


Plaquetopenia relacionada à hemodiálise: relato de caso

Dialysis-related thrombocytopenia: a case report

Autores

Irene Faria Duayer¹


Maria Júlia Correia Lima
Nepomuceno Araújo¹ 

Camila Hitomi Nihei¹

Maria Alice Fernandes Barcelos¹

Osni Braga¹

Zita Maria Leme Britto¹

Rosilene Mota Elias^{1,2} 

¹Hospital Nove de Julho, São Paulo, SP, Brasil.

²Universidade de São Paulo, Hospital das Clínicas, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Plaquetopenia é frequentemente observada em pacientes em hemodiálise, e sua correta investigação e controle permanecem um desafio. Estima-se que, durante a sessão de hemodiálise, ocorra queda de até 15% da contagem de plaquetas, com recuperação após o término do tratamento. Essa queda de plaquetas é decorrente de adesão plaquetária e ativação do complemento, independentemente do material da membrana. Vários estudos com marcadores de superfície plaquetária demonstram aumento da ativação e agregação plaquetária secundários à exposição à circulação extracorpórea. Este relato de caso mostra um paciente dialítico que evoluiu com plaquetopenia severa durante internação. Realizada investigação e exclusão de causas mais comuns: plaquetopenia relacionada à heparina, reação adversa a medicamentos, hipersplenismo e doenças hematológicas, foi então aventada a possibilidade de plaquetopenia relacionada à hemodiálise após observação de que a queda se acentuava durante as sessões de hemodiálise com recuperação parcial após. Mudança do dialisador, atenção ao método de esterilização e realização do reuso devem ser consideradas para correção. No presente caso, a utilização do reuso minimizou a plaquetopenia associada a hemodiálise.

Descritores: Plaquetas; Transtornos Plaquetários; Diálise; Ativação Plaquetária; Circulação Extracorpórea.

ABSTRACT

Thrombocytopenia is frequently observed in hemodialysis patients, and its correct investigation and control remain a challenge. It is estimated that during the hemodialysis session there is a drop of up to 15% in the platelet count, with recovery after the end of treatment. This reduction in platelets is due to platelet adhesion and complement activation, regardless of the membrane material. Several studies with platelet surface markers demonstrate increased platelet activation and aggregation secondary to exposure to cardiopulmonary bypass. This case report describes a patient on hemodialysis who developed severe thrombocytopenia during hospitalization. Investigation and exclusion of the most common causes were carried out: heparin-related thrombocytopenia, adverse drug reaction, hypersplenism, and hematological diseases. Afterwards, the possibility of hemodialysis-related thrombocytopenia was raised, since the fall was accentuated during the sessions with partial recovery after the dialyzer change. Attention to the sterilization method and dialyzer reuse must be considered for correction. In the current case, reusing the dialyzer minimized the drop in platelet counts associated with hemodialysis.

Keywords: Blood Platelets; Blood Platelets Disorders; Dialysis; Platelet Activation; Extracorporeal Circulation.

INTRODUÇÃO

A terapia renal substitutiva avançou muito nas últimas décadas, principalmente com o advento das membranas biocompatíveis. Durante o tratamento de hemodiálise, os pacientes são expostos a uma variedade de componentes do circuito de diálise, e

reações adversas, como plaquetopenia, são infrequentes.¹

As plaquetas são fragmentos de células presentes no sangue, originárias da fragmentação citoplasmática dos megacariócitos. Após serem liberadas da medula óssea, são sequestradas no baço por 24 a 48 horas. O baço contém cerca de 30%

Data de submissão: 16/05/2020.

Data de aprovação: 04/11/2020.

Correspondência para:

Irene Faria Duayer.

E-mail: iduayer@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0109>



das plaquetas circulantes, cuja meia-vida período de vida é de aproximadamente 7 dias, sendo removidas da circulação sanguínea pelos macrófagos.² O valor normal das plaquetas, em condições normais, varia de 150.000 a 450.000/mm³ no sangue periférico.³

A redução do número de plaquetas pode ser decorrente da diminuição da produção pela medula óssea, do aumento da destruição ou de outras causas, como uso de medicamentos, sequestro esplênico ou aumento de consumo. Usualmente, recorre-se ao mielograma para classificar as plaquetopenias. O aumento do número de megacariócitos indica destruição ou consumo, e a sua diminuição indica menor produção.^{2,3}

Estima-se que, durante a sessão de hemodiálise, ocorra queda de até 15% da contagem de plaquetas, com recuperação após o término do tratamento.¹ Essa queda de plaquetas é decorrente de adesão plaquetária e ativação do complemento, independentemente do material da membrana.^{4,5}

Este relato de caso mostra um paciente que evoluiu com plaquetopenia severa relacionada à hemodiálise, que evoluiu com melhora após o reuso do capilar.

RELATO DE CASO

Paciente de 70 anos, masculino, estável em hemodiálise há 5 meses, internado para avaliação de fistula arteriovenosa com mau funcionamento. Portador de hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus* e insuficiência renal crônica secundária a doença renal do diabetes. De antecedentes relevantes: rim único devido a nefrectomia prévia por calculose há 10 anos e câncer de próstata (livre de doença há 5 anos). Nega tabagismo ou uso de álcool. Sem evento trombótico prévio. Realiza sessões de hemodiálise com duração de 4 horas, 3 vezes por semana, em uso do capilar Fresenius hemoflow 80 com reuso conforme legislação brasileira. Medicações em uso: insulina glargina, hidralazina, valsartana, gabapentina, sinvastatina, pantoprazol, sevelamer, alprazolam, ezetimiba, oxibutinina, eritropoietina,

citrato de cálcio e colecalciferol. Na admissão, a contagem de plaquetas era 105.000/mm³ (valor de referência - VR: 150.000-450.000/mm³). Realizada angiografia da fístula e angioplastia, sem sucesso. Optou-se por passagem de cateter de longa permanência. Após as sessões subsequentes de hemodiálise (com capilar Fresenius helixone Fx 800, uso único), apresentou queda importante de plaquetas, chegando a 14.000/mm³. Assintomático durante as sessões, e sem sangramento. Plaquetopenia confirmada por contagem manual, excluindo a presença de coágulos e sem sinais de microangiopatia trombótica. Chamava atenção o caráter oscilatório da plaquetopenia, conforme demonstrado na Figura 1.

Probabilidade de plaquetopenia induzida por heparina (HIT) calculada pelo escore de 4Ts⁶ intermediária. Foi então suspenso o uso de heparina profilática e, durante as sessões de diálise, incluído o uso no lúmen do cateter. O pantoprazol foi trocado por ranitidina. Como não houve melhora, foi levantada a hipótese de plaquetopenia relacionada à membrana do capilar, e este foi substituído pelo modelo Helixone fx60. Apesar das condutas, o paciente persistiu com plaquetopenia. Avaliado pela hematologia, que realizou extensa investigação, excluindo causas medulares. Eletroforese de proteínas séricas, imunoeletroforese sérica, dosagem de cadeias leves, sorologias para hepatites e HIV sem alterações. Mielograma normocelular, biópsia de medula óssea com ausência de população com imunofenotipo anômalo. Exames hepáticos normais e USG de abdome sem sinais de doença hepática ou esplenomegalia. O quadro então era de paciente com plaquetopenia oscilatória, sem melhora com a suspensão de heparina, sem evidência de distúrbio medular, ausência de hiperesplenismo e queda acentuada de plaquetas na vigência da sessão de hemodiálise (Figura 1). Apresentava na ocasião coagulograma e DHL normais, ausência de leucopenia, Dímero-D e fibrinogênio discretamente aumentados (valores: TP INR 1,0 - 12,9 segundos; VR: 0,8-1,2



Figura 1. Evolução das plaquetas durante internação. Flechas indicam as sessões de hemodiálise. A: Suspensão da heparina; B: Troca para capilar Fresenius Helixone Fx60; C: Troca para capilar Fresenius Hemoflow.

segundos; TTPA R 1,06 - 35,5 segundos; VR: < 1,25; DHL 142 UI/L VR 85-227 UI/L; fibrinogênio 424mg/dL; VR: 200-400 mg/dL; Dímero-D 1,12 µg/mL; VR: < 0,5 µg/mL). Não houve dosagem de complemento, anticorpo anti-fator 4 plaquetário e anticorpo policlonal beta-tromboglobulina.

A correlação cronológica entre a queda de plaquetas e sessões de hemodiálise demonstrava uma queda relacionada ao tratamento dialítico (Figura 1). Para confirmação do diagnóstico, fizemos a contagem de plaquetas durante a sessão de hemodiálise. Amostra sanguínea foi coletada antes de iniciar a sessão, após uma hora do início e uma hora após o término. O paciente apresentou queda da contagem plaquetária superior a 15%, valor esperado de queda, de acordo com a literatura.¹ Contagem de plaquetas pré-diálise foi de 43.000/mm³; 1 hora após início da sessão de 19.000/µL e 1 hora após término da sessão foi de 12.000/mm³ (Figura 2).

Uma vez que a medula óssea do paciente era normofuncionante e ele apresentava consumo de plaquetas relacionado à dialise, optou-se por trocar o capilar Fresenius Helixone para o capilar Fresenius Hemoflow, uma vez que este era usado habitualmente em seu serviço de diálise ambulatorial. Novamente foi observado o mesmo padrão de consumo de plaquetas (contagem pré-diálise: 57.000/mm³; 1 hora após início da sessão: 28.000/mm³; e 1 hora após término da sessão: 10.000/mm³) (Figura 2).

Pelo fato de que o paciente não teve sangramento durante a internação e apresentava aumento de plaquetas nos dias sem diálise, optamos por alta hospitalar quando a contagem de plaquetas era de 90.000/mm³, com monitoramento ambulatorial. Após 3 sessões de hemodiálise ambulatorial, com o capilar Fresenius Hemoflow e reuso, sem heparina, o paciente apresentou contagem de plaquetas pré-diálise de 81.000/mm³ e, após sessão, de 77.000/mm³, declínio dentro dos 15% esperados durante a sessão 1. Dois meses após a alta, as dosagens de plaquetas na rotina da clínica foram de 171.000/mm³ e 151.000/mm³, respectivamente. Heparina foi então reiniciada nas sessões de hemodiálise, e após 3 meses a dosagem de plaquetas foi de 157.000/mm³, quando passou pela última consulta com hematologista.

DISCUSSÃO

A plaquetopenia é frequentemente observada em pacientes em terapia renal substitutiva, e sua correta investigação e controle permanecem um desafio. Após exclusão de doenças hematológicas, plaquetopenia relacionada à heparina, reação adversa a medicamentos e hiperesplenismo, o consumo de plaquetas associado à hemodiálise fica como principal hipótese. Nos pacientes dialíticos, o nível sérico de plaquetas pré-diálise varia de 175.000/mm³ a 180.000/mm³, enquanto que na população saudável é de aproximadamente 250.000. A literatura relata queda de 5-15% das plaquetas na primeira meia hora de diálise, com recuperação do valor

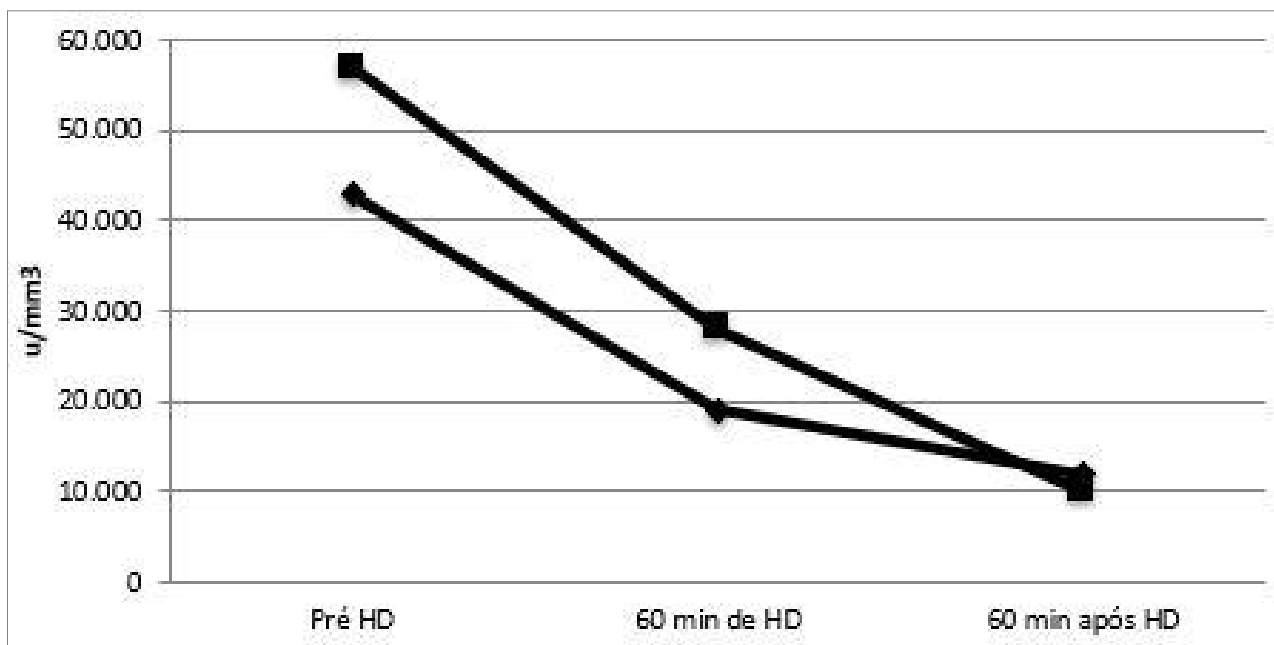


Figura 2. Evolução das plaquetas durante duas sessões de hemodiálise HD: hemodiálise; min: minutos.

ao término da sessão; sem relatos de eventos adversos de sangramento. O material dos dialisadores, o método de esterilização e a utilização de reuso interferem na variação das plaquetas.¹

Depois que um dialisador é utilizado, ele pode ser enxaguado para a retirada do sangue, e ser quimicamente limpo, esterilizado e reutilizado. A reutilização do dialisador é uma prática segura e efetiva, feita mundialmente. Na década de 1990, a reutilização do dialisador era aplicada no tratamento de 80% dos pacientes em hemodiálise nos Estados Unidos, porém essa prática vem diminuindo ao longo dos anos. Como desvantagens, essa técnica apresenta: potencial para contaminação do dialisador por bactérias e endotoxinas durante o processo de reprocessamento; exposição do paciente e equipe a substâncias químicas utilizadas para desinfecção e perda potencial da depuração de β_2 -microglobulina. Como vantagens apresenta: exposição reduzida a substâncias químicas industriais residuais utilizadas na fabricação de novos dialisadores; aumento da biocompatibilidade do dialisador, uma vez que há ativação reduzida do sistema imunológico.⁷

O reuso dos dialisadores de celulose, pouco utilizados atualmente, diminui o grau de ativação do complemento induzida pela membrana e conseqüentemente diminui a leucopenia transitória e plaquetopenia. Isso pode ser resultado do revestimento de proteínas na membrana, que ocorre durante o primeiro uso clínico. O benefício desaparece se for utilizada água sanitária no método de reprocessamento, porque essa substância atua removendo ou alterando o revestimento proteico da membrana. Os dialisadores de celulose podem causar supressão crônica de várias linhagens do sistema imune, o que ocorre em menor grau quando há reuso.⁷

Ultimamente, os dialisadores de celulose foram substituídos por dialisadores que geram menos ativação do complemento, sendo mais biocompatíveis, como os à base de acetato de celulose, polisulfona e polimetacrilato. No caso de plaquetopenia associada a esses dialisadores, processos independentes de ativação do complemento estão sendo estudados como mecanismos para justificar a plaquetopenia.^{8,9}

Alterações no fluxo sanguíneo, fluxo sanguíneo turbulento, aumento do hematócrito secundário à ultrafiltração e exposição dos componentes sanguíneos ao material do dialisador contribuem para a hipercoagulabilidade na circulação extracorpórea durante a hemodiálise. A ativação via contato direto é postulada como principal fator desencadeante. A ativação da cascata de coagulação e geração de trombina contribuem

para o consumo de plaquetas, uma vez que a trombina ativa diretamente as plaquetas e consome plaquetas no trombo formado. Associado a isso, a ativação plaquetária decorrente de adesão à membrana do dialisador pode *per se* ativar a cascata de coagulação e contribuir para o consumo plaquetário.⁵ Os níveis discretamente elevados do dímero-d que o paciente apresentou podem sugerir esta via de ativação de consumo plaquetário como mais provável do que a ativação da via clássica do complemento. O paciente não apresentou leucopenia e não foram usados capilares à base de celulose. Infelizmente, não foi dosado complemento.

Relatos na literatura são condizentes com os achados observados neste caso. Há pelo menos ^{7,8,10-14} relatos de plaquetopenia associada à hemodiálise com o uso de membranas biocompatíveis, e discussões sobre mecanismos deflagradores do consumo de plaquetas além da via do complemento são postulados.¹⁵ Estratégias distintas para seu tratamento também foram observadas, variando desde troca do material dos dialisadores até mudanças no método de esterilização ou lavagem do sistema com solução salina previamente à terapia.¹ Infelizmente, não dosamos os anticorpos para exclusão de HIT apropriadamente, embora o padrão de queda das plaquetas sugerisse causa relacionada à sessão de hemodiálise, e não houve melhora após suspensão da heparina. Este relato mostra, pela primeira vez, a estratégia de reuso como forma de manutenção de uma hemodiálise segura e eficaz para pacientes.

O método de esterilização varia de acordo com o tipo de membrana e fabricante, tendo efeito direto em sua biocompatibilidade. Ela pode ser realizada através de feixes elétricos ou raios gama.

Um estudo feito no Canadá com 1.706 pacientes observou aumento da incidência de plaquetopenia após a utilização de membranas esterilizadas por feixes elétricos. A esterilização através de feixes elétricos provavelmente pode alterar as propriedades da membrana, tornando-a menos biocompatível, e seus efeitos ainda não estão bem definidos.¹⁴

Vários estudos com marcadores de superfície plaquetária demonstram aumento da ativação e agregação plaquetária secundários à exposição à circulação extracorpórea e, mesmo com o uso das membranas biocompatíveis, esse fenômeno continua a ocorrer. Essa variação é esperada e transitória no começo da diálise. Maior atenção deve ser dada aos pacientes que persistem com níveis alterados. Mudança do material do dialisador; atenção ao método de esterilização e prática de reuso podem ser ponderadas para tentar solucionar o

evento adverso.⁹ No caso do nosso paciente, a mudança do dialisador não foi suficiente, sendo necessária a utilização do reuso.

CONFLITO DE INTERESSE

Não há conflito de interesse por parte de nenhum dos autores.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Contribuições substanciais para a concepção ou o desenho do trabalho: IFD, MJCLNA, RME. Para a coleta, análise e interpretação dos dados: IFD, MJCLNA. Para a redação do artigo ou sua revisão crítica: IFD, MJCLNA, RME. Para a aprovação final da versão a ser publicada: IFD, JCMLNA, CHN, MAFB, OB, ZMLB, RME.

REFERÊNCIAS

1. Daugirdas JT, Bernardo AA. Hemodialysis effect on platelet count and function and hemodialysis-associated thrombocytopenia. *Kidney Int.* 2012 Jul;82(2):147-57.
2. Arnold DM, Lim W. A rational approach to the diagnosis and management of thrombocytopenia in the hospitalized patient. *Semin Hematol.* 2011 Oct;48(4):251-8.
3. Buckley ME, James JW, Brown DE, Whyte GS, Dean MG, Chesterman CN, et al. A novel approach to the assessment of variations in the human platelet count. *Thromb Haemost.* 2000 Mar;83(3):480-4.
4. Hoenich NA, Katopodis KP. Clinical characterization of a new polymeric membrane for use in renal replacement therapy. *Biomaterials.* 2002 Sep;23(18):3853-8.
5. Post JB. Thrombocytopenia associated with use of a biocompatible hemodialysis membrane: a case report. *Am J Kidney Dis.* 2010 Jun;55(6):e25-8.
6. Gameiro J, Jorge S, Lopes JA. Haemodialysis-related-heparin-induced thrombocytopenia: case series and literature review. *Nefrologia.* 2018 Sep/Oct;38(5):551-7.
7. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. *Handbook of dialysis.* 5th ed. Waltham: Wolters Kluwer Health; 2015.
8. Batalini F, Aleixo GF, Maoz A, Sarosiek S. Haemodialysis-associated thrombocytopenia: interactions among the immune system, membranes and sterilisation methods. *BMJ Case Rep.* 2019 Sep;12(9):e229594.
9. Guo Q, Lou Y, Liu L, Luo P. How can i manage thrombocytopenia in hemodialysis patient? A review. *Ther Apher Dial.* 2020 Aug;24(4):352-60.
10. Vicks SL, Gross ML, Schmitt GW. Massive hemorrhage due to hemodialysis-associated thrombocytopenia. *Am J Nephrol.* 1983 Jan/Feb;3(1):30-3.
11. Yang RC, Lindsay RM. Dialyzer reactions in a patient switching from peritoneal dialysis to hemodialysis. *Hemodial Int.* 2005 Apr;9(2):120-6.
12. Olafiranye F, Kyaw W, Olafiranye O. Resolution of dialyzer membrane-associated thrombocytopenia with use of cellulose triacetate membrane: a case report. *Case Rep Med.* 2011;2011:134295.
13. Posadas MA, Hahn D, Schleuter W, Paparello JJ. Thrombocytopenia associated with dialysis treatments. *Hemodial Int.* 2011 Jul;15(3):416-23.
14. Kiaii M, Djurdjev O, Farah M, Levin A, Jung B, MacRae J. Use of electron-beam sterilized hemodialysis membranes and risk of thrombocytopenia. *JAMA.* 2011 Oct;306(15):1679-87.
15. Frank RD, Weber J, Dresbach H, Thelen H, Weiss C, Floege J. Role of contact system activation in hemodialyzer-induced thrombogenicity. *Kidney Int.* 2001 Nov;60(5):1972-81.