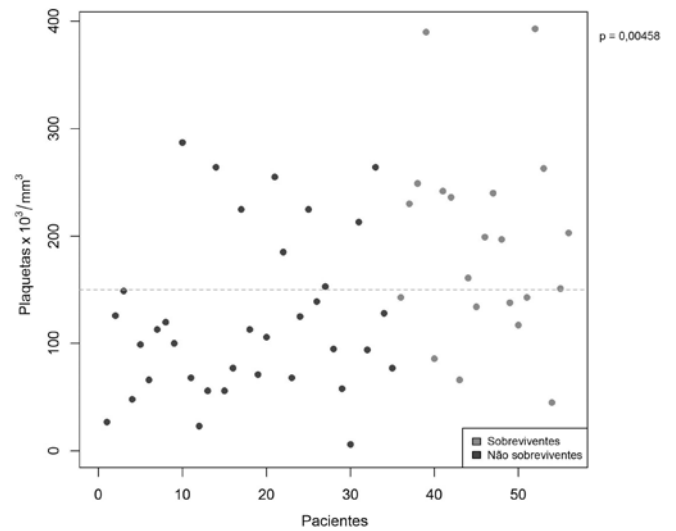


Figura 3 - Dispersão do nadir da contagem plaquetária.

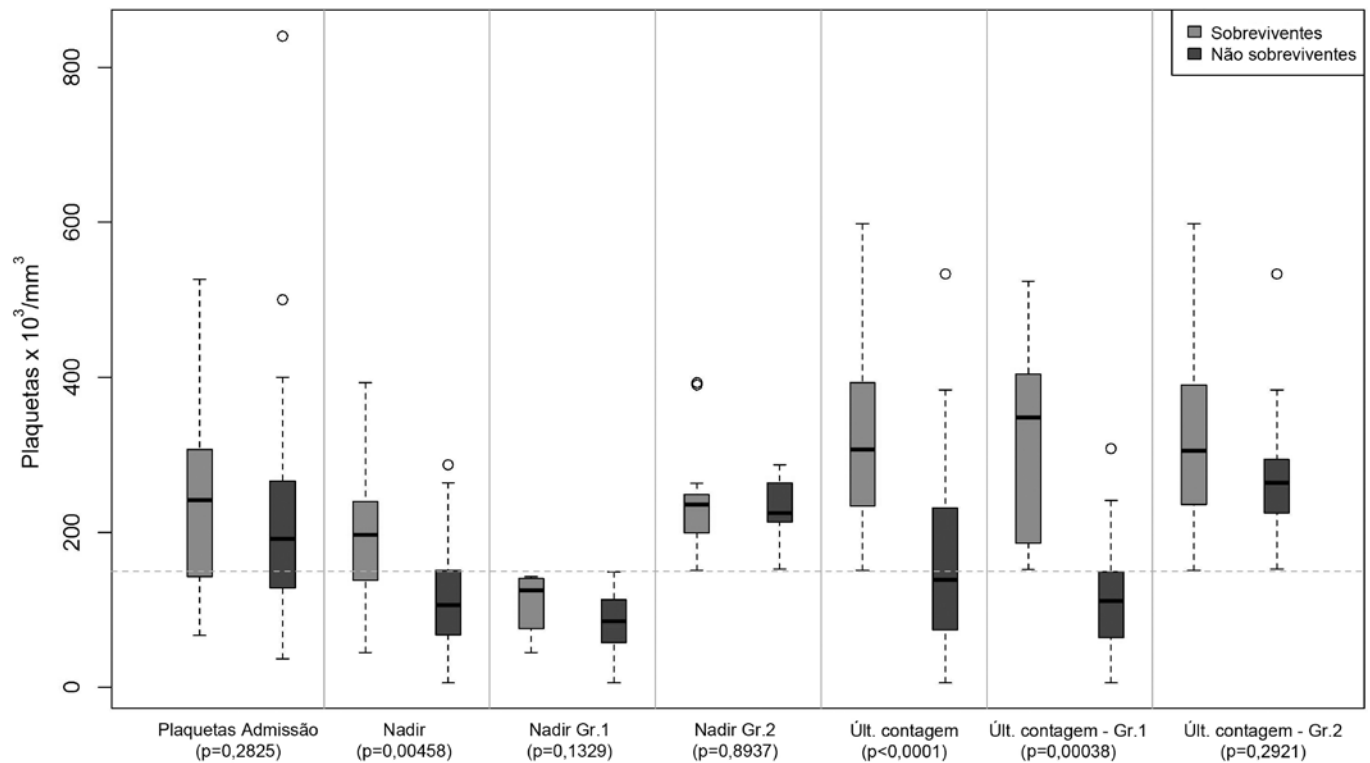


Figura2 - Distribuição da contagem plaquetária. Gr 1 – pacientes trombocitopênicos; Gr 2 – pacientes não trombocitopênicos.

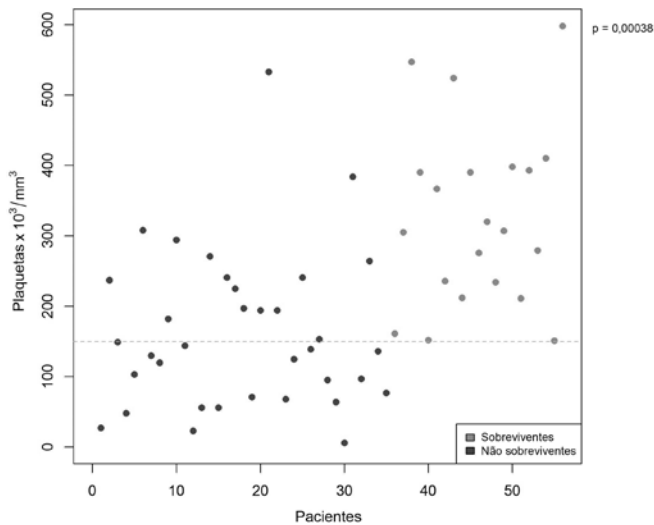


Figura 4 - Dispersão da última contagem plaquetária.

0,0528). Dos pacientes trombocitopênicos que apresentaram recuperação da contagem plaquetária, 53,3% sobreviveram enquanto os que mantiveram trombocitopenia, 100% evoluíram para óbito (RR 2,14; IC 95% 1,35 – 3,39;  $p = 0,0003$ ).

Quando comparados pacientes trombocitopênicos com APACHE II > 22 e  $\leq 22$ , a taxa de mortalidade foi de 81,8% e 74% ( $p = 1$ ), respectivamente, porém sem significância estatística. Além disso, 91,6% dos pacientes com APACHE II > 22 desenvolveram trombocitopenia, enquanto no grupo com APACHE II  $\leq 22$  isso ocorreu em apenas 51,2% dos

casos (RR 1,75; IC 95% 1,05 – 2,92;  $p = 0,0320$ ) (Tabela 2). Dos pacientes com APACHE II > 22, o Grupo 1 apresentou mortalidade de 81,8% enquanto não houve nenhuma morte no Grupo 2 ( $p = 0,25$ ). No grupo com APACHE II  $\leq 22$ , a mortalidade dos trombocitopênicos foi de 74% versus 42,8% dos pacientes não trombocitopênicos ( $p = 0,0741$ ) (Tabela 1).

Os pacientes, quando subdivididos em diferentes quartis de trombocitopenia, demonstraram relação inversamente proporcional entre mortalidade e contagem plaquetária, porém, sem resultados estatisticamente significativos, provavelmente devido ao n pequeno nos grupos com menor contagem (Tabela 1).

No grupo 1, vinte pacientes tiveram pneumonia como origem da sepse, e desses, 80% evoluíram para o óbito, versus 85,7% e 57,1% com foco abdominal e outros focos respectivamente ( $p = 0,5262$ ). Um total de 33 pacientes (58,9%) internou séptico e, entre os trombocitopênicos, 15 (44,1%) pacientes já tinham plaquetas abaixo de  $150.000/\text{mm}^3$  no momento da internação. Os dados acima descritos estão detalhados na tabela 1.

## DISCUSSÃO

A maioria dos pacientes críticos com resposta inflamatória sistêmica tem distúrbios de coagulação,<sup>(14,15)</sup> e a trombocitopenia é a alteração mais encontrada como resposta a esse desequilíbrio. É identificada, na maioria dos estudos,<sup>(2,8-10,14)</sup>

Tabela 2 - Características da população estudada quanto à contagem plaquetária

	Grupo 1	Grupo 2	Total	Valor de p	RR (IC 95%)
Número de pacientes	34 (60,7)	22 (39,3)	56 (100)	0,1416	
Idade (anos)	66,5 (22 – 88)	54,5 (12 – 82)	59,5 (12 – 88)	0,0234	
Gênero masculino	16 (57)	12 (43)	28 (50)	0,7844	
Tempo internação (dias)	7 (2 – 45)	6,5 (2 – 50)	7 (2 – 50)	0,7874	
Mortalidade	26 (74,2)	9 (25,8)	35 (62,5)	0,0163	
Origem da sepse					
Pneumonia	20 (64,5)	11 (35,5)	31 (55,4)	0,7086	
Foco abdominal	7 (50)	7 (50)	14 (25)		
Outros focos	7 (63,6)	4 (36,4)	11 (19,6)		
Contagem de plaqueta na admissão ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	136 (37 – 840)	266,5 (195 – 526)	208,5 (37 – 840)	< 0,0001	
Nadir da contagem de plaquetas ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	94,5 (6 – 149)	233 (151 – 393)	131 (6 – 393)	< 0,0001	
Escore de admissão					
APACHE II	20 (4 – 37)	12 (2 – 23)	17,5 (2 – 37)	0,0014	
APACHE II > 22	11 (91,6)	1 (8,4)	12 (21,4)	0,0320	1,75 (1,05 – 2,92)
APACHE II $\leq 22$	23 (51,2)	21 (48,8)	44 (78,6)		

APACHE II - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; IC - intervalo de confiança; RR - risco relativo. Resultados expressos em número (%) ou mediana (mínimo-máximo).

como fator de pior prognóstico em doentes críticos em geral, além de importante determinante de óbito na sepse grave.<sup>(16)</sup>

A causa da trombocitopenia em pacientes críticos pode ser difícil de determinar e normalmente tem origem multifatorial. Essencialmente, decorre da diminuição da produção, aumento do consumo e destruição ou seqüestro plaquetário. O consumo plaquetário talvez seja a principal causa no grupo dos pacientes sépticos, visto que a ativação do sistema de coagulação está exacerbada, gerando deposição de microtrombos na microcirculação sistêmica, o que consome grandes quantidades de plaquetas e fatores da coagulação.<sup>(2,8-10,14,17,18)</sup>

A mortalidade geral dos pacientes sépticos neste estudo foi alta, acima da média relatada pela literatura (35 - 55%).<sup>(19-21)</sup> Contudo, a mortalidade no choque séptico pode chegar a 70%.<sup>(20,21)</sup> Estudos americanos e europeus relatam taxa de mortalidade de 13,5% a 53,6%,<sup>(22-25)</sup> enquanto estudos brasileiros encontraram taxa de 21,8% a 46,4%.<sup>(22,26)</sup> Nos seis pacientes excluídos do estudo, não foi possível fazer a análise evolutiva da contagem plaquetária. Portanto a mortalidade avaliada foi relativa aos pacientes com mais de 24 horas de internação, e não antes. Os dados demográficos quanto ao gênero, mediana da idade e do APACHE II são compatíveis com a literatura.<sup>(21)</sup> Observa-se, no estudo, relação estatisticamente significativa entre trombocitopenia e óbito, assim como pior prognóstico em pacientes com queda > 50% das plaquetas e, principalmente, nos que mantêm trombocitopenia.

O risco relativo da trombocitopenia foi de 1,87, compatível com dados da literatura (1,5 - 4,2).<sup>(9,10)</sup> O comportamento da contagem plaquetária também se mostrou bastante eficaz na predição de óbito. A mortalidade dos pacientes que apresentaram queda > 50% foi significativamente maior, resultado também compatível com a literatura.<sup>(2,9)</sup>

O dado de melhor significância estatística do estudo foi o obtido da comparação entre os pacientes que recuperaram os níveis normais de plaquetas e os que mantiveram trombocitopenia. Entre os pacientes trombocitopênicos que não recuperaram as plaquetas, todos morreram e entre os trombocitopênicos que sobreviveram, todos apresentaram recuperação. Akca et al.<sup>(10)</sup> demonstraram que a trombocitopenia, em qualquer momento, está associada ao aumento da mortalidade, porém, um tempo prolongado de trombocitopenia, sem recuperação, está associado a risco ainda maior de mortalidade. Portanto, medida única da contagem plaquetária não possui tanto valor na predição de óbito quanto a observação contínua da queda e o comportamento das plaquetas no curso da sepse.<sup>(10)</sup> Por outro lado, a normalização e estabilização da contagem plaquetária reflete redução na geração de trombina, o que representa melhor prognóstico.<sup>(18)</sup>

Ao associar trombocitopenia com escore prognóstico de admissão, evidenciamos que quanto maior a gravidade do

paciente na admissão, independente do diagnóstico de sepse, maior a incidência de trombocitopenia durante a internação. Em ambos os grupos - pacientes com APACHE II > 22 ( $p = 0,25$ ) e pacientes com APACHE II  $\leq 22$  ( $p = 0,0741$ ) - os trombocitopênicos morreram mais, quando comparados aos não trombocitopênicos, porém essa afirmação não é respaldada estatisticamente. Quando o escore APACHE II (> 22 e  $\leq 22$ ) foi utilizado como fator de risco para óbito no grupo dos pacientes trombocitopênicos, houve praticamente a mesma taxa de mortalidade em ambos os grupos, porém sem relevância estatística. Ainda assim, esses dados fortalecem a trombocitopenia como fator determinante de pior prognóstico, independente da gravidade da doença na admissão. Vanderschueren et al.<sup>(2)</sup> demonstraram que a trombocitopenia, mais que uma causa de mortalidade na UTI, é um marcador de risco, independente da gravidade da doença ou do número de disfunções de órgãos, refletindo um grave desarranjo na homeostasia.

Estudos recentes têm demonstrado maior incidência de trombocitopenia em pacientes com pneumonia, comparado a outros sítios de infecção, assim como maior taxa de mortalidade.<sup>(27,28)</sup> Porém, a etiologia da sepse não influenciou o desenvolvimento de trombocitopenia nem o desfecho nos pacientes trombocitopênicos. Esses dados não demonstram significância estatística provavelmente pela redução do número de pacientes quando divididos em subgrupos de etiologia. A detecção de sepse ou trombocitopenia na admissão não influenciou de maneira significativa na mortalidade, quando comparado aos que desenvolveram sepse ou trombocitopenia ao longo da internação. Portanto, a contagem plaquetária não deveria ser utilizada como parâmetro isolado no início da internação para avaliação prognóstica.

Na tentativa de utilizar o ponto de corte 25 para o APACHE II, obtivemos um número muito pequeno de pacientes acima desse ponto, impossibilitando comparação estatística. Portanto, o ponto de corte foi reduzido para 22, mantendo a relevância clínica de uma pontuação alta do APACHE II. Apesar da relevância estatística do ponto de corte 13, definido pela curva ROC, não observamos grande divergência entre os resultados obtidos para os cortes 13 e 22. Portanto o valor 22 foi adotado para o estudo, tendo em vista sua maior significância clínica.

Como limitação do estudo, identificamos a necessidade de um número maior de pacientes para serem avaliados. Dessa forma, poderíamos comparar a mortalidade dentro dos diferentes quartis de trombocitopenia e também subclassificar os pacientes sépticos, observando o desenvolvimento mais frequente e pronunciado de trombocitopenia nos pacientes com sepse grave ou choque séptico. Não sabemos a característica da população estudada quanto a gravidade da sepse, a

falta desse dado limita nossa interpretação da sobrevida dos pacientes. Com o aumento do número de pacientes, provavelmente conseguiríamos valores de *p* mais significativos, principalmente quanto à comparação com escore prognóstico de admissão, nos permitindo o uso do ponto de corte 25 no escore APACHE II, já consagrado pela literatura como ponto ideal para diferenciação dos pacientes com maior ou menor probabilidade de óbito hospitalar. Um estudo prospectivo também se faz necessário para assegurar a obtenção diária dos dados necessários. A falta de algum dado pode nos cegar quanto ao real nadir ou à real recuperação e última contagem plaquetária, comprometendo os resultados.

Está se tornando cada vez mais evidente que as plaquetas desempenham um papel complexo na sepse. Interferir na função plaquetária pode ser um bom caminho para o tratamento da sepse.<sup>(8)</sup> No esforço para a redução da mortalidade, os intensivistas frente ao paciente trombocitopênico séptico devem buscar incessantemente a causa e corrigir os fatores que contribuem para a trombocitopenia.<sup>(2,8)</sup> É importante salientar a necessidade de se pensar em diagnóstico diferencial nos pacientes críticos trombocitopênicos e atentar principalmente para o diagnóstico de coagulação intravascular disseminada (CID), observando sempre a intensidade da trombocitopenia, os sinais sistêmicos de inflamação, o tempo de ativação da protrombina, os níveis de fibrinogênio e os eventos hemorrágicos.

Pelos resultados descritos no estudo, e pelo fato da contagem plaquetária ser um método simples e de baixo custo, a trombocitopenia deve ser investigada na avaliação diária do paciente, como importante marcador prognóstico na sepse.

## CONCLUSÃO

A trombocitopenia demonstrou ser fator de mau prognóstico no grupo de pacientes sépticos estudados. Além disso, a queda superior a 50% e a não recuperação na contagem plaquetária determinaram desfecho ainda mais desfavorável.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Dra. Emilia Matos do Nascimento pela valiosa colaboração no tratamento estatístico dos dados.

## ABSTRACT

**Objective:** To demonstrate an association between thrombocytopenia and platelet behavior in predicting mortality in septic patients.

**Methods:** Patients with criteria for sepsis at admission or at any time during hospitalization were selected; patients hospitalized for less than 24 hours were excluded. Thrombocytopenia was defined as a platelet count lower than 150.000/mm<sup>3</sup>, and recovery was defined as returning to levels above 150.000/mm<sup>3</sup> after showing thrombocytopenia. We assessed the admission prognosis variables (APACHE II), platelet counts during the hospitalization and outcomes.

**Results:** Of the 56 patients included, 34 developed thrombocytopenia during sepsis (Group 1) and had a 76.4% mortality rate. The mortality rate among patients not showing thrombocytopenia (Group 2) was 40.9% (RR 1.87; 95% CI 1.12 - 3.12; *p* = 0.0163). In 44.1% of Group 1 patients, the platelet counts drops by >50% compared with the admission counts; 93.3% of these patients eventually died (RR 1.48; 95% CI 0.93 - 2.36; *p* = 0.0528). Among the Group 1 patients showing recovered platelet counts, 53.3% survived; 100% of the patients with unrecovered thrombocytopenia died (RR 2.14; 95% CI 1.35 - 3.39; *p* = 0.0003). Among the patients with APACHE II scores > 22, the thrombocytopenic patients had an 81.8% mortality rate (*p* = 0.25), while no deaths occurred among the non-thrombocytopenic patients. For the patients with APACHE II scores ≤ 22, the mortality rate of the thrombocytopenic patients was 74% (*p* = 0.0741), versus 42.8% for the non-thrombocytopenic patients.

**Conclusion:** For this sample of septic patients, thrombocytopenia and its progression, defined as a >50% drop or failure to recover platelet count, were shown to be markers of poor prognosis.

**Keywords:** Thrombocytopenia; Sepsis; Prognosis

## REFERÊNCIAS

1. Rocco JR, Rocco PRM, Noé RM, David CMN. Escore prognóstico para unidade semi-intensiva pós-operatória. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2003;15(4):153-67.
2. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, Vankersschaever D, Frans E, Wilmer A, Bobbaers H. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med*. 2000;28(6):1871-6.
3. Sprung CL, Peduzzi PN, Shatney CH, Schein RM, Wilson MF, Sheagren JN, Hinshaw LB. Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *Crit Care Med*. 1990;18(8):801-6.
4. Baughman RP, Lower EE, Flessa HC, Tollerud DJ. Thrombocytopenia in the intensive care unit. *Chest*. 1993;104(4):1243-7.
5. Housinger TA, Brinkerhoff C, Warden GD. The relationship between platelet count, sepsis, and survival in pediatric burn patients. *Arch Surg*. 1993;128(1):65-6; discussion 66-7.

6. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-10.
7. Stéphan F, Hollande J, Richard O, Cheffi A, Maier-Redelsperger M, Flahault A. Thrombocytopenia in a surgical ICU. *Chest.* 1999;115(5):1363-70.
8. Vincent JL, Yagushi A, Pradier O. Platelet function in sepsis. *Crit Care Med.* 2002;30(5 Suppl):S313-7.
9. Levi M. The coagulant response in sepsis. *Clin Chest Med.* 2008;29(4):627-42, viii. Review.
10. Akca S, Haji-Michael P, de Mendonça A, Suter P, Levi M, Vincent JL. Time course of platelet counts in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2002;30(4):753-6.
11. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1250-6.
12. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818-29.
13. Siegel S. *Estatística não-paramétrica para as ciências do comportamento.* São Paulo: McGraw-Hill do Brasil; 1975.
14. Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Crit Care Med.* 2010;38(2 Suppl):S26-34.
15. Levi M, Opal SM. Coagulation abnormalities in critically ill patients. *Crit Care.* 2006;10(4):222.
16. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA.* 1995;274(12):968-74.
17. Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Crit Care Med.* 2009;37(1):291-304.
18. Levi M. Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med.* 2007;35(9):2191-5. Review.
19. Westphal GA, Feijó J, Andrade PS, Trindade L, Suchard C, Monteiro MAG, et al. Estratégia de detecção precoce e redução de mortalidade na sepse grave. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2009;21(2):113-23.
20. Silva E, Pinheiro C, Michels Jr M. Consenso Brasileiro de Sepse – Epidemiologia. [Internet]. Available from: [http://www2.unoeste.br/~aulasmedicina/arquivos/09e10-termo%202007/clinica\\_medica/sepse.pdf](http://www2.unoeste.br/~aulasmedicina/arquivos/09e10-termo%202007/clinica_medica/sepse.pdf).
21. Zanon F, Caovilla JJ, Michel RS, Cabeda EV, Ceretta DF, Luckemeyer GD, et al. Sepse na unidade de terapia intensiva: etiologias, fatores prognósticos e mortalidade. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2008;20(2):128-34.
22. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med.* 2007;33(4):606-18.
23. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D; Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006;34(2):344-53.
24. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helderbrand JD, Ely EW, Fisher CJ Jr; Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001;344(10):699-709.
25. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1368-77.
26. Silva E, Pedro Mde A, Sogayar AC, Mohovic T, Silva CL, Janiszewski M, Cal RG, de Sousa EF, Abe TP, de Andrade J, de Matos JD, Rezende E, Assunção M, Avezum A, Rocha PC, de Matos GF, Bento AM, Corrêa AD, Vieira PC, Knobel E; Brazilian Sepsis Epidemiological Study. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care.* 2004;8(4):R251-60.
27. Brogly N, Devos P, Boussekey N, Georges H, Chiche A, Leroy O. Impact of thrombocytopenia on outcome of patients admitted to ICU for severe community-acquired pneumonia. *J Infect.* 2007;55(2):136-40.
28. Mirsaiedi M, Peyrani P, Aliberti S, Filardo G, Bordon J, Blasi F, Ramirez JA. Thrombocytopenia and thrombocytosis at time of hospitalization predict mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Chest.* 2010;137(2):416-20.