

# Trombocitopenia Severa Induzida Por Piperacilina/Tazobactam: A Propósito de Um Caso Clínico

## *Severe Thrombocytopenia Caused by Piperacillin/Tazobactam: A Case Report*

Sara Montezinho<sup>1\*</sup>, Miguel Oliveira<sup>2</sup>, Manuela Alves<sup>3</sup>

**\*Autor Correspondente/Corresponding Author:**

Sara Montezinho [saramontezinho@gmail.com]

Rua Dr. Cândido Pinho 5, 4520-211 Santa Maria da Feira, Portugal

ORCID iD: 0000-0003-0505-8925

### RESUMO

A trombocitopenia é um reconhecido efeito secundário a vários fármacos, alimentos, bebidas e produtos de ervas. A piperacilina/tazobactam é uma combinação betalactâmico/inibidor da betalactamase de amplo espectro anti-bacteriano, associada a vários efeitos adversos a nível hematológico, sendo o mais frequentemente reportado a neutropenia reversível, mas a anemia hemolítica Coombs positiva e a trombocitopenia também são descritas. Reporta-se um caso clínico de um homem, 73 anos, que desenvolveu trombocitopenia grave induzida pela exposição a piperacilina/tazobactam, confirmada posteriormente pela reexposição ao fármaco.

**PALAVRAS-CHAVE:** Combinação Piperacilina e Tazobactam/efeitos adversos; Trombocitopenia/induzida quimicamente

### ABSTRACT

*Thrombocytopenia is a recognized side effect of various medications, beverages, foods, and herbal remedies. Piperacillin/tazobactam is a beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combination with a broad spectrum of antibacterial activity, associated with hematologic adverse such as reversible neutropenia, but Coombs-positive hemolytic anemia and thrombocytopenia are also reported. We report a case of a 73-year-old male patient with severe piperacillin/tazobactam induced thrombocytopenia later confirmed due to re-exposure to the drug.*

**KEYWORDS:** Piperacillin, Tazobactam Drug Combination/adverse effects; Thrombocytopenia/chemically induced

1. Interna de Formação Específica de Medicina Interna, Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal. 2. Interno de Formação Específica de Imuno-Hemoterapia, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal. 3. Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna, Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal.

Recebido/Received: 28/10/2020 - Aceite/Accepted: 04/03/2021 - Publicado online/Published online: 16/03/2021 - Publicado/Published: 31/03/2021

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) Gazeta Médica 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Gazeta Médica 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

## INTRODUÇÃO

A trombocitopenia é um reconhecido efeito secundário a vários fármacos, alimentos, bebidas e produtos de ervanárias.<sup>1,2</sup> Diferentes mecanismos foram já identificados como potenciadores desse efeito. Alguns fármacos, como agentes antineoplásicos e imunossuppressores, estão associados a supressão medular, que cursa com pancitopenia e inibição seletiva de megacariócitos, resultando em trombocitopenia isolada. Mais frequentemente, mecanismos imunes levam à aceleração da *clearance* das plaquetas da circulação.<sup>2,3</sup> A piperacilina/tazobactam é uma combinação betalactâmico/inibidor da betalactamase de amplo espectro antibacteriano. O efeito adverso mais frequentemente reportado, a nível hematológico, é a neutropenia reversível, mas a anemia hemolítica coombs positiva e a trombocitopenia também são descritas.<sup>4</sup>

A trombocitopenia, assim como outras reações idiossincráticas, afetam apenas uma minoria dos doentes expostos a este fármaco. Não foram ainda identificados fatores genéticos predisponentes. Até 2018 foram reportados 7 casos de trombocitopenia induzida por exposição a piperacilina/tazobactam.<sup>5</sup> De forma semelhante ao que acontece com outras penicilinas ou derivados, o mecanismo proposto é uma resposta imuno-mediada, em que o fármaco imputado forma uma ligação covalente com a membrana glicoproteica plaquetária e age como um hapteno, induzindo uma resposta mediada por anticorpos.<sup>6</sup>

## CASO CLÍNICO

Descrevemos um caso de um homem, 73 anos, com antecedentes patológicos de colangiocarcinoma (submetido a colocação prévia de prótese biliar), diabetes *mellitus* tipo 2, anemia dos estados inflamatórios e insuficiência cardíaca de etiologia isquêmica, admitido no Serviço de Cirurgia Geral por icterícia obstrutiva e prurido generalizado.

Desde a admissão foi instituída terapêutica com hidroxizina 25 mg oral, enoxaparina 40 mg subcutânea e esomeprazol 40 mg oral. O doente manteve também a terapêutica crónica habitual com alopurinol 300 mg, carvedilol 25 mg, furosemida 40 mg, nitroglicerina transdérmica 10 mg/24 horas, insulina glargina 50 unidades, valsartan 40 mg, amlodipina 2,5 mg e oxazepam 15 mg.

Ao terceiro dia de internamento foi realizada uma colangiopancreatografia retrógrada endoscópica que revelou obstrução total da prótese biliar. Por essa altura o doente

te iniciou febre sustentada (39°C) e elevação dos marcadores analíticos inflamatórios, iniciando, empiricamente, antibioterapia de largo espectro com piperacilina 4000 mg-tazobactam 500 mg de 8/8 horas, de acordo com protocolos locais. A contagem total de plaquetas era de  $246 \times 10^9/L$ .

Cerca de 48 horas após o início dessa terapêutica, antes da realização de colangiografia transhepática percutânea eletiva para drenagem biliar, foram realizadas novas análises sanguíneas, que revelaram uma contagem de plaquetas inferior a  $1 \times 10^9/L$ . O tubo coletor usado continha como anticoagulante ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA). Para se proceder à exclusão de pseudotrombocitopenia, foi realizada nova colheita em tubo de Citrato Thromboexact®, que revelou contagem sobreponível e inexistência de agregados plaquetários. Cerca de 19,4% da amostra era composta por plaquetas imaturas. Do restante hemograma há a ressaltar ainda queda de 2 g de hemoglobina e a observação do esfregaço sanguíneo revelou moderada anisocitose, poiquilocitose, microesferócitos, policromasia, corpos de Pappenheimer e Howell-Jolly. Do restante estudo levado a cabo conseqüentemente, apresentava 3,37% de reticulócitos e tempos de protrombina (TP), tromboplastina parcialmente ativada (TTPa), D-dímeros, fibrinogénio, haptoglobina e bilirrubina indireta normais. A bilirrubina total estava aumentada de acordo com a patologia subjacente, mas semelhante ao valor basal para o doente. Durante este período nenhum sinal/sintoma, como perdas hemáticas, petéquias ou púrpura, foram objetivados. Dado o elevado risco de hemorragia em doente com febre e com suspeita de infeção concomitante, foi administrado 1 *pool* de concentrado plaquetário. Cerca de 1 hora após a transfusão, a contagem plaquetária era de  $4 \times 10^9/L$ .

Por suspeita de trombocitopenia induzida pela exposição à antibioterapia, a mesma foi suspensa, verificando-se normalização da contagem plaquetária: 2 dias depois

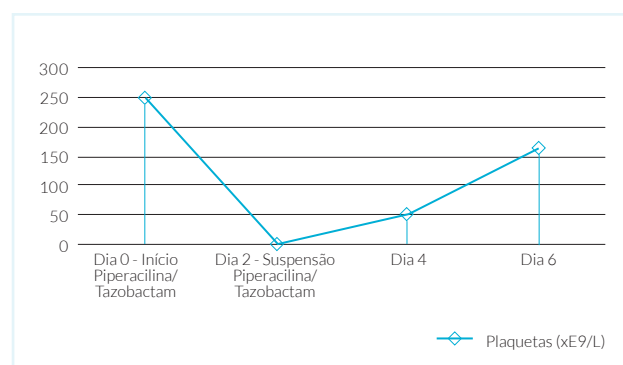


FIGURA 1. Evolução da contagem plaquetária ao longo dos dias desde a introdução da piperacilina/tazobactam e após a sua suspensão.

a contagem plaquetária era já de  $51 \times 10^9/L$  e 4 dias depois era de  $162 \times 10^9/L$  (Fig. 1). Após resolução cirúrgica da icterícia obstrutiva que motivou o internamento, o doente teve alta hospitalar.

Cerca de 1 mês após o episódio descrito, o doente é novamente admitido no Serviço de Urgência e posteriormente internado, em contexto de insuficiência cardíaca descompensada por fibrilhação auricular *de novo*. Durante o internamento desenvolveu febre e elevação dos marcadores de infeção, assumindo-se intercorrência infecciosa nosocomial, iniciando novamente antibioterapia de largo espectro com piperacilina 4000 mg- tazobactam 500 mg 8/8 horas. Cerca de 24 horas após, o hemograma revelou trombocitopenia grave ( $2 \times 10^9/L$ ). O esfregaço de sangue periférico demonstrou as mesmas alterações identificadas no primeiro episódio, foi excluída pseudotrombocitopenia, e os restantes resultados documentaram um normal TP, TTPa, D-dímeros, fibrinogénio, haptoglobina e bilirrubina. Clinicamente não houve qualquer manifestação da trombocitopenia. Após revisão do processo clínico do doente e associação dos dois episódios, o antibiótico foi imediatamente suspenso. Três dias depois a contagem de plaquetas era já de  $124 \times 10^9/L$ . Neste episódio um alerta eletrónico foi gerado, perpetuando a contra-indicação deste fármaco no doente.

## DISCUSSÃO

A associação piperacilina e tazobactam é frequentemente usada nas infeções intra-abdominais e infeções respiratórias nosocomiais. No caso apresentado, os resultados laboratoriais demonstraram que a trombocitopenia surgiu de forma abrupta e severa após a exposição ao fármaco. Este antibiótico parece ter uma farmacocinética pouco linear e a sua *clearance* é influenciada por vários fatores, incluindo a idade e a função renal. A semi-vida plasmática da piperacilina/tazobactam varia de 1 a 2 horas, e este facto poderá explicar a rápida resolução da trombocitopenia após suspensão do fármaco.<sup>7,8</sup> De acordo com o historial médico do doente, este nunca havia sido exposto a este fármaco anteriormente, havendo já história de administração de amoxicilina e ácido clavulânico, sem haver evidência de reações semelhantes.

Neste caso, foram administrados outros fármacos *de novo*, como hidroxizina, esomeprazol e enoxaparina. No que respeita aos dois primeiros fármacos citados, não há referência a trombocitopenia induzida pelos mesmos na literatura, pelo que não foram equacionados como potenciais responsáveis. Quanto à enoxaparina, esta pode induzir trombocitopenia induzida por heparina,

no entanto, não costuma estar associada a quedas tão abruptas da contagem plaquetária e, por outro lado, a pontuação de 1 ponto no score 4T, torna esta hipótese pouco provável.<sup>9</sup> A piperacilina/tazobactam foi o último fármaco iniciado antes da trombocitopenia ser documentada e verificou-se normalização da contagem plaquetária após a sua suspensão.

A trombocitopenia é uma complicação rara e grave da terapêutica com piperacilina e tazobactam. Apesar de ser já reconhecido que o mecanismo básico subjacente é uma resposta imune ao fármaco, os mecanismos específicos envolvidos ainda não são completamente conhecidos, acreditando-se que estejam na dependência de respostas mediadas por anticorpos.<sup>10</sup>

## RESPONSABILIDADES ÉTICAS

**CONFLITOS DE INTERESSE:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

**FONTES DE FINANCIAMENTO:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

**CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS:** Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

**CONSENTIMENTO:** Consentimento do doente para publicação obtido.

**PROVENIÊNCIA E REVISÃO POR PARES:** Não comissionado; revisão externa por pares.

## ETHICAL DISCLOSURES

**CONFLICTS OF INTEREST:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**FINANCING SUPPORT:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

**CONFIDENTIALITY OF DATA:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

**PATIENT CONSENT:** Consent for publication was obtained.

**PROVENANCE AND PEER REVIEW:** Not commissioned; externally peer reviewed.

## REFERÊNCIAS

1. George JN, Aster RH. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009;153-8. doi:10.1182/asheducation-2009.1.153.

2. Aster RH, Curtis BR, McFarland JG, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management. *J Thromb Haemost.* 2009;7:911-8. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03360.x.
3. Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2007;357:580-7. doi:10.1056/NEJMra066469.
4. Benli A, Şimşek-Yavuz S, Başaran S, Çağatay A, Özsüt H, Eraksoy H. Hematologic Adverse Effects of Prolonged Piperacillin-Tazobactam Use in Adults. *Turk J Haematol.* 2018;35:290-5. doi:10.4274/tjh.2018.0127.
5. Updated database on drug induced thrombocytopenia, Department of Biostatistics & Epidemiology, College of Public Health, OUHSC. [acedido 10 set 2020] Disponível em: <http://www.https://ouhsc.edu/platelets/>.
6. Visentin GP, Liu CY. Drug-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007;21:685-vi. doi:10.1016/j.hoc.2007.06.005.
7. Kinzig M, Sörgel F, Brismar B, Nord CE. Pharmacokinetics and tissue penetration of tazobactam and piperacillin in patients undergoing colorectal surgery. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36:1997-2004. doi:10.1128/aac.36.9.1997.
8. Hayashi Y, Roberts JA, Paterson DL, Lipman J. Pharmacokinetic evaluation of piperacillin-tazobactam. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2010;6:1017-31. doi:10.1517/17425255.2010.506187
9. Arepally, G. M. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood,* 2017;129: 2864-72. doi: 10.1182/blood-2016-11-709873.
10. Nicasio AM, VanScoy BD, Mendes RE, Castanheira M, Bulik CC, Okusanya OO, et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of tazobactam in combination with piperacillin in an in vitro infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:2075-80. doi:10.1128/AAC.02747-15.