

Relato de Caso

## Hemoptise relacionada ao uso de clopidogrel em regime ambulatorial.

Hemoptysis associated with clopidogrel in an ambulatory regimen.

*Débora Miguel Soares<sup>1</sup>, Patrícia Soares de Jesus<sup>2</sup>,  
Camila Tonini Delamonica<sup>2</sup>, Eucir Rabello<sup>3</sup>, Valmir Sangalli Lucas<sup>4</sup>.*

### RESUMO

O clopidogrel é um agente antiagregante plaquetário indicado no tratamento das síndromes coronarianas agudas e na prevenção de recorrência de eventos isquêmicos cerebrovasculares ou após implantes de próteses nas artérias coronárias. Seu principal efeito colateral são hemorragias, raramente graves, com poucos casos relatados de sangramento pulmonar em geral associado ao uso de doses elevadas concomitantes a outros agentes antiplaquetários em procedimentos invasivos intracoronarianos.

Relata-se o caso de um homem de 65 anos com hemoptise 37 dias após o início de clopidogrel que foi internado por agravamento do sintoma, teve o medicamento suspenso, vários exames realizados e alta concedida no oitavo dia de hospitalização, assintomático. Como nenhum outro fator causal foi identificado, atribuiu-se o sangramento à droga em questão. Ressalta-se ainda a possibilidade de ocorrência dessa complicação pulmonar, potencialmente fatal, mesmo quando o clopidogrel é usado isoladamente, em regime ambulatorial e nas doses de manutenção recomendadas.

**Descritores:** antiagregantes de plaquetas, hemoptise, hemorragia.

### ABSTRACT

Clopidogrel is a platelet aggregation inhibitor recommended in the treatment of acute coronary syndromes and in the prevention of recurrent ischaemia after cerebrovascular events or coronary stenting. Bleeding, rarely severe, is the major complication of its use. Alveolar hemorrhage is a much rarer occurrence, with only a few cases related in the literature, usually when the drug is associated with another platelet aggregation inhibitor during percutaneous coronary interventions or after massive ingestion.

The authors report a case of 65-years-old male patient with hemoptysis after 37 days of clopidogrel use for prophylaxis of a cerebrovascular event, in an ambulatory regimen, in habitual dose and not associated with another platelet aggregation inhibitor.

Based on the clinical history, the exclusion of other etiologies and the reversion of the condition after interrupting the drug the diagnosis of pulmonary hemorrhage associated with clopidogrel was made.

They also emphasize the importance of thinking in this life-threatening possibility in a patient with hemoptysis during clopidogrel use, even in an ambulatory regimen and usual doses.

**Keywords:** platelet aggregation inhibitors, hemoptysis, hemorrhage.

1. Interna da Seção de Pneumologia.

2. 1º tenente Médica, assistente da Seção de Pneumologia.

3. Capitão Médico, Chefe da Seção de Pneumologia.

4. Coronel Médico da reserva, assistente da Seção de Pneumologia e médico do Instituto de Doenças do Tórax da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Trabalho realizado no Hospital de Força Aérea do Galeão.

Não há conflito de interesses. Os conceitos emitidos não representam necessariamente os do Serviço de Saúde da Aeronáutica.

**Endereço para correspondência:** Dr. Valmir Sangalli Lucas – HFAG, Seção de Pneumologia, Estrada do Galeão, 4101, Ilha do governador, Rio de Janeiro, CEP 21941353, tel. (21) 24685100, e-mail. valmirsangalli@hucff.ufrj.br..

## INTRODUÇÃO

O clopidogrel é um agente antiagregante plaquetário oral, ativo após metabolismo hepático, cujas indicações incluem o tratamento de pacientes com síndrome coronariana aguda e a prevenção de eventos isquêmicos recorrentes cerebrovasculares ou após implante de próteses nas artérias coronárias.<sup>1,2,3</sup>

O mecanismo de ação é dependente da dose, cumulativo e baseia-se no bloqueio seletivo e irreversível da união da adenosina-difosfato (ADP) com seu receptor plaquetário, o que afeta negativamente a ativação ADP-dependente do complexo de glicoproteína IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) – principal sítio de acoplamento do fibrinogênio na superfície das plaquetas –, acarretando inibição da ligação fibrinogênio-plaquetas e conseqüente redução da capacidade de agregação destes elementos sanguíneos.<sup>3</sup> Cerca de 40% de inibição da agregação plaquetária ocorre 2 horas após administração oral de 400 mg de clopidogrel enquanto com uma dose de 50 a 100 mg diárias, uma inibição média de 50 a 60% é alcançada e mantida após cerca de 4 a 7 dias de tratamento.<sup>4</sup>

É do grupo das tienopiridinas, o mesmo da ticlopidina, tendo seu uso clínico sido liberado a partir de meados da década de 1990.<sup>3</sup> As vantagens em relação a esta são a melhor tolerância e a menor associação com o desenvolvimento de neutropenia e púrpura trombocitopênica trombótica.<sup>3,5</sup> Os principais efeitos colaterais são hemorragias, raramente severas, e ocorrendo, na maioria das vezes, quando doses de ataque da droga são usadas em intervenções coronarianas percutâneas (ICP) juntamente com outras também de efeito antiplaquetário ou quando doses maciças são consumidas.<sup>6,7,8,9</sup> A hemorragia pulmonar espontânea é uma rara, subdiagnosticada e potencialmente fatal complicação deste medicamento, com nenhum relato encontrado na literatura nacional e poucos na internacional, o primeiro em 2000, relacionada ao uso em ICP.<sup>10</sup>

Os Autores relatam um caso de hemoptise maciça após o início ambulatorial de clopidogrel que remitiu com sua suspensão durante a internação. Realizados exames, não tendo sido encontrada nenhuma alteração que pudesse justificar o quadro, foi o sintoma atribuído ao uso da droga apesar de administrada nas doses terapêuticas diárias habituais, em regime ambulatorial e não associada a outros agentes antiplaquetários.

Enfim, os achados são comparados com os da literatura, enfatizando-se o contexto clínico em que este diagnóstico deve ser lembrado e as medidas investigativas e terapêuticas instituídas.

## RELATO DO CASO

Relata-se o caso de um homem de 65 anos, fumante até os 52 (carga tabágica de 70 maços-ano), sem histórico de sintomas respiratórios e com queixa de hemoptise de aproximadamente 300 ml por cada um dos 3 dias que antecederam sua baixa no Hospital de Força Aérea do Galeão para esclarecimento do sintoma. Referia que, 40 dias antes da internação, iniciara, por orientação médica,

o uso de clopidogrel na dose de 75 mg/dia para profilaxia de novos eventos cerebrovasculares devido a um ataque isquêmico transitório prévio e que a droga fora suspensa, também por ordem médica, no primeiro dia de hemoptise. Relatava ainda hipertensão arterial sistêmica (HAS) sob tratamento com losartan (50 mg/dia), atenolol (25mg/dia) e hidroclorotiazida (25mg/dia) há 11 anos e negava o uso de outros medicamentos, passado de doenças pulmonares, hemoptises anteriores ou distúrbios da coagulação.

O exame físico inicial mostrava um paciente lúcido, eupneico, acianótico respirando ar ambiente, corado, hidratado, sem febre, com pressão arterial de 120 x 80 mm Hg e frequência respiratória de 18 incursões por minuto. Mantinha hemoptise e não se observavam outros sítios de sangramento. À ausculta pulmonar, ouviam-se crepitações no 1/3 inferior do hemitórax direito; a ausculta cardíaca exibia ritmo regular, 80 batimentos por minuto e bulhas normofonéticas; o abdômen era globoso, indolor à palpação e sem visceromegalias; os membros inferiores não mostravam edemas ou dor à compressão das panturrilhas.

No mesmo dia, os resultados dos exames laboratoriais foram os seguintes: HB – 14,9 g%; HTC – 42,4%; leucócitos – 6530/mm<sup>3</sup> com 2% de eosinófilos, 1% de bastões, 64% de segmentados, 25% de linfócitos e 8% de monócitos; plaquetas – 306000/mm<sup>3</sup>; TAP – 100% (13,1 segundos); INR – 1; PTT – 31,7 segundos; VHS – 8 mm na primeira hora; PCR (látex) – 0,9 mg/L; proteínas – 7,1 g%; albumina – 4,0 g%; TGO – 19 U/L; TGP – 20 U/L; GGT – 36 U/L; Bilirrubinas – 1,7 mg% (indireta – 1,5 mg%); uréia – 30 mg%; creatinina – 1,2 mg%; sódio – 139 mEq/L e potássio – 4,4 mg/L.

A radiografia de tórax de internação não revelou alterações (Figura 1), enquanto a TC evidenciou apenas imagem do tipo vidro fosco no lobo inferior do pulmão direito (Figura 2). No terceiro dia de hospital, submeteu-se a uma broncofibroscopia que mostrou sangramento de pequeno volume proveniente de todos os orifícios brônquicos ao alcance do aparelho, principalmente os do lobo inferior direito, onde se realizou um lavado broncoalveolar (Figura 3), não sendo observadas outras anormalidades. As pesquisas diretas de BAAR e fungos e o exame citopatológico para células neoplásicas no lavado foram negativas assim como as culturas para micobactérias e fungos.

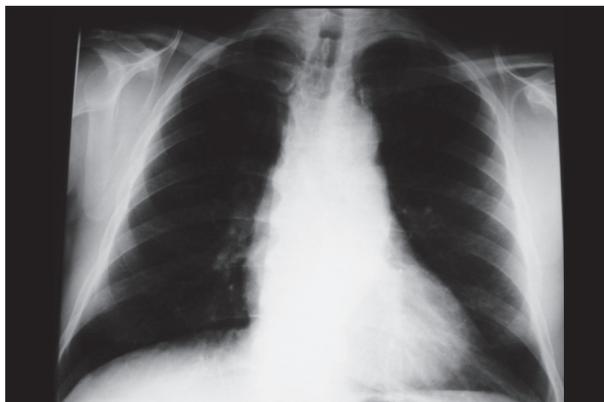


Figura 1 – Radiografia de tórax de internação mostra transparência pulmonar normal.

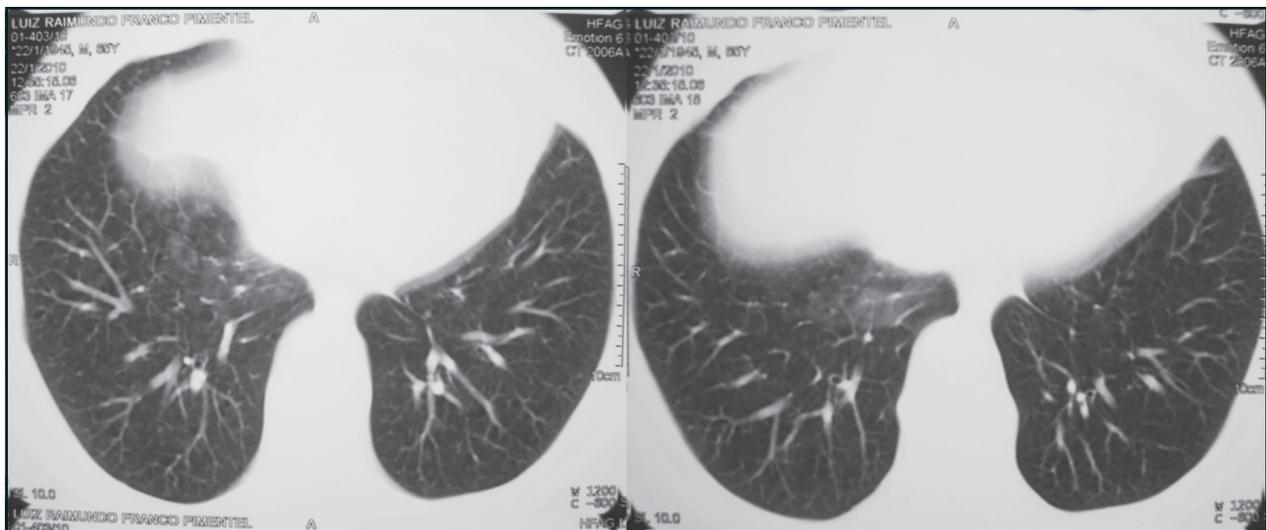


Figura 2 – TC de tórax exibe imagens do tipo vidro fosco no lobo inferior do pulmão direito.

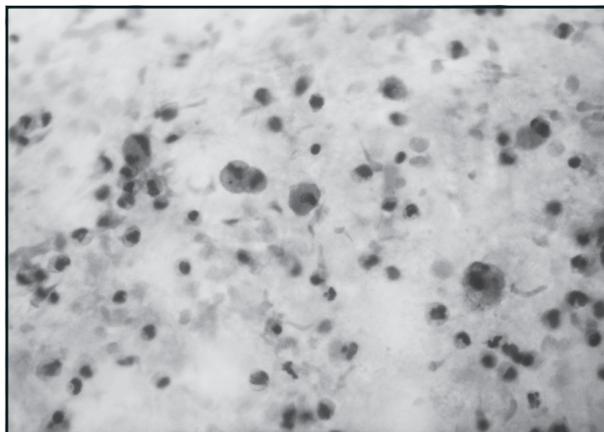


Figura 3 – Lavado broncoalveolar mostrando macrófagos com grânulos de hemossiderina.

O paciente evoluiu com redução progressiva da frequência e volume da hemoptise até a completa cessação no 6º dia de internação (9º de suspensão da droga).

Uma vez afastadas outras patologias, o diagnóstico foi de hemorragia pulmonar relacionada ao uso do clopidogrel e o paciente obteve alta hospitalar, assintomático, no oitavo dia, assim se mantendo nas consultas ambulatoriais subsequentes.

## DISCUSSÃO

A hemorragia pulmonar associada a drogas já foi amplamente citada e discutida na literatura em circunstâncias relacionadas ao uso de terapia fibrinolítica (uroquinase e estreptoquinase), anticoagulantes orais (warfarin), e, mais raramente, ácido acetilsalicílico (AAS) e ticlopidina.<sup>2,6</sup> Também há relatos de ocorrência do sintoma em associação com agentes inibidores do receptor plaquetário da GP IIb/IIIa, como tirofiban e abciximab.<sup>11,12</sup> Na quase totalidade das ocasiões, as drogas foram utilizadas em ICP.

O clopidogrel é um medicamento mais recente. Teve sua eficácia clinicamente comprovada em meados da década de 1990 e foi disponibilizado comer-

cialmente no Brasil em 1999.<sup>3</sup> Assim como outros antiplaquetários, tem como efeito colateral mais grave as hemorragias que, embora ocorram mais raramente do que com aspirina, podem assumir grandes proporções.<sup>3</sup> A hemoptise como complicação foi descrita pela primeira vez em 2000, numa situação em que a droga foi utilizada após um ICP. Embora houvesse o emprego concomitante de outros agentes antiagregantes plaquetários, os autores observaram clara relação causa-efeito com o clopidogrel.<sup>10</sup> Posteriormente, outros autores observaram que a hemorragia pulmonar pode ocorrer de forma assintomática e variar até assumir grandes proporções principalmente quando o clopidogrel é usado em ICP juntamente com outras drogas antiplaquetárias como AAS, ticlopidina, heparina e inibidores da GP IIb/IIIa.<sup>1,6,7,9</sup> Também há relatos de hemoptise quando a medicação foi associada a amiodarona sem qualquer relação com procedimentos invasivos, ou ingerida em dose maciça, numa tentativa de suicídio.<sup>7,9</sup> Entretanto, na literatura consultada, nacional e estrangeira, não foram encontrados artigos documentando sangramento pulmonar relacionado ao uso ambulatorial do clopidogrel nas doses convencionais e não associado a outras drogas antiplaquetárias ou antiarrítmicas. No caso apresentado, o tratamento foi iniciado em regime domiciliar para profilaxia de isquemia cerebral, concomitante ao uso de anti-hipertensivos e sem nenhuma combinação com outros medicamentos envolvidos na agregação das plaquetas.

Quanto ao efeito na coagulação, tanto o clopidogrel quanto a ticlopidina prolongam o tempo de sangramento, o que é potencializado pelo AAS. A sensibilidade incomum das plaquetas a uma ou todas as classes desses agentes anti-agregantes ou uma variação em sua estrutura podem contribuir para o desencadeamento de sangramentos, incluindo o pulmonar.<sup>10</sup> Estudos da década de 1980 revelaram uma diminuição da função hemostática de plaquetas de indivíduos alérgicos, ilustrando uma dicotomia da função

plaquetária – participação no processo inflamatório e promoção da hemostasia – com “exaustão” de uma função em situações em que a outra é hiperestimulada.<sup>13,14</sup> Assim, há fatores próprios do paciente que aumentam o risco de hemoptise. A maioria dos casos relatados apresenta pelo menos uma das seguintes condições: doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão arterial pulmonar, insuficiência ventricular esquerda, insuficiência cardíaca congestiva, aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo ou da pressão capilar pulmonar, regurgitação valvar, uso de anticoagulantes, doença arterial coronariana com história de múltiplas intervenções, idade avançada, história de doenças auto-imunes ou asma. Essa coexistência de condições suporta a idéia da provável necessidade da presença de fatores precipitantes concorrentes na gênese da hemorragia alveolar.<sup>6</sup> O paciente ora apresentado tinha HAS e história de tabagismo o que se constitui em mais um testemunho a favor dessa possibilidade.

A hemorragia pulmonar na maioria das vezes exterioriza-se como hemoptise e, nos casos relatados, tem sido atribuída à hemorragia alveolar difusa (HAD) cujos sintomas respiratórios ainda incluem dispnéia e hipoxemia de gravidade variável. Nos casos associados ao uso de inibidores da GP IIb/IIIa, uma taxa de mortalidade próxima de 33% é relatada.<sup>6</sup> Outro sinal clínico importante é a queda na concentração de hemoglobina, que pode ser erroneamente atribuída a sangramento digestivo, particularmente quando as queixas respiratórias são pouco significativas. Vale ressaltar que a exteriorização do sangramento pode não ocorrer em até 30% dos casos de HAD.<sup>15</sup>

A partir da observação de que a hemorragia ocorreu poucas horas após o início da administração do clopidogrel, em duas ocasiões, num paciente submetido a um ICP, Prasad e colaboradores admitiram a origem idiossincrásica da complicação já que não houve intervalo suficiente para o desenvolvimento de reações imunológicas.<sup>10</sup> Embora esse pequeno intervalo de tempo tenha sido observado em outros relatos, no caso aqui apresentado, transcorreram 37 dias entre o início da droga e o aparecimento de hemoptise, não parecendo lógico aplicar tal raciocínio.<sup>1,9</sup>

Os achados nos exames de imagem da HAD são semelhantes aos de outras condições comuns na doença coronariana aguda. É necessário alto grau de suspeição para firmar o diagnóstico, excluir outras causas de insuficiência respiratória associada a infiltrado alveolar e evitar um tratamento inadequado. As imagens podem ser facilmente confundidas com congestão pulmonar, infecção ou broncoaspiração. Na radiografia simples de tórax as alterações são semelhantes às do edema agudo pulmonar cardiogênico e, na tomografia computadorizada, aparecem imagens tipo “vidro-fosco” e condensação alveolar.

Recomenda-se, portanto, que esses aspectos, associados aos sinais clínicos já mencionados e à queda na dosagem da hemoglobina, com ou sem hemoptise, após a administração de clopidogrel, devam ser prontamente atribuídos a HAD.<sup>12</sup> Nesse contexto, a não resposta ao uso de diuréticos constitui-se noutra pista para o diagnóstico.<sup>8</sup> O caso aqui relatado apresentava radiografia de tórax normal e esparsas imagens em vidro fosco na TC. Estas discretas alterações nos exames de imagem foram atribuídas ao pequeno, embora constante, volume de sangramento e à eficácia da tosse na eliminação do sangue extravasado.

Uma vez que a hemoptise não ocorre em todos os casos, a broncoscopia pode ser útil, não só para confirmar o sangramento, como para afastar outros diagnósticos. Os achados endoscópicos característicos são coágulos ou sangramento ativo e difuso na árvore respiratória e, no lavado broncoalveolar, macrófagos contendo grânulos de hemossiderina – como observado no caso em questão –, acusando a presença de sangue nos alvéolos. A broncoscopia também pode ter finalidade terapêutica, possibilitando aspiração de coágulos, lavagem com solução salina gelada ou oclusão brônquica com balão quando o sangramento é localizado.

O tratamento deve ser iniciado o mais precocemente possível para evitar complicações e garantir a sobrevida. É fundamental a suspensão do clopidogrel assim como de outras drogas antiplaquetárias e anticoagulantes eventualmente em uso associado, visando sustar a causa básica do sangramento. A infusão de concentrado de plaquetas, hemácias e plasma fresco, além de ventilação mecânica com pressão positiva no final da expiração, podem ser necessárias nos casos graves.

Para reduzir os riscos de hemorragia, a coagulação deve ser cuidadosamente monitorizada durante as intervenções intracoronarianas assim como a administração de líquidos e o uso de diuréticos judiciosamente avaliadas, particularmente nos pacientes com função ventricular esquerda anormal

Terapias com corticóides sistêmicos, fator VII ativado, cromoglicato de sódio, nedocromil sódico, teofilina e cetirizina, tanto para profilaxia quanto para tratamento da HAD nessas situações são citadas na literatura.<sup>6</sup> Necessitam, entretanto, de maiores estudos para comprovar sua eficácia e permitir a indicação rotineira.

Enfim, a hemorragia pulmonar associada ao uso ambulatorial de clopidogrel é uma situação certamente rara, porém potencialmente fatal se não diagnosticada e tratada a tempo. Uma vez que a droga é amplamente empregada na prática clínica, esta possibilidade deve ser lembrada num contexto de dispnéia, infiltrado pulmonar, hipoxemia e queda do hematócrito, com ou sem hemoptise, em pacientes que a utilizam. É importante o conhecimento das situa-

ções clínicas e dos grupos de risco mais propensos. A exemplo do ocorrido no caso apresentado, a simples suspensão da droga pode ser suficiente para tratar a complicação e evitar dano maior ao paciente.

## REFERÊNCIAS

1. Gill DS, Ng K, Ng K-S. Massive pulmonary hemorrhage complicating the treatment of acute coronary syndrome. *Heart* 2004;90:15-16.
2. Wakunami M, Umeki S, Hashiguchi K, Yagi S, Kawane H, et al. A case of hemoptysis due to administration of an anti-thrombotic drug. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1990;28(9):1220-4.
3. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *The Lancet* 1996;348:1329-39.
4. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:166-81.
5. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, Moake JL, Bell WR, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000;342:1773-7.
6. Ener RA, Bruno N, Dadourian D, Wolf N, Van Decker W, et al. Alveolar hemorrhage associated with platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors. *The J Invasive Cardiol* 2006;18(6):254-61.
7. Elikowski W, Cofta S, Nowicki A, Manczak J, Psuja P. Recurrent hemoptysis following thienopyridines and amiodarone administration. Therapeutic dilemma. *Pol Arch Med Wewn* 2005;114(2):773-8.

## AGRADECIMENTO

À Dra Mariana Mattos da Silva, 1º tenente Médica, assistente da Seção de Anatomia Patológica do HFAG pelo registro fotográfico dos achados citológicos.

8. Fernández-Perez GC, Vázquez M, Delgado C, Velasco M, Vasquez-Lima A, et al. Pulmonary hemorrhage in a patient with acute coronary syndrome. *Am J Roentigen* 2007;189:w135-7.
9. Clau LB, López JG, Caballero G. Pulmonary hemorrhage and hemothorax after massive ingestion of clopidogrel as a suicide attempt. *Arch Bronconeumol* 2009;45(11):570-4.
10. Kilaru PK, Schweiger JM, Kozman HA, Weil TR. Diffuse alveolar hemorrhage after clopidogrel use. *The J Invasive Cardiol* 2001;13(7):535-7.
11. Stiges M, Villa FP. Massive pulmonary hemorrhage in a patient treated with a platelet IIb/IIIa inhibitor. *Int J Cardiol* 1997;62:269-71.
12. Ali A, Patil S, Grady KJ, Schreiber TL. Diffuse alveolar hemorrhage following administration of tirofiban or abciximab: a nemesis of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Catheter Cardiovasc Interventions* 2000;49:181-4.
13. Gresele P, Todisco T, Merante F, Nenci GG. Platelet activation and allergic asthma. *Lancet* 1982;306:549.
14. Pareti FI, Capitanio A, Manucci L, et al. Acquired dysfunction due to the circulation of 'exhausted' platelets. *Am J Med* 1980;69:235-40.
15. Pigakis K, Ferdoutsis M, Meletis G, Patsourakis G, Bachlitzanakis N. Pulmonary toxicity from cardiovascular drugs. *Pneumon* 2009;22(1):75-84.