

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “Júlio de Mesquita Filho”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
CAMPUS DE BOTUCATU

HEMODIÁLISE INTERMITENTE EM CÃES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA
ESTÁDIO III e IV

SILVANO SALGUEIRO GERALDES

Botucatu – SP

2018

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “Júlio de Mesquita Filho”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
CAMPUS DE BOTUCATU

HEMODIÁLISE INTERMITENTE EM CÃES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA
ESTÁDIO III e IV

SILVANO SALGUEIRO GERALDES

Dissertação apresentada junto ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista para obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária.

Orientador: Prof^a. Ass. Dr^a. Priscylla Tatiana Chalfun Guimarães Okamoto

Botucatu – SP

2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Geraldes, Silvano Salgueiro.

Hemodiálise intermitente em cães com doença renal crônica estágio III e IV / Silvano Salgueiro Geraldes. - Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Orientador: Priscylla Tatiana Chalfun Guimarães Okamoto
Capes: 50501062

1. Canídeos. 2. Diálise. 3. Técnicas de laboratório clínico. 4. Difusão. 5. Rins - Doenças.

Palavras-chave: canídeos; diagnóstico laboratorial; diálise; difusão; doenças renais.

Nome do Autor: Silvano Salgueiro Geraldês

Titulo: HEMODIÁLISE INTERMITENTE EM CÃES COM DOENÇA RENAL
CRÔNICA ESTÁDIO III e IV

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof^a. Ass. Dr^a. Priscylla Tatiana Chalfun Guimarães Okamoto
Presidente e Orientadora
Departamento de Clínica Veterinária
FMVZ - UNESP – Botucatu

Prof^a. Ass. Dr^a. Alessandra Melchert
Membro
Departamento de Clínica Veterinária
FMVZ - UNESP – Botucatu

Prof. Ass. Dr. Paulo Roberto Rodrigues Ramos
Membro
Departamento de Física e Biofísica
IBB - UNESP – Botucatu

Data da defesa: 20 de Setembro de 2018

LISTA DE TABELAS

CAPITULO III

Tabela 1: Médias e desvios-padrão dos parâmetros peso corporal (Kg), idade (anos), creatinina sérica (mg/dL), uréia sérica (mg/dL), PAS (mmHg) e RPC dos cães DRC III no **GC** e **GHI**, antes dos tratamentos (T0)..... 55

Tabela 2: Médias e desvios-padrão dos parâmetros peso corporal (Kg), idade (anos), creatinina sérica (mg/dL), uréia sérica (mg/dL), PAS (mmHg) e RPC dos cães DRC IV no **GC** e **GHI**, antes dos tratamentos (T0)..... 55

LISTA DE QUADROS

CAPITULO I

Quadro 1: Estádios da doença renal crônica em cães, baseado na creatinina sérica (IRIS, 2017).....	8
---	---

ABREVIações

BCC- Bloqueador de canal de cálcio

BRA - Bloqueador de receptor de angiotensina

CRR – Taxa de redução da creatinina

DRC – Doença renal crônica

FGF-23 - Fator de crescimento de fibroblastos

HDI – Hemodiálise intermitente

iECA – Inibidor de enzima conversora de angiotensina

IRA – Injúria renal aguda

IRIS – International Renal Interest Society

LCR - Líquido cefalorraquidiano

PAS – Pressão arterial sistólica

PTH - Paratormônio

RPC – Razão proteína e creatinina urinária

SDD – Síndrome do desequilíbrio da diálise

SDMA – Dimetilarginina simétrica

TCA – Tempo de coagulação ativada

TFG – Taxa de filtração glomerular

URR – Taxa de redução da ureia

TSR – Terapia de substituição renal

SUMÁRIO

RESUMO	01
ABSTRACT	02
CAPÍTULO I – REVISÃO DE LITERATURA	03
1. INTRODUÇÃO	04
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	06
2.1 Doença Renal Crônica	06
2.2 Diagnóstico, estadiamento e sub-estadiamento da DRC	07
2.3 Tratamento clínico da DRC	09
2.3.1 Hipertensão	09
2.3.2 Proteinúria	10
2.3.3 Desidratação	11
2.3.4 Acidose Metabólica	11
2.3.5 Hiperfosfatemia	12
2.3.6 Hipercalemia e Hipocalemia	12
2.3.6.1 Hipercalemia	13
2.3.6.2 Hipocalemia	13
2.3.7 Anemia	13
2.3.8 Manejo da hiporexia e anorexia uremica, náuseas e êmese	14
2.4 Hemodiálise intermitente	15
2.4.1 Indicações	16
2.4.2 O tratamento dialítico	16
2.4.3 Complicações	19
3. OBJETIVOS	22
3.1 Objetivos Gerais	22
3.2 Objetivos específicos	22
CAPÍTULO II – ARTIGOS CIENTÍFICOS	23
Seção 1. “The effect of intermittent hemodialysis on hematological and serum biochemistry profile in dogs with chronic kidney disease”	24
Seção 2. “The effect of intermittent hemodialysis on hematological and serum biochemistry profile in dogs with chronic kidney disease”	31
CAPÍTULO III – DISCUSSÃO GERAL	55
CONCLUSÕES FINAIS	60

REFERÊNCIAS	62
SÚMULA CURRICULAR	73

GERALDES, S.S. Hemodiálise intermitente em cães com doença renal crônica estágio III e IV. Botucatu, 2018. 42p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (Unesp).

RESUMO

A Hemodiálise Intermitente (HDI) é uma modalidade de substituição renal, que vem sendo utilizada nas últimas décadas na veterinária nos casos de remoção de drogas, distúrbios hidroeletrólíticos, lesão renal aguda e doença renal crônica (DRC) em crise urêmica. O objetivo do estudo consistiu em avaliar o efeito da hemodiálise intermitente, instituída em cães DRC, em comparação aos manejados apenas com tratamento clínico, sem diálise, visando proporcionar uma melhor qualidade de vida. Foram selecionados 12 cães com DRC no estágio III e 25 cães DRC no estágio IV pelos critérios de inclusão, randomizados em grupo controle (n=6) no estágio III e (n=11) no estágio IV, onde foi preconizado apenas tratamento clínico e fluidoterapia, e grupo hemodiálise (n=6) no estágio III e (n=14) no estágio IV, em que além do tratamento clínico, foi realizada a hemodiálise intermitente. As coletas de sangue para avaliação laboratorial foram realizadas antes e após a fluidoterapia e antes e após a hemodiálise intermitente. As intercorrências e os parâmetros clínicos foram avaliadas a cada 30 minutos durante a HDI. A eficácia das sessões de HDI foi avaliada por meio da mensuração da taxa de remoção da ureia (URR). A instituição do tratamento dialítico promoveu uma eficaz diminuição das concentrações séricas de ureia, creatinina e fósforo em ambos estádios, porém com diminuição da sobrevivência dos cães no estágio III. Apesar da evidente remoção dos compostos nitrogenados, é necessária uma constante avaliação do perfil hematológico e bioquímico sérico para evitar distúrbios derivados da redução indesejada dos compostos, para evitar danos posteriores ao paciente.

Palavras chave: canídeos; diálise; diagnóstico laboratorial; difusão; doenças renais.

GERALDES, S.S. Intermittent Hemodialysis in dogs with chronic renal disease stage III and IV. Botucatu, 2018. 42p. Thesis dissertation (Master degree) – School of Veterinary Medicine and Animal Science, Botucatu Campus, São Paulo State University (Unesp).

ABSTRACT

Intermittent Hemodialysis (IHD) is a modality of renal replacement that has been used in the last decades in the veterinarian in cases of drug withdrawal, hydroelectrolytic disorders, acute kidney injury and chronic kidney disease (CKD) in uremic crisis. The objective of the study was to evaluate the effect of intermittent hemodialysis, instituted in dogs CKD, in comparison to those managed only with clinical treatment, without dialysis, in order to provide a better quality of life. Twelve dogs with stage III CKD and 25 stage four CKD dogs were selected by inclusion criteria, randomized in a control group (n = 6) in stage III and (n = 11) in stage IV, where only clinical treatment was recommended and and hemodialysis group (n = 6) in stage III and (n = 14) in stage IV, in which, in addition to clinical treatment, intermittent hemodialysis was performed. Blood samples for laboratory evaluation were performed before and after fluid therapy and before and after intermittent hemodialysis. Intercurrences and clinical parameters were assessed every 30 minutes during IHD. The efficacy of the IHD sessions was assessed by measuring the urea removal rate (URR). The establishment of the dialytic treatment promoted an effective decrease in the serum concentrations of urea, creatinine and phosphorus in both stages, but with a decrease in the survival of dogs in stage III. Despite the obvious removal of the nitrogen compounds, a constant evaluation of the hematological and serum biochemical profile is necessary to avoid disorders derived from the undesired reduction of the compounds, to avoid further damage to the patient.

Key words: dogs; dialysis; laboratorial diagnostics; diffusion; kidney diseases

CAPÍTULO I

REVISÃO DE LITERATURA

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é responsável pela alta morbidade e mortalidade em cães e gatos (HOKAMP *et al.*, 2016), acometendo ambos os sexos, sem predileção de raça e idade, apesar do predomínio maior em animais idosos (SMETS *et al.*, 2010). Possui uma prevalência de 0,5 a 1,5%, sendo considerada a enfermidade mais frequente na clínica de pequenos animais (KOGIKA *et al.*, 2015).

Esta enfermidade é caracterizada pela presença da azotemia de origem renal, proteinúria renal persistente, ou a presença de ambos, comumente associados à redução da capacidade de concentração urinária e alterações estruturais dos rins ao exame de imagem. Porém, no estágio inicial da doença, nem sempre a proteinúria é observada (HOKAMP *et al.*, 2016). Nos casos mais graves, ocorrem diversas alterações fisiológicas e metabólicas convergindo para o estado urêmico (O'NEILL *et al.*, 2013).

Em 1913 a hemodiálise foi realizada experimentalmente em cães e posteriormente instituída como parte fundamental do tratamento em humanos com doença renal crônica em estágio final (COWGILL; FRANCEY, 2012). A modalidade de hemodiálise intermitente (HDI) já é conhecida no meio veterinário há mais de 40 anos, porém recentemente tem sido mais amplamente prescrita e aplicada, no entanto, ainda é uma terapia limitada pelo seu alto custo e logística envolvidos (COWGILL, 2011).

A HDI pode ser utilizada no tratamento da DRC em cães promovendo a remoção de toxinas uremicas, estabilização dos valores séricos de eletrólitos e, caso necessário, removendo fluidos (BLOOM; LABATO, 2011). Esta terapia de substituição renal (TSR) torna-se uma alternativa terapêutica nos cenários de insucesso do tratamento clínico convencional, reestabelecendo assim a homeostase do indivíduo causada pela uremia e proporcionando uma melhora na qualidade de vida (LANGSTON, 2002).

Nos cães com DRC submetidos somente ao tratamento conservador, sem a instituição de HDI, raramente é observado prolongamento na sobrevivência. Já nos cães com DRC submetidos a HDI, a sobrevivência é maior do que a esperada para a doença (COWGILL; FRANCEY, 2012).

Uma vez que a DRC não apresenta cura e quando o tratamento terapêutico convencional para a doença torna-se ineficiente, a prescrição de uma TSR torna-se imprescindível para o controle do desequilíbrio hidroeletrolítico e acidobásico oriundo da uremia, portanto o presente estudo tem por mérito avaliar e descrever as complicações e alterações laboratoriais de cães com DRC submetidos a hemodiálise intermitente.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Doença Renal Crônica

A DRC é uma enfermidade caracterizada por danos irreversíveis, funcionais e/ou estruturais aos rins, que permanecem por um período superior a dois meses (COWGILL *et al.*, 2016), podendo acometer glomérulos, túbulos, o tecido intersticial e vasos sanguíneos (WAKI *et al.*, 2010).

Conseqüentemente, na DRC espera-se uma diminuição progressiva da taxa de filtração glomerular (TFG) resultando assim na retenção de solutos e compostos nitrogenados as quais deveriam ser depuradas pelos glomérulos (HOKAMP; NABITY, 2016). Resultando na reabsorção de eletrólitos como o fósforo em certas ocasiões pelos túbulos renais ao invés de serem excretados (ALLEN-DURRANCE, 2017; GUILLAUMIN; DIBARTOLA, 2017).

Com a progressão da diminuição da TFG e a presença ou não de outras comorbidades (hipertensão, depósitos amiloides, neoplasias e doenças autoimunes) ocorre a perda da seletividade de carga tanto dos podócitos quanto da membrana basal glomerular, desencadeando a perda de albumina e de demais proteínas plasmáticas de mesmo peso molecular pelo filtrado, desencadeando assim a proteinúria (VADEN; ELLIOT, 2016).

Do mesmo modo, o rim também é responsável pela síntese, secreção e reabsorção de bicarbonato e íons de H⁺ ao longo dos túbulos, de modo que na DRC a acidose metabólica pode estar presente quando houver insultos ao longo do segmento tubular bem como pelo aumento da concentração dos ânions não-mensuráveis decorrente da uremia (FUNES; DeMORAIS, 2017).

Além disso, o rim é um importante órgão endócrino na produção e secreção de renina, eritropoietina e calcitriol, portanto, na presença da DRC, insultos relacionados a hipertensão arterial, hiperparatireoidismo e anemia são comorbidades que também deverão ser investigadas, tratadas e controladas ao longo da doença (BARTGES, 2012; POLZIN, 2017).

2.2. Diagnóstico, estadiamento e sub-estadiamento da DRC

O diagnóstico da DRC é baseado na anamnese, exame físico, exames laboratoriais, exames de imagem ou biopsia renal (WAKI et al., 2010). As manifestações clínicas da doença geralmente iniciam-se de forma assintomática nos estádios iniciais, e no decorrer da doença os sinais da uremia estarão presentes associados a qualquer outro insulto, principalmente naqueles em estádios mais avançados (YERRAMILLI et al., 2016).

Os sinais clínicos podem ser inespecíficos a princípio, tais como: emagrecimento progressivo, hiporexia/anorexia, êmese, poliúria e polidipsia (BARTGES, 2012). Com a progressão da doença, sinais como perda de massa muscular, halitose urêmica, úlceras orais entre outras alterações gastrointestinais também podem ser observadas (KOGIKA et al., 2015).

A suspeita diagnóstica é sugestiva naqueles cães que apresentem azotemia persistente depois de descartadas possíveis causas pré e pós renais (POLZIN, 2017). Causas pré-renais podem ser descartadas pela avaliação da densidade urinária associadas ao status do balanço hídrico do paciente, assim como as causas pós-renais podem ser excluídas por meio de exames de imagem e anamnese a procura de sinais de obstrução ou de esvaziamento vesical incompleto (POLZIN, 2013).

A Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS) propõe uma classificação da DRC em estádios e subestádios para auxílio no diagnóstico, tratamento e prognóstico da doença renal (IRIS, 2017a). A DRC é dividida em quatro estádios baseados na mensuração sérica da creatinina do paciente (em jejum e hidratado) (Quadro 1), subestadiados em proteinúrico, proteinúricos limítrofe e não-proteinúrico, ainda subestadiados em hipertensivo severo, hipertensivo, pré-hipertensivo e normotenso e, mais recentemente, correlacionando a creatinina também com a dimetilarginina simétrica (SDMA) (IRIS, 2017a; RELFORD et al., 2016; POLZIN, 2017).

O SDMA é um biomarcador de taxa de filtração glomerular oriundo da metilação da arginina e com um *clearance* de excreção próximo de 99% pela via renal, sendo assim um biomarcador mais precoce e mais específico que a creatinina sérica (HOKAMP; NABITY, 2016).

Além do estadiamento primário, a DRC deve ser sub-estadiada baseando-se nos valores da razão proteína/creatinina urinária (RPC) e da pressão arterial sistólica (PAS) do paciente (IRIS, 2017a). Hipertensão e proteinúria são duas comorbidades da DRC que estão associadas à progressão da doença e a um pior prognóstico quando não controladas (COBRIN *et al.*, 2013; QUIMBY, 2016).

Quadro 1: Estádios da doença renal crônica em cães, baseado na creatinina sérica (IRIS, 2017).

Estádio	Creatinina mg/dL	Comentários
Risco de desenvolver DRC	<1,4	A história sugere que o animal está em maior risco de desenvolvimento de DRC no futuro por causa de uma série de fatores (como exposição a drogas nefrotóxicas, raça, alta prevalência de doenças infecciosas na área, ou idade avançada).
1	<1,4	Não-azotêmico. Alguma outra anormalidade renal presente (como capacidade inadequada de concentração urinária sem causa não renal identificável, renal anormal palpção ou achados de imagem renal, proteinúria de origem, resultados anormais da biópsia renal ou aumento da concentrações de creatinina em amostras coletadas em série).
2	1,4 – 2,0	Azotemia renal leve (Animais com valores de creatinina próximos o limite de referência superior geralmente tem falha excretora). Sinais clínicos geralmente leves ou ausentes.
3	2,1 – 5,0	Azotemia renal moderada. Muitos sinais extrarrenais podem estar presentes, mas a sua extensão e gravidade podem variar.
4	>5,0	Risco crescente de sinais clínicos sistêmicos e crises uremicas.

É importante também diferenciar as possíveis etiologias da proteinúria (pré renal, renal e pós renal), para que não ocorram diagnósticos errôneos ou falso positivos (VADEN; ELLIOT, 2016). O mesmo é verdadeiro para o exame de PAS, que requer sucessivas aferições pressóricas em diferentes dias e momentos do dia para o diagnóstico de hipertensão, quando os valores ultrapassarem 150mmHG (BROWN *et al.*, 2007; SYME, 2011).

2.3. Tratamento clínico da DRC

Tem como objetivo retardar a progressão da doença (SMETS et al., 2010) e consiste em suporte sintomático e correção dos desequilíbrios decorrentes da DRC (BARTGES, 2012). Cada paciente deve ser encarado como único, assim como seu tratamento e monitoração, levando em conta os parâmetros clínicos e laboratoriais (WAKI et al., 2010; IRIS, 2017b; KOGIKA et al., 2015).

2.3.1 Hipertensão

A hipertensão arterial sistêmica é identificada em aproximadamente 65 a 75% dos animais com DRC (BARTGES, 2012). O tratamento para hipertensão deve ser instituído quando a PAS for persistente e superior a 160 mmHg e, uma vez confirmada e classificada, a decisão terapêutica sempre deverá ser correlacionada com o estágio da DRC baseada na IRIS (IRIS, 2017b; QUIMBY, 2016).

Até então, é desconhecido um valor alvo ideal da PAS em cães com DRC, portanto, o tratamento consiste na manutenção de valores ≤ 160 mmHg e na tentativa de minimizar os riscos de danos em órgãos alvo (BROWN *et al.*, 2007; IRIS, 2017b). A prescrição de inibidores de enzima conversora de angiotensina (iECA) é considerada como a primeira linha de tratamento no controle da PAS em cães (SYME, 2011; IRIS, 2017b; QUIMBY, 2016).

Apesar do iECA ser um fraco agente hipotensivo, a sua prescrição na DRC é indicada na rotina clínica pela hipertensão glomerular e proteinúria concomitante (VADEN; ELLIOT, 2016). Em situações refratárias onde o iECA não atinge seu efeito, dosagens e frequência poderão ser reajustadas antes da associação de um bloqueador de canal de cálcio (BCC) ou pela substituição do iECA por um bloqueador de receptor de angiotensina (BRA) (IRIS, 2017b; QUIMBY, 2016).

Quando prescrito o iECA, reavaliações entre 7-10 dias devem ser solicitadas para controle da PAS; são importantes também as dosagens séricas de creatinina e de potássio (VADEN; ELLIOT, 2016). Os valores da creatinina não deverão ser superiores a 30% do valor basal do paciente, pois seu efeito

nefroprotetor, oriundo da diminuição da resistência arteriolar eferente pode tornar-se deletério prejudicando ainda mais a TFG (POLZIN, 2017). O potássio deve ser monitorado, pois a hipercalemia está associada a inibição da secreção de aldosterona pelo fármaco (KOGIKA; DeMORAIS, 2017a).

2.3.2 Proteinúria

O tratamento da proteinúria nos cães com DRC em estágio III e IV é indicado quando valor do RPC for $\geq 0,5$. Recomenda-se uma investigação clínica da possível causa de base que incita tal comorbidade e deve-se investigar outras possíveis doenças concomitantes além de se considerar a possibilidade de biópsia renal (IRIS, 2017b).

A dieta terapêutica renal concomitante à prescrição de iECA como monoterapia é indicada no início do tratamento. Considera-se a associação de um BCC ou a substituição por um BRA nos casos refratários e realizar a monitoração periódica da PAS, creatinina sérica e potássio do paciente (VADEN; ELLIOT, 2016).

Nos cenários onde o paciente apresentar uma evidente proteinúria de origem glomerular e que a azotemia não seja tão elevada, recomenda-se a prescrição associada de um inibidor plaquetário (IRIS, 2017b) pela alta incidência de formação de trombos devido à perda excessiva de antitrombina-3 pela filtração glomerular, especialmente naqueles em síndrome nefrótica (VADEN; ELLIOT, 2016; POLZIN, 2017; VADEN, 2017).

A suplementação com ácidos graxos como o ômega 3 também é uma opção, além de estar presente nas dietas terapêuticas para DRC (BARTGES, 2012). Estes ácidos carboxílicos poli-insaturados possuem função na redução e controle da dislipidemia, possui efeito anti-inflamatório e renoprotetor glomerular, colaborando também no tratamento da hipertensão (POLZIN, 2011). Nos casos de glomerulopatias imunomediadas, fármacos imunossupressores podem ser utilizados, desde que a causa imunomediada seja confirmada por meio de biópsia (LEES et al., 2005; VADEN, 2017).

2.3.3 Desidratação

A desidratação pode ser responsável por manifestações clínicas do paciente como perda do apetite, fraqueza, prostração e constipação. A fim de evitá-la, deve-se manter água acessível e, quando necessário, realizar fluidoterapia (POLZIN, 2017). A limitação ao acesso à água, vômitos e diarreia, podem favorecer lesão renal por hipoperfusão (KOGIKA et al., 2015).

A reposição de fluido deve ser feita com solução cristalóide poli-iônica, por via subcutânea, intravenosa ou intraóssea em caso de animais muito pequenos e de difícil acesso vascular (LANGSTON, 2017). O volume a ser administrado deve contemplar o volume necessário à reidratação, manutenção e perdas adicionais, caso presentes (DAVIS *et al.*, 2013).

É encorajado uma alimentação com dietas úmidas e enlatadas ou o acréscimo de água no alimento seco para manutenção da hidratação em ambiente domiciliar (IRIS, 2017b; POLZIN, 2017). Nos casos em que os animais estejam utilizando tubos de alimentação, estes se tornam uma boa opção para a administração de líquido (BARTGES, 2012).

2.3.4 Acidose Metabólica

A acidose metabólica é uma consequência da DRC, devido a retenção de ácidos, não reabsorção de bicarbonato e pela saturação do processo de amoniogenese renal (POLZIN, 2017). Como consequência ela promove o aumento do catabolismo proteico, alterações cardiovasculares, desmineralização óssea, osteodistrofia renal, progressão da azotemia e alterações do metabolismo intracelular (KOGIKA et al., 2015).

As dietas terapêuticas para DRC possuem geralmente o citrato de potássio como agente alcalinizante e restrição de proteínas, auxiliando na redução da produção de ácidos orgânicos (BARTGES, 2012).

Nos casos em que a acidose metabólica está associada a valores de pH sanguíneo inferior a 7,2, a reposição de bicarbonato de sódio endovenosa é indicada (KOGIKA et al., 2015). Nas situações onde animal estiver sob dieta terapêutica e se os níveis de bicarbonato mantiverem abaixo de 18 mEq/L,

recomenda-se a prescrição do mesmo ou de outros agentes alcalinizantes pela via oral (IRIS, 2017b).

2.3.5 Hiperfosfatemia

Distúrbios do metabolismo mineral são comorbidades comuns em pacientes com DRC, especialmente o desequilíbrio entre o fósforo, paratormônio (PTH), o fator de crescimento de fibroblastos (FGF-23) e calcitriol (ALLEN-DURANCE, 2017). A hiperfosfatemia deve ser corrigida no DRC IV, mantendo os valores após tratamento menores que 6,0mg/dL, e no cães DRC III menores que 5,0mg/dL (IRIS, 2017b).

O hiperparatireoidismo secundário renal gera a desmineralização óssea resultando em fibrose e osteodistrofia, observada principalmente nas regiões de mandíbula e maxila. Esta comorbidade está associada à diminuição da síntese de vitamina D ativa (1,25-dihidroxicocalciferol ou calcitriol) (POLZIN, 2017).

Os níveis de fósforo devem ser controlados com a prescrição de dieta terapêutica restrita de fósforo e, se tal terapia não for suficiente na manutenção do valor alvo, recomenda-se a prescrição de quelantes, administrados junto ao alimento ou logo após a refeição (FOSTER, 2016). O fósforo deve ser reavaliado em duas semanas e depois de atingido o objetivo, a cada três meses (KOGIKA et al., 2015).

Também é possível realizar a suplementação do calcitriol por via oral a partir do estágio II da DRC, esta deve ser realizada quando os níveis séricos de fósforo estiverem abaixo de 6mg/dL, uma vez que o calcitriol também colabora não apenas na absorção entérica do cálcio, mas também do fósforo (FOSTER, 2016; POLZIN, 2017). A monitoração deve ser realizada antes e após a sua suplementação, e também nas próximas 2 a 4 semanas (KOGIKA et al., 2015).

2.3.6 Hipercalemia e Hipocalemia

O potássio é um eletrólito livremente filtrado pelos glomérulos e, dependendo do status eletrolítico do paciente, este pode sofrer titulação pela

reabsorção e excreção ao longo do segmento tubular (DIBARTOLA; DeMORAIS, 2012).

2.3.6.1 Hipercalemia

A hipercalemia pode estar presente naqueles pacientes em tratamento com iECA's, em overdose pela suplementação oral de potássio ou em um cenário de injúria renal intrínseca resultante de uma diminuição da TFG (DIBARTOLA; DeMORAIS, 2012; KOGIKA; DeMORAIS 2017a; KOGIKA; DeMORAIS 2017b; LANGSTON, 2017).

2.3.6.2 Hipocalemia

A hipocalemia é comumente observada nos cães DRC nos estádios mais avançados pela excreção mais frequente do potássio na urina. As suplementações de potássio podem ser realizadas por fluidoterapia nos pacientes hospitalares descompensados, pela prescrição de dieta terapêutica (alto teor de potássio) ou pela via oral em forma de comprimidos (LANGSTON, 2017, POLZIN, 2017; QUIMBY, 2017). Recomenda-se monitorações dos valores séricos deste eletrólito para que não haja overdose e morte iminente do paciente (IRIS, 2017b; KOGIKA; DeMORAIS, 2017b).

2.3.7 Anemia

Apesar da patogênese da anemia na DRC ser multifatorial, a deficiência de produção de eritropoietina pela doença renal é um dos fatores principais (FIOCCHI *et al.*, 2017). Ademais, quanto mais avançado o estágio da DRC, mais acentuada a anemia esperada, causada pela reduzida meia-vida das hemácias devido à uremia, má absorção de proteínas e de ferro, hemólise, trombocitopatias e microhemorragias do trato gastrointestinal (QUIMBY, 2016; POLZIN, 2017; LANGSTON *et al.*, 2017).

Recomenda-se o tratamento para anemia nos cães quando os sinais clínicos relacionados à hipóxia desencadeiam o início de letargia, apatia, fraqueza e dispneia ou taquipneia (IRIS, 2017b; QUIMBY, 2016). Nos cães nos

estádios III e IV da DRC o tratamento é geralmente iniciado quando o hematócrito for inferior a 20% (IRIS, 2017b). A prescrição de agentes estimulantes eritrocitários, como eritropoietina recombinante humana ou darbopoietina, é indicada e sempre deverá estar associada a suplementação de ferro dextrano injetável e vitaminas do complexo B (CHALHOUB *et al.*, 2011b; IRIS, 2017b; FIOCCHI *et al.*, 2017; POLZIN, 2017).

A eritropoietina recombinante humana pode ser usada duas a três vezes por semana, até que o hematócrito alvo atinja sua meta terapêutica entre 2 a 4 semanas (CHALHOUB *et al.* 2011b). Porém, o tratamento com reposição hormonal exógena pode promover efeitos colaterais tais como hipertensão, hipercalemia e produção de anticorpos anti-eritropoietina, portanto, retornos periódicos são importantes para o controle da PAS, hematócrito e proteína total e potássio (FIOCCHI *et al.* 2017).

2.3.8 Manejo da hiporexia e anorexia uremica, náusea e êmese

O estado uremico participa como o principal vilão nos sinais gastroentéricos de animais com DRC, especialmente naqueles em estágio avançado, portanto seu tratamento é completamente sintomático (POLZIN, 2011). Náusea e anorexia podem estar associados à hipergastrinemia e hiperacidez gástrica, devido a falha dos rins em eliminar gastrina (BARTGES, 2012). O uso de um inibidor de bomba de prótons como omeprazol ou pantoprazol é indicado como gastroprotetor, tendo melhores resultados quando comparados ao bloqueador de H₂ como o cloridrato de ranitidina. É importante ressaltar que o tratamento concomitante com ambos pode exercer efeitos antagonistas por competição de receptor (TOLBERT *et al.*, 2011).

As toxinas urêmicas são detectadas pela zona do gatilho na região postrema do cérebro, desencadeando a náusea e a êmese (QUIMBY, 2016). Os antieméticos comumente prescritos hoje em animais com DRC em ordem de eficácia e controle do vômito baseados em evidência são: citrato de maropitant e cloridrato de ondansetrona (POLZIN, 2017). Devido a ondansetrona apresentar uma baixa biodisponibilidade pela via oral em cães (<10%) a substituição pela mirtazapina pode ser uma via alternativa no controle emético (GIORGI; YUN, 2012).

A dieta terapêutica visa principalmente valores de proteína limitados, pelo tratamento e prevenção da proteinúria, além da prevenção no acúmulo de mais compostos nitrogenados (DRU FORRESTER *et al.*, 2010). Outro recurso é o seu alto valor calórico, composto por extrato etéreo e ácidos graxos poli-insaturados, desta forma, um menor volume é necessário para atingir a necessidade calórica, promovendo também uma menor distensão gástrica e náuseas (BARTGES, 2012).

O suporte calórico adequado é crucial em animais com DRC, sendo fundamental para a eficácia do tratamento (POLZIN, 2011). A DRC é uma doença de déficit metabólico, consequente da perda da função do órgão, e altamente catabólica, uma vez que o balanço energético é negativo nestes pacientes (DRU FORRESTER *et al.*, 2010). Portanto, quanto pior o escore de condição corporal (ECC) do animal, pior seu prognóstico (QUIMBY, 2016). A prescrição de oroxígenos como ciproheptadina ou mirtazapina podem favorecer o retorno do apetite desde que estejam sob efeito de gastroproteção e controle emético prévio (POLZIN, 2017).

Naqueles onde a hiporexia ou anorexia forem refratárias, mesmo com a prescrição por oroxígenos, deve ser considerada a implantação de tubos por esofagostomia ou sondas nasogástricas para uma melhor estabilidade nutricional, medicação e qualidade de vida (DRU FORRESTER *et al.*, 2010; BARTGES, 2012; POLZIN, 2017).

2.4 Hemodiálise intermitente

A hemodiálise intermitente (HDI) é uma modalidade de TSR definida por sessões curtas e eficientes de terapia dialítica, contribuindo assim na remoção de toxinas endógenas e exógenas pela corrente sanguínea do paciente (BLOOM; LABATO, 2011).

Em medicina veterinária, a HDI foi estudada, prescrita e praticada há mais de 100 anos (COWGILL; FRANCEY, 2012). Contudo, foi nos últimos 28 anos que esta modalidade terapêutica vem demonstrando um progresso científico e tecnológico no tratamento e controle das nefropatias de pequenos animais (FISCHER *et al.*, 2004).

Os princípios determinantes das TSR são a difusão, convecção, adsorção e ultrafiltração (COWGILL, 2011). Toda via, a HDI utiliza a difusão como protagonista durante o tratamento clínico do paciente (ANCIERNO; LABATO, 2017). Desta forma, as trocas ocorrem entre os solutos oriundos da corrente sanguínea e da solução dialisante ou *dialisato*, por meio de uma membrana semipermeável, em um circuito extracorpóreo (FISCHER et al., 2004). A eficácia desta troca dependerá principalmente das características destas substâncias ou toxinas como: tamanho, volume de distribuição e ligação proteica (HIMMELFARB; IKIZLER, 2010).

2.4.1 Indicações

A HDI é amplamente prescrita nos cenários clínicos de injúria renal aguda (IRA), intoxicações, em casos de sobrecarga de volume, insuficiência cardíaca congestiva, anormalidades eletrolíticas e também na DRC (COWGILL; GUILLAUMIN, 2013; ANCIERNO; LABATO, 2017). A HDI é indicada em animais que apresentem sinais de severa uremia (ureia sérica acima de 214 mg/dL e creatinina sérica acima de 10mg/dL), refratária ao tratamento clínico (LANGSTON, 2002).

A HDI é comumente aplicada no manejo e controle da DRC na medicina, principalmente em pacientes que aguardam a possibilidade de um transplante renal (HIMMELFARB; IKIZLER, 2010). Em medicina veterinária, apesar de menos comum, a HDI pode ser prescrita naqueles com DRC, especialmente nos momentos de crise urêmica, hipercalemia, sobrecarga de volume e estabilização prévia antes de transplante (BLOOM; LABATO, 2011; COWGILL; FRANCEY, 2012).

2.4.2. O tratamento dialítico

Para cada sessão de hemodiálise, o status fisiológico do paciente deve ser avaliado previamente, para que a prescrição dialítica possa ser alinhada às metas daquela sessão (HIMMELFARB; IKIZLER, 2010). As sessões de HDI, diferente da hemodiálise contínua, podem durar entre 1 a 6 horas (COWGILL, 2011). No entanto, este tempo também dependerá de variáveis como: o estado

de uremia clínica, a característica do hemodializador, a taxa do fluxo sanguíneo e a frequência e extensão das sessões subsequentes (BLOOM; LABATO, 2011).

A escolha do hemodializador adequado baseia-se em seu volume de preenchimento sanguíneo (*primer*), por sua biocompatibilidade e área de troca (COWGILL; FRANCEY, 2012). O dialisato é uma solução cristalóide poli-ionica isosmótica formulada pela máquina de hemodiálise e liberado na direção oposta do compartimento do hemodializador (YEUN *et al.*, 2016). Este fluxo de contra-corrente otimiza o gradiente de concentração para a remoção das toxinas urêmicas e o equilíbrio dos solutos do sangue, reduzindo assim os possíveis distúrbios fisiológicos e metabólicos durante a sessão (COWGILL; GUILLAUMIN, 2013).

Apesar da HDI apresentar indicação na DRC, sua adequação ainda requer uma definição futura em literatura, no entanto, recomenda-se que sua prescrição apresente eficácia terapêutica a cada dois ou três dias naqueles com o perfil da doença crônica (BLOOM; LABATO, 2011; COWGILL; FRANCEY, 2012). Para tal eficácia, é importante ressaltar que estes pacientes apresentam uma TFG comprometida e lesões glomerulotubulares irreversíveis (POLZIN, 2017).

Desta forma, a dose e eficácia do tratamento dialítico podem ser expressos de inúmeras maneiras, com diferentes graus de complexidade e utilidade (YEUN *et al.*, 2016). Os valores das concentrações bioquímicas séricas do paciente nos momentos pré e pós diálise como: ureia, creatinina, fósforo, bicarbonato e demais eletrólitos, representam as expressões mais simples de análise de eficácia sobre o efeito dialítico (COWGILL, 2011).

Os valores pré e pós diálise de ureia e creatinina podem ser expressos como valores de URR e da taxa de redução da creatinina (CRR), os quais são comumente empregados na avaliação da eficácia e intensidade do tratamento dialítico (COWGILL; FRANCEY, 2012). Portanto, uma maneira de iniciar uma prescrição de diálise é determinar uma URR desejada, determinar o volume de sangue por quilograma de peso corpóreo que a máquina deve processar para alcançar a URR desejada e determinar o tempo desejado da sessão, que geralmente é de 1,5 a 2 horas para a primeira sessão, 3 horas para a segunda

sessão e 4 horas (gatos) a 5 horas (cães) para a terceira ou quarta sessão (BLOOM; LABATO, 2011).

Terapias extracorpóreas demandam uma eficiente taxa de fluxo sanguíneo, portanto, um acesso vascular apropriado é necessário (ANCIERNO; LABATO, 2017). Em medicina veterinária, também se aplica a utilização de cateteres temporários ou permanentes (BLOOM; LABATO, 2011). O cateter venoso central de duplo lúmen é o cateter de escolha predominante como método de acesso vascular nas terapias extracorpóreas (CHALHOUB et al., 2011a).

O local comumente de escolha para o acesso vascular é a venopunção da veia jugular externa do paciente (COWGILL; FRANCEY, 2012). O acesso pode ser guiado por ultrassonografia, fluoroscopia ou com fio guia e deve ser previamente tricotomizado e higienizado de maneira asséptica (ANCIERNO; LABATO, 2017). Sedação leve e bloqueio local é recomendado na prevenção de quaisquer possíveis complicações, pacientes comatosos não requerem sedação (BLOOM; LABATO, 2011).

Por ser uma terapia extracorpórea, a HDI requer uma profilaxia para que não haja a formação de coágulos ou trombos. Desta forma, o emprego de fármacos anticoagulantes é preconizado (HIMMELFARB; IKIZLER, 2010). A formação de coágulos durante a terapia pode reduzir o *clearance* do soluto devido a diminuição da área de superfície do hemodializador, contribuir no exarcebamento da anemia (geralmente já presente nos cães nos estádios avançados da DRC) e possibilitar a formação de trombocitopatias e acidentes vasculares, caso o coágulo não seja retido pelos filtros de segurança e retorne para o paciente (YEUN et al., 2016; LANGSTON et al., 2017).

Dentre os fármacos anticoagulantes, existem dois utilizados na medicina veterinária, a heparina sódica e o citrato (ANCIERNO; LABATO, 2017). A heparina sódica é comumente utilizada nas sessões de HDI por seu baixo custo e por apresentar sua meia vida biológica relativamente curta, este fármaco pode ser utilizado em forma de *bolus* ou em infusão contínua por bomba de seringa (COWGILL; FRANCEY, 2012).

Diferente do citrato, que apresenta propriedades quelantes com o cálcio do paciente e predispor uma hipocalcemia, a heparina não requer monitoração seriada do cálcio ionizado por não apresentar propriedades quelantes com

quaisquer eletrólitos ou outras proteínas (ROSS, 2011). No entanto, independente do fármaco utilizado, recomenda-se a monitoração contínua do perfil de coagulação do paciente com um aparelho denominado tempo de coagulação ativado (TCA) (POEPPEL *et al.*, 2011).

2.4.3 Complicações

Por ser uma terapia extracorpórea, a HDI pode apresentar complicações referentes à anticoagulação inapropriada, hipotensão, sinais neurológicos, problemas respiratórios e hematológicos além de complicações gastroentéricas e infecções no acesso vascular (BLOOM; LABATO, 2011). Cães em HDI podem aumentar sua sobrevida em pelo menos 1,5 anos, no entanto se houver complicações derivadas do acesso vascular e anemia essa sobrevida pode diminuir em cerca de 6 meses (COWGILL; FRANCEY, 2012).

Uma dosagem errônea de anticoagulantes pode tanto induzir ou exacerbar uma hemorragia ativa no paciente, pode propiciar a formação de coágulos ao longo do circuito e comprometer o *clearance* da troca entre solutos no hemodializador e também predispor ao desenvolvimento de acidentes vasculares, como tromboembolismos (ROSS, 2011; YEUN *et al.*, 2016).

A trombocitopenia é um achado comum em pacientes que fazem uso da HDI (COWGILL; FRANCEY, 2012). Ela pode ser resultante da ativação da cascata da coagulação pelo contato das plaquetas com a membrana dialítica ou da formação de coágulos ao longo do circuito extracorpóreo e também pode estar associadas com a trombocitopenia urêmica (LANGSTON *et al.*, 2017).

Sinais do trato respiratório também podem ocorrer durante as sessões de HDI, estes podem se originar por: hemorragias pulmonares, efusões pleurais, pneumonias urêmicas, hipoxemia oriunda da anemia, edema pulmonar, hipoventilação e tromboembolismo pulmonar (ELLIOT, 2000; COWGILL; FRANCEY, 2012).

Anemia na HDI está correlacionada principalmente pela devolução incompleta ou insuficiente do sangue ao paciente no término da sessão, pelas excessivas coletas de amostras sanguíneas seriadas, pela hemólise ou hemorragias oriundas de dosagens incorretas de heparina (BLOOM e LABATO, 2011). Recomenda-se o uso de agentes estimulantes de eritropoiese

como a Eritropoietina recombinante ou Darbopoietina, especialmente nos pacientes crônicos, além de colheitas sanguíneas mais conservadoras (LANGSTON *et al.*, 2017).

Hipotensão é outro fator complicante, apesar de ser um distúrbio multifatorial, em medicina veterinária esta complicação está associada principalmente a um volume sanguíneo circulante acima do limite superior presente na circulação extracorpórea (ANCIERNO; LABATO, 2017). Esta também pode estar correlacionada com perdas sanguíneas ou quando houver um volume de ultrafiltração excedente (BLOOM; LABATO, 2011). Portanto, recomenda-se o emprego de linhas e filtros pediátricos ou neonatais e se necessário *priming* com sangue de um doador compatível ou colóides, especialmente em cães leves e felinos (COWGILL; FRANCEY, 2012).

A síndrome do desequilíbrio da diálise (SDD) é a complicação mais preocupante no tratamento de animais azotêmicos pela HDI (ANCIERNO; LABATO, 2017). Sua etiologia apesar de ser multifatorial, está intimamente correlacionada na rápida redução dos níveis de soluto em um tempo relativamente curto (YEUN *et al.*, 2016).

Esta síndrome ocorre devido a formação de um alto gradiente de concentração da ureia entre o plasma sanguíneo e o líquido cefalorraquidiano (LCR) (ZEPEDA-OROZCO; QUIGLEY, 2012). Durante o tratamento dialítico, este gradiente está exacerbado pela intensa uremia devido a uma redução na atividade do transporte da ureia combinada a uma expressão aumentada de aquaporinas no cérebro (COWGILL; FRANCEY, 2012).

Assim, a resultante do atraso na saída de ureia e no aumento da absorção de água pelas aquaporinas, aumentam o influxo de água para dentro das células cerebrais durante a diálise e ocasiona o edema cerebral (SAHANI *et al.*, 2001). Sendo necessária a determinação do URR desejado para a sessão/hora com intuito de reduzir esses possíveis efeitos (BLOOM; LABATO, 2011). Além disso, a provisão de bicarbonato pelo dialisato pode promover uma acidose paradoxal no LCR, através da difusão de dióxido de carbono pela barreira hematoencefálica, comprometendo ainda mais a capacidade do cérebro para regular o transporte de soluto e água (YEUN *et al.*, 2016).

Complicações gastrointestinais, tais como náuseas, vômitos e inapetência são comuns em animais uremicos e também podem ser

consequentes da complicação de uma hipotensão induzida pela diálise, SDD, contaminantes presentes no dialisato e reações de transfusão sanguínea por incompatibilidade (ELLIOT, 2000; BLOOM; LABATO, 2011).

Na medicina as infecções do acesso vascular são uma das maiores complicações associadas ao uso do cateter de diálise e em veterinária esta ocorrência também é relatada, especialmente nos pacientes crônicos (COWGILL, 2008; YEUN *et al.*, 2016). As infecções podem ser reduzidas por meio de uso técnicas assépticas durante sua implantação e uso do cateter, da frequente monitoração do local de implante, pela higienização e a realização de curativos e da prescrição de antimicrobianos mediante de cultura e antibiograma prévio (ALLON, 2009; CHALHOUB *et al.*, 2011a).

3. OBJETIVO

3.1 Objetivos gerais

Os objetivos gerais deste respectivo estudo consistiram em avaliar o efeito da hemodiálise intermitente, instituída em cães DRC estágio III e IV, em comparação aos animais com DRC estágio III e IV manejados apenas com tratamento clínico, sem diálise, visando proporcionar uma melhor qualidade de vida.

3.2 Objetivos específicos

Avaliar o perfil hematológico dos cães com DRC.

Avaliar o perfil bioquímico sérico dos cães com DRC.

Avaliar os parâmetros clínicos dos cães com DRC.

Avaliar a eficácia da redução da concentração de ureia sérica dos cães DRC nos grupos submetidos a hemodiálise intermitente.

Avaliar as intercorrências intradiálíticas dos cães DRC dos grupos submetido a hemodiálise intermitente.

CAPÍTULO II
ARTIGOS CIENTÍFICOS

Intermittent hemodialysis in dogs with chronic kidney disease stage III

Alessandra Melchert¹ Silvano Salgueiro Gerales¹ André Nanny Le Sueur Vieira¹
Regina Kiomi Takahira¹ Paulo Roberto Rodrigues Ramos² Pasqual Barretti³
Carlos Roberto Padovani² Paula Bilbao Sant'Ana¹ José Francisco Antunes Ribeiro¹
Priscylla Tatiana Chalfun Guimarães-Okamoto^{1*}

¹Departamento de Clínica Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ), Universidade Estadual Paulista (UNESP), 18618-681, Botucatu, SP, Brasil. E-mail: tatiana@fmvz.unesp.br. *Corresponding author.

²Departamento de Física, Biofísica e Bioestatística, Instituto de Biociências (IBB), Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brasil.

³Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina (FMB), Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brasil.

ABSTRACT: *Intermittent hemodialysis (IHD) is a form of renal replacement that is used in veterinary medicine for cases involving drug removal, electrolyte imbalance, acute kidney injury, and chronic kidney disease (CKD). The aim of the present study was to verify the efficacy of IHD in dogs with CKD staged at grade III and to evaluate the effect of IHD on quality of life. Twelve dogs with CKD at stage III met the inclusion criteria and were divided equally into two groups. The control group (n=6) received only clinical treatment and intravenous fluid therapy, and the hemodialysis group (n=6) received clinical and IHD treatments. Blood samples were collected before and after treatments in both groups. We evaluated complications and clinical parameters of IHD every 30 minutes. Hemodialysis decreased serum urea, creatinine, and phosphorus. Despite the evident removal of nitrogen compounds, dialysis treatment did not increase survival time in these patients. The results of this study do not support the early use of dialysis in dogs with chronic kidney disease stage III.*

Key words: dialysis, CKD, kidney, nephrology, dog.

Hemodiálise intermitente em cães com doença renal crônica III

RESUMO: *A Hemodiálise Intermitente (HDI) é uma modalidade de substituição renal, utilizada na veterinária nos casos de remoção de drogas, distúrbios hidroeletrólítico, lesão renal aguda e doença renal crônica (DRC). O objetivo do presente estudo foi estudar o efeito da hemodiálise intermitente em cães com DRC estadeados no grau III, visando avaliar a qualidade de vida. Foram selecionados 12 cães com DRC no estágio III pelos critérios de inclusão, após foram divididos em Grupo Controle (n=6), onde foi preconizado apenas tratamento clínico e fluidoterapia, e Grupo hemodiálise (n=6), que além do tratamento clínico, utilizou-se a hemodiálise intermitente. A colheita de sangue para avaliação laboratorial foi realizada antes e após a fluidoterapia de ambos os grupos. Foram avaliados as intercorrências e os parâmetros clínicos durante a HDI a cada 30 minutos. A instituição do tratamento dialítico promoveu uma eficaz diminuição das concentrações séricas de ureia, creatinina e fósforo de modo mais precoce. Apesar da evidente remoção dos compostos nitrogenados, o tratamento dialítico não aumentou a sobrevivência destes pacientes, não justificando o emprego desta técnica de forma precoce em cães com doença renal crônica no estágio III.*

Palavras-chave: diálise, DRC, rim, nefrologia, cão.

INTRODUCTION

Chronic kidney disease (CKD) is a commonly diagnosed disease in small animal practice. It is a progressive disease that causes functional alterations in the renal parenchyma, which may ultimately progress to renal failure (POLZIN, 2011). CKD can be diagnosed through history, clinical findings, laboratory tests, imaging and by kidney biopsy (POLZIN, 2013; WAKI et al., 2015). CKD can affect all ages; it may occur as an acquired disease in elderly patients or as a congenital or heritable form in juvenile animals (BARTAGES, 2012). Dogs with CKD in

stage III present moderate azotemia with serum creatinine of 2.1-5.0mg dl⁻¹, and its clinical manifestations at this stage are more pronounced, requiring close monitoring and patient care (POLZIN, 2013).

Intermittent hemodialysis (IHD) is an extracorporeal renal replacement therapy that involves relatively short hemodialysis sessions (BLOOM & LABATO, 2011). IHD treatment for humans with CKD is intended to reduce azotemia, correct fluid and electrolyte imbalances, and give support to CKD patients in stage V before kidney transplantation. The IHD treatment for dogs may be indicated for drug and

toxin removal, electrolyte imbalances, acute renal failure (ARF), and acute exacerbation of CKD (COWGILL, 2011). The prognosis and therapy time differ for each patient depending on the underlying cause of disease, degree of renal injury, and presence of comorbidities (FISCHER et al., 2004). IHD has been used in veterinary medicine for 40 years, showing scientific evidence that it can be a safe and effective technique when performed correctly (COWGILL & GUILLAUMIN, 2013).

The aim of this study was to evaluate the effect of intermittent hemodialysis in dogs with CKD stage III and to compare the results with a control group of dogs in the same stage receiving intravenous fluid therapy prescription as main treatment.

MATERIALS AND METHODS

The study included 12 dogs with CKD stage III randomly assigned to two groups. Dogs were of both sexes, and the mean weight and age of the control group (CG) and hemodialysis group (HDG) were 19.53 ± 8.12 kg and 10.00 ± 4.14 years and 16.59 ± 5.42 kg and 8.83 ± 2.71 years, respectively. The CG ($n=6$) and the HDG ($n=6$) received clinical treatment and HDG also underwent two IHD sessions per week.

The first IHD session lasted for 1 hour, and subsequent sessions lasted for 120 minutes. Despite the advanced stage of CKD associated with the progressive loss of serum albumin and lower hematocrit levels, the dialysis time was reduced to 120 minutes, respecting the treatment intensity prescription of URR (COWGILL, 2011). Both treatments (hemodialysis and fluid therapy) were performed twice a week for 60 days.

Per the inclusion criteria, the dogs were evaluated for 60 days, including laboratory analysis of serum urea, creatinine, systolic blood pressure (SBP), and urinary protein-creatinine ratio (UP/C). When CKD was confirmed, staging was done according to the methodology of the International Renal Interest Society (IRIS) (IRIS, 2015). During randomized selection, the exclusion criteria were acute kidney injury on CKD, hypovolemia, coagulation disorders, laboratorial signs of infection, pancreatitis, heart failure, nephrolithiasis, and neoplasia.

The clinical treatment for both groups consisted of intravenous fluid therapy with an isotonic polyionic solution twice a week. HDG received fluid therapy treatment due to the dialytic principles of convection and minimal ultrafiltration (COWGILL & FRANCEY, 2012). Dehydration was corrected according to the basic principles of fluid therapy (DIBARTOLA & BATEMAN, 2012). Nausea and vomiting were controlled with the administration

of a proton pump blocker and antiemetic drugs. Human recombinant erythropoietin was prescribed to correct anemia when hematocrit was $\leq 15\%$, always combined with ferrous sulfate supplementation. Antihypertensive treatment was prescribed with an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) as monotherapy or combined with a calcium channel blocker (CCB) when needed. Also, aluminum hydroxide to control phosphorus levels along with a prescription kidney diet was prescribed to all patients.

Dogs subjected to hemodialysis were catheterized with a double-lumen catheter in the right or left external jugular. The HDI was performed with a 4008S Fresenius Hemodialysis System, and the hemodialyzer had a surface area of 0.8m^2 and was primed with 52ml (Hemoflow F4, Fresenius Medical Care). IHD aimed to reach values of predialysis serum urea of 150mg dL^{-1} (BUN, 70mg dL^{-1}) and postdialysis serum urea of 21.4mg dL^{-1} (BUN, 10mg dL^{-1}), according to the report of COWGILL & FRANCEY (2012).

Blood samples were collected from both groups, and they received clinical, laboratorial, and physical evaluations. For both groups, two blood samples were collected on the treatment day: one sample was collected before the clinical treatment or hemodialysis (PRE), and the other sample (POST) was collected immediately after the end of fluid therapy in the control group and 60 minutes after the end of treatment for IHD, avoiding recirculation withdrawn. Serum urea, creatinine, albumin, calcium, phosphorus, sodium, and potassium were also assessed. Dogs were evaluated on Day 1 and at the following treatment sessions: Day 5, Day 8, Day 12, and Day 15.

Data were analyzed statistically, considering various situations. Comparisons between POST exam tests for the two groups and values obtained from PRE and POST exams for each group at each selected treatment session were compared using the Kolmogorov-Smirnov test. Clinical data such as hypertension, incidence of vomiting, and appetite were analyzed and compared using descriptive methods and occurrence percentages. A 5% level of significance was applied (JOHNSON & WICHERN, 2001). Survival curves were computed to determine the percentage of surviving animals during the observation period. The Gehan-Breslow-Wilcoxon test was used to compare survival rates between the CG and HDG groups. Statistical analyses were performed using GraphPad Prism 6.0.

RESULTS AND DISCUSSION

Generally, prescriptions of IHD for dogs with CKD aims to promote a better quality of life than

to reduce the acute uremia signs most seen and reported in the acute phase (COWGILL & FRANCEY, 2012). In the present study, although IHD was more efficient at removing nitrogenous end products from the blood, the subsequent morbidities that present along with CKD may have implications for the survival of the patient. The higher the stage, the more difficult it is to control morbidities along with CKD. Further studies are needed due to the short period of analysis, number of patients, and a better dialysis time adequacy.

Hypertension in patients with CKD may be related to defective sodium excretion in the kidney, increased production of vasoconstrictors such as angiotensin II, decreased vasodilators such as prostaglandins, and changes in endothelial function with impaired nitric oxide synthesis (COWGILL & FRANCEY, 2012).

Hypertension was observed in 33.33% of the CG and 66.6% of the HDG at the start of the study. There was a slight reduction in the percentage of hypertensive patients throughout the study in both groups due to antihypertensive treatment with ACEI and CCB. In contrast, hypotension is the most serious complication that can occur near to the end of the hemodialysis session due to loss of the blood volume

at the beginning of extracorporeal circulation or due to cytokines and other inflammatory mediators from the interaction of blood with the dialysis membrane (KOMENO et al., 2004). In two hemodialysis sessions, only one dog (8%) had hypotension (80mmHg).

Multiple factors contribute to anemia in dogs receiving hemodialysis (LANGSTON et al., 2017). Hematological evaluation of the red blood cells (RBC), hematocrit (Ht), and hemoglobin (Hb) in CG dogs showed reduced values in the POST samples from Days 1 to 8 and Day 15, but only the Ht and Hb values from Day 8 were statistically significant (Table 1).

In HDG, RBC, Ht, and Hb were lower in POST samples from all tested days despite blood loss that occurred due to the extracorporeal procedure, but only the reduction in Ht values from Days 1, 8, and 12 was statistically significant (Table 1). Comparisons of these variables did not reveal differences between groups (Table 2). There were sharp declines in RBC, Ht, and Hb values during the HDG; although, these differences were not statistically significant.

Anemia is a common complication in CKD due to deficiencies of erythropoietin and iron (FALCO et al., 2013). In HDG, blood loss during dialysis reduces

Table 1 - Clinical values (average \pm standard deviation) of red blood cell (RBC) count ($\times 10^6 \mu\text{L}^{-1}$), hematocrit (%), hemoglobin, and total platelet count ($\times 10^3 \text{mm}^{-3}$) of animals in the control group (CG) and the hemodialysis group (HDG) before (PRE) and after (POST) treatment (Day 1 to Day 15).

-----Clinical values-----					
Parameters	Day1	Day 5	Day 8	Day 12	Day 15
-----RBCs-----					
CG Pre	4.62 \pm 1.31 ^a	4.42 \pm 1.27 ^a	4.23 \pm 1.49 ^a	4.19 \pm 1.42 ^a	4.51 \pm 1.80 ^a
CG Post	4.27 \pm 1.59 ^a	4.20 \pm 0.59 ^a	3.95 \pm 1.77 ^a	4.29 \pm 1.34 ^a	4.30 \pm 2.04 ^a
HDG Pre	5.89 \pm 3.86 ^a	3.67 \pm 1.08 ^a	3.83 \pm 0.78 ^a	3.65 \pm 0.97 ^a	2.76 \pm 0.35 ^a
HDG Post	3.72 \pm 1.35 ^a	3.44 \pm 1.09 ^a	3.45 \pm 1.01 ^a	3.21 \pm 0.92 ^a	2.47 \pm 0.61 ^a
-----Hematocrit-----					
CG Pre	32.16 \pm 7.96 ^a	30.50 \pm 7.23 ^a	28.66 \pm 10.28 ^{a*}	29.50 \pm 9.31 ^a	31.00 \pm 11.59 ^a
CG Post	29.60 \pm 10.59 ^a	27.66 \pm 7.42 ^a	27.20 \pm 12.02 ^b	30.40 \pm 8.62 ^a	30.00 \pm 12.98 ^a
HDG Pre	28.83 \pm 10.81 ^{a*}	25.50 \pm 8.26 ^a	27.20 \pm 6.01 ^{a*}	24.80 \pm 2.95 ^{a*}	18.66 \pm 2.88 ^a
HDG Post	25.33 \pm 8.98 ^b	23.83 \pm 8.99 ^a	23.20 \pm 6.94 ^b	22.20 \pm 2.74 ^b	16.66 \pm 3.78 ^a
-----Hemoglobin-----					
CG Pre	11.10 \pm 3.58 ^{a*}	10.53 \pm 2.86 ^a	10.15 \pm 3.79 ^{a*}	9.95 \pm 3.43 ^a	10.68 \pm 4.37 ^a
CG Post	10.18 \pm 4.05 ^b	10.01 \pm 3.55 ^a	9.64 \pm 4.27 ^b	10.66 \pm 3.40 ^a	10.38 \pm 4.90 ^a
HDG Pre	9.81 \pm 3.89 ^{a*}	8.75 \pm 3.00 ^a	9.12 \pm 1.90 ^a	8.36 \pm 2.20 ^a	6.26 \pm 0.89 ^a
HDG Post	8.76 \pm 3.39 ^b	8.15 \pm 2.79 ^a	7.90 \pm 2.64 ^b	7.54 \pm 2.12 ^a	5.66 \pm 1.50 ^a
-----Platelets-----					
CG Pre	238333 \pm 95511 ^a	266167 \pm 120617 ^a	291667 \pm 124596 ^a	289304 \pm 140550 ^a	267485 \pm 165246 ^a
CG Post	212600 \pm 73819 ^a	255167 \pm 92500 ^a	270250 \pm 117236 ^a	299500 \pm 161544 ^a	269000 \pm 195095 ^a
HDG Pre	210833 \pm 64502 ^a	195163 \pm 32425 ^{a*}	177160 \pm 92706 ^a	254500 \pm 107730 ^a	241667 \pm 148514 ^a
HDG Post	145358 \pm 33102 ^a	140150 \pm 59512 ^b	131120 \pm 71682 ^a	227795 \pm 157929 ^a	185808 \pm 119675 ^a

Different letters represent statistically significant differences over time in the same treatment; * $P < 0.05$ x Post; ** $P < 0.01$ x Post.

Table 2 - Clinical values (average \pm standard deviation) of red blood cell (RBC) count ($\times 10^6 \mu\text{L}^{-1}$), hematocrit (%), hemoglobin, total platelet count ($\times 10^3 \text{mm}^{-3}$), total leukocyte count ($\times 10^3 \text{mm}^{-3}$), serum urea (mg dL⁻¹), creatinine (mg dL⁻¹), albumin (g dL⁻¹), phosphorus (mg dL⁻¹), ionic calcium (mmol L⁻¹) and potassium (mEq L⁻¹) of animals in the control group (CG) after clinical treatment with intravenous fluid therapy (Post-C) and animals in the hemodialysis group (HDG) after HD sessions (Post-HD) from Day 1 to Day 15.

Groups	RBC's	Ht	Hb	Platelets	Urea	sCr	sAlb	P	iCa ⁺²	K ⁺	
Day 1	Post-C	4.27 \pm 1.59 ^a	29.60 \pm 10.59 ^a	10.18 \pm 4.05 ^a	212600 \pm 73819 ^a	174.43 \pm 56.96 ^a	4.04 \pm 0.78 ^{a*}	2.31 \pm 0.24 ^a	6.86 \pm 2.38 ^a	0.764 \pm 0.092 ^a	4.06 \pm 0.59 ^a
	Post-HD	3.72 \pm 1.35 ^a	25.33 \pm 8.98 ^a	8.76 \pm 3.39 ^a	145358 \pm 33102 ^a	181.90 \pm 111.97 ^a	2.94 \pm 0.50 ^b	2.15 \pm 0.27 ^a	11.62 \pm 11.45 ^a	0.735 \pm 0.155 ^a	3.46 \pm 0.32 ^a
Day 2	Post-C	4.20 \pm 1.45 ^a	27.66 \pm 7.42 ^a	10.01 \pm 3.55 ^a	255167 \pm 92500 ^{a*}	167.25 \pm 54.33 ^a	4.17 \pm 1.06 ^{c**}	2.41 \pm 0.25 ^a	7.06 \pm 1.38 ^a	0.716 \pm 0.104 ^a	4.10 \pm 0.67 ^{a*}
	Post-HD	3.44 \pm 1.10 ^a	23.83 \pm 8.99 ^a	8.15 \pm 2.79 ^a	140150 \pm 59512 ^b	111.17 \pm 70.40 ^a	2.39 \pm 0.83 ^d	2.13 \pm 0.28 ^a	5.57 \pm 2.56 ^a	0.843 \pm 0.170 ^a	3.21 \pm 0.49 ^b
Day 3	Post-C	3.95 \pm 1.78 ^a	27.20 \pm 12.03 ^a	9.64 \pm 4.27 ^a	270250 \pm 117236 ^a	160.23 \pm 32.96 ^{a*}	3.94 \pm 1.07 ^{a*}	2.50 \pm 0.31 ^{a*}	7.26 \pm 2.03 ^a	0.641 \pm 0.129 ^{a*}	3.83 \pm 0.38 ^a
	Post-HD	3.45 \pm 1.01 ^a	23.20 \pm 6.94 ^a	7.90 \pm 2.64 ^a	131120 \pm 71682 ^a	100.02 \pm 31.21 ^b	2.46 \pm 0.87 ^b	2.02 \pm 0.32 ^b	5.98 \pm 1.36 ^a	0.844 \pm 0.123 ^b	3.60 \pm 0.58 ^a
Day 4	Post-C	4.29 \pm 1.35 ^a	30.40 \pm 8.62 ^a	10.66 \pm 3.40 ^a	299500 \pm 161544 ^a	157.93 \pm 33.85 ^{a*}	4.39 \pm 0.94 ^{a*}	2.46 \pm 0.34 ^a	7.26 \pm 2.32 ^a	0.830 \pm 0.121 ^a	4.03 \pm 0.28 ^a
	Post-HD	3.21 \pm 0.93 ^a	22.20 \pm 6.14 ^a	7.54 \pm 2.12 ^a	227795 \pm 157929 ^a	100.20 \pm 26.25 ^b	2.84 \pm 0.89 ^b	2.12 \pm 0.21 ^a	7.20 \pm 2.45 ^a	0.820 \pm 0.193 ^a	3.82 \pm 0.84 ^a
Day 5	Post-C	4.30 \pm 2.04 ^a	30.00 \pm 12.98 ^a	10.38 \pm 4.89 ^a	269000 \pm 195095 ^a	168.90 \pm 27.96 ^a	4.14 \pm 1.68 ^a	2.62 \pm 0.64 ^a	7.44 \pm 2.01 ^a	0.752 \pm 0.157 ^a	3.88 \pm 0.62 ^a
	Post-HD	2.47 \pm 0.61 ^a	16.66 \pm 3.78 ^a	5.66 \pm 1.50 ^a	185808 \pm 119675 ^a	110.67 \pm 75.95 ^a	2.56 \pm 0.98 ^a	2.03 \pm 0.25 ^a	7.23 \pm 1.29 ^a	0.843 \pm 0.085 ^a	3.63 \pm 0.97 ^a

RBC's – Red blood cells; Ht – Hematocrit; Hb – Hemoglobin; sCr – Serum creatinine; sAlb – Serum albumin; P – Phosphorus; iCa⁺² – Ionized calcium; K⁺ – Potassium. Different letters represent statistically significant differences over time in the same treatment; * $P < 0.05$ x Post; ** $P < 0.01$ x Post.

the number of red blood cells and thus, hematocrit. Dogs submitted to IHD may develop anemia due to the dialyzer type, excessive negative access pressure, repeated blood sampling, and circuit clotting. Furthermore, prolonged anticoagulation can induce or exacerbate bleeding; hemolysis can also occur due to contaminants in the water supply, hypotonic or overheated dialysate, and extracorporeal circuit tubing problems (LANGSTON et al., 2017). In contrast, although there was a small reduction of RBC in CG dogs at the end of fluid therapy treatment, it was not statistically significant, demonstrating that fluid therapy does not increase anemia in patients with CKD.

The incidence of thrombocytopenia is commonly reported at the end of the hemodialysis sessions. Platelet count in HDG was significantly lower in POST samples compared with the PRE values at Day

5 (Table 1). Thrombocytopenia is a common adverse reaction observed in patients receiving heparin therapy, which results from blood contact with the dialysis membrane (ROSS, 2011). Comparisons between groups revealed slightly lower platelet count values in HDG than in CG, with a statistically significant reduction observed in HDG on Day 2 (Table 2). As cited above, clotting in the extracorporeal circuit and dialyzer can reduce the number of platelets; likewise, uremic thrombocytopenia may also contribute to platelet loss (LANGSTON et al., 2017).

In CG, serum urea was significantly reduced in the POST sample compared with that in the PRE sample on Days 12 and 15. Urea and serum creatinine values were reduced in POST samples at other times, but the differences in serum creatinine were not statistically significant (Table 3). This is a

Table 3 - Clinical values (average \pm standard deviation) of serum urea (mg dL⁻¹), creatinine (mg dL⁻¹), albumin (g dL⁻¹), phosphorus (mg dL⁻¹), ionic calcium (mmol L⁻¹), and potassium (mEq L⁻¹) of animals in the control group (CG) and the hemodialysis group (HDG) before (Pre) and after (Post) treatment (Day 1 to Day 15).

-----Clinical values-----											
Parameters	-----Day 1-----		-----Day 5-----		-----Day 8-----		-----Day 12-----		-----Day 15-----		
	CG (n = 6)	HDG (n = 6)	CG (n = 6)	HDG (n = 6)	CG (n = 6)	HDG (n = 5)	CG (n = 6)	HDG (n = 5)	CG (n = 5)	HDG (n=3)	
Urea	Pre	188.03 \pm 76.74 ^a	276.30 \pm 140.98 ^{c**}	179.10 \pm 65.22 ^a	231.25 \pm 140.50 ^{a*}	163.58 \pm 29.58 ^a	255.38 \pm 71.30 ^{a*}	168.65 \pm 34.79 ^{c**}	187.50 \pm 34.63 ^{a*}	182.72 \pm 28.11 ^{a*}	210.67 \pm 35.0 ^a
	Post	174.43 \pm 56.96 ^a	181.90 \pm 111.97 ^d	167.25 \pm 54.33 ^a	111.17 \pm 70.40 ^b	160.23 \pm 32.96 ^a	100.02 \pm 31.21 ^b	157.93 \pm 33.85 ^d	100.20 \pm 26.25 ^b	168.90 \pm 27.96 ^b	110.67 \pm 75.9 ^a
sCr	Pre	4.35 \pm 0.55 ^a	4.38 \pm 0.42 ^{c**}	4.14 \pm 0.59 ^a	5.02 \pm 0.72 ^{c**}	4.14 \pm 1.00 ^a	5.36 \pm 1.63 ^{a*}	4.44 \pm 0.67 ^a	4.89 \pm 0.89 ^{c**}	4.18 \pm 1.28 ^a	5.44 \pm 0.90 ^a
	Post	4.04 \pm 0.78 ^a	2.94 \pm 0.50 ^d	4.17 \pm 1.06 ^a	2.39 \pm 0.83 ^d	3.94 \pm 1.07 ^a	2.46 \pm 0.87 ^b	4.39 \pm 0.95 ^a	2.84 \pm 0.89 ^d	4.14 \pm 1.68 ^a	2.56 \pm 0.98 ^a
sAlb.	Pre	2.53 \pm 0.25 ^{a**}	2.35 \pm 0.40 ^a	2.48 \pm 0.26 ^a	2.38 \pm 0.32 ^{a*}	2.56 \pm 0.38 ^a	2.38 \pm 0.41 ^{c**}	2.60 \pm 0.34 ^{a*}	2.32 \pm 0.43 ^a	2.82 \pm 0.59 ^a	2.26 \pm 0.30 ^a
	Post	2.31 \pm 0.24 ^b	2.15 \pm 0.27 ^a	2.41 \pm 0.25 ^a	2.13 \pm 0.28 ^b	2.50 \pm 0.31 ^a	2.02 \pm 0.32 ^d	2.46 \pm 0.34 ^b	2.12 \pm 0.21 ^a	2.62 \pm 0.64 ^a	2.03 \pm 0.25 ^a
P	Pre	8.16 \pm 2.71 ^a	20.48 \pm 16.27 ^{a*}	7.19 \pm 1.33 ^a	9.56 \pm 4.04 ^{a*}	7.34 \pm 1.81 ^a	13.68 \pm 2.51 ^{c**}	7.82 \pm 2.77 ^a	11.26 \pm 5.70 ^a	7.70 \pm 2.77 ^a	16.10 \pm 2.31 ^a
	Post	6.86 \pm 2.38 ^a	11.61 \pm 11.45 ^b	7.06 \pm 1.38 ^a	5.56 \pm 2.56 ^b	7.26 \pm 2.03 ^a	5.98 \pm 1.36 ^d	7.26 \pm 2.32 ^a	7.20 \pm 2.45 ^a	7.44 \pm 2.01 ^a	7.23 \pm 1.29 ^a
iCa ⁺²	Pre	0.818 \pm 0.125 ^a	0.750 \pm 0.187 ^a	0.861 \pm 0.145 ^a	0.860 \pm 0.376 ^a	0.715 \pm 0.198 ^a	0.786 \pm 0.175 ^a	0.713 \pm 0.167 ^a	0.890 \pm 0.272 ^a	0.748 \pm 0.152 ^a	0.833 \pm 0.275 ^a
	Post	0.764 \pm 0.092 ^a	0.735 \pm 0.155 ^a	0.716 \pm 0.104 ^a	0.843 \pm 0.170 ^a	0.641 \pm 0.129 ^a	0.844 \pm 0.123 ^a	0.830 \pm 0.121 ^a	0.820 \pm 0.193 ^a	0.752 \pm 0.157 ^a	0.843 \pm 0.085 ^a
K ⁺	Pre	4.07 \pm 0.70 ^a	3.71 \pm 0.65 ^a	4.33 \pm 0.56 ^a	3.73 \pm 0.87 ^a	4.23 \pm 0.59 ^{a*}	4.26 \pm 0.98 ^a	4.15 \pm 0.62 ^a	4.68 \pm 1.00 ^a	3.96 \pm 0.51 ^a	4.80 \pm 1.51 ^a
	Post	4.06 \pm 0.59 ^a	3.47 \pm 0.32 ^a	4.10 \pm 0.6 ^a	3.21 \pm 0.49 ^a	3.83 \pm 0.39 ^b	3.60 \pm 0.58 ^a	4.03 \pm 0.28 ^a	3.82 \pm 0.84 ^a	3.88 \pm 0.62 ^a	3.63 \pm 0.97 ^a

sCr – Serum creatinine; sAlb – Serum albumin; P – Phosphorus; iCa⁺² – Ionized calcium; K⁺ – Potassium. Different letters represent statistical difference over time in the same treatment; * $P < 0.05$ x Post; ** $P < 0.01$ x Post.

common finding in IHD treatment, which uses this parameter to monitor the efficiency and efficacy of hemodialysis treatment (COWGILL & FRANCEY, 2012). Although, urea and serum creatinine levels were clearly lower in HDG compared with the levels in CG POST treatment, it is important to notice that PRE treatment, both groups had similar values showing that significant reductions in serum urea and creatinine are common in the IHD for dogs with CKD stage III, but this reduction only occurs for a short period of time (Table 2).

In this study, most of the dogs had higher serum phosphorus levels than the recommended target level in CKD stage 3 (FOSTER, 2016). As reported for urea and creatinine concentrations,

phosphorus also decreases with the prescription of hemodialysis (COWGILL & FRANCEY, 2012). Phosphorus reduction in both groups can be explained by the prescription of oral phosphate binders; however, this reduction was not statistically significant in CG due to the short duration of the treatment, requiring a longer period of continuous use. In contrast, HDG had a marked reduction in all POST samples with statistical significance on Day 1, Day 5, and Day 8 (Table 3). In contrast, ionized calcium levels in dogs from both groups were below the references values of 1.25-1.45mmol L⁻¹ (STOCKHAM & SCOTT, 2002). The use of heparin is well known to cause false decreases in calcium, possibly due to the technique (plasma analytes),

dilution, and binding effects of excess heparin; premeasured lyophilized heparin is recommended for blood gas and ionized calcium measurement (GORMAN, 2017).

There were no significant changes in albumin levels after hemodialysis or fluid therapy except on PRE and POST samples on Day 1 and Day 12 of CG and on Day 5 and Day 8 of HDG (Table 3). When the two groups were compared, serum albumin levels were significantly reduced after hemodialysis treatment on Day 8 (Table 3). However, neither therapy demonstrated a significant decrease in the serum concentration of albumin during treatment.

All dogs from both groups (n=12) were sub staged as proteinuric; consequently, they were treated with an ACEI as part of the clinical treatment (BARTGES, 2012; IRIS, 2015). Further studies are needed to correlate serum albumin levels and dialysis time; yet, we suspect that the short-prescribed time of the IHD session (120 minutes) may have contributed to a better control of serum albumin levels in HDG.

Twenty-five sessions of hemodialysis in six dogs were performed in this study, and few complications were observed. Discomfort and vocalization were observed in five sessions (20%); this was the most frequent complication observed. Emesis and diarrhea occurred in one session (4%). Loss of vascular access and a subsequent requirement for double lumen catheter change occurred in one session (4%). Although, IHD is a more efficient technique for the removal of nitrogenous end products than fluid therapy, this extracorporeal technique demonstrates a degree of complexity that can lead to several complications when compared with fluid therapy. The success of this treatment modality will rely on the active cooperation of a well-trained veterinarian and technical staff.

Dogs from both groups had a similar survival period, and no significant difference in survival was observed ($P=0.2980$). When the survival rates in both groups were evaluated, GHD and CG revealed the same death incidence during treatment prescription (33% from each group). Yet, when survival was evaluated in both groups over 60 days, the CG had a death incidence of 83%, with an average survival of 48.5 ± 18.6 days, while the HDG had a death incidence of 100%, with an average survival of 28 ± 13.8 days (Figure 1). Therefore, we do not encourage early prescription of intermittent hemodialysis as a therapy modality for dogs with CKD in stage III.

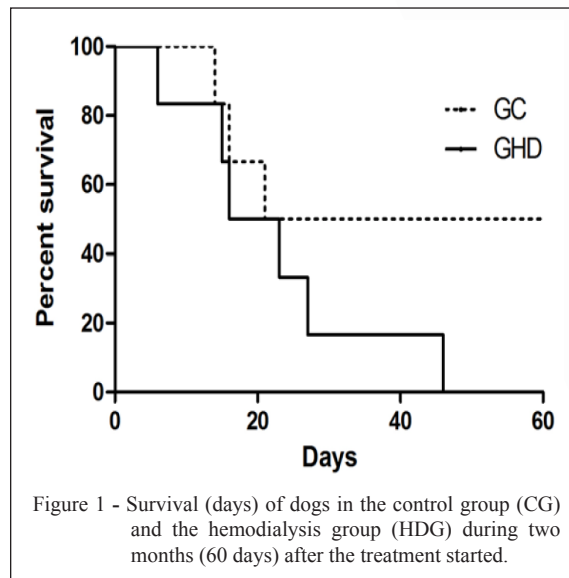


Figure 1 - Survival (days) of dogs in the control group (CG) and the hemodialysis group (HDG) during two months (60 days) after the treatment started.

CONCLUSION

The prescription of intermittent hemodialysis in this study did not change the survival rate of dogs with chronic kidney disease in stage III. However, IHD did improve overall blood chemistry by reducing the levels of serum urea, creatinine, and phosphorus more effectively than intravenous fluid therapy alone. Although, dialysis treatment was more invasive and contained greater risks than treatment with intravenous fluid therapy, the incidence of complications from IHD was low in this study, indicating that it is a safe technique to prescribe for dogs with CKD in stage III. However, it did not increase patient survival. Therefore, this study does not support the early prescription of IHD for dogs with chronic kidney disease stage III.

ACKNOWLEDGMENT

The project was approved by the Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) on February 8, 2013 (file n° 18/2013 of CEUA). The authors are grateful for the financial support of the Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (Process: 2013-02932-8).

REFERENCES

BARTGES, J.W. Chronic kidney disease in dogs and cats. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, v.42, p.669-692, 2012. Available from: <[http://www.vetsmall.theclinics.com/article/S0195-5616\(12\)00072-1/abstract](http://www.vetsmall.theclinics.com/article/S0195-5616(12)00072-1/abstract)>. Accessed: Mar 22, 2015. doi: 10.1016/j.cvdm.2012.04.008.

BLOOM, C.A.; LABATO, M.A. Intermittent hemodialysis for small animals. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, v.41,

- n.1, p.115-133, 2011. Available from: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21251513>>. Accessed: Jan. 25, 2014. doi: 10.1016/j.cvsm.2010.11.001.
- COWGILL, L.D.; FRANCEY, T. Hemodialysis and extracorporeal blood purification. In: DIBARTOLA, S.P. **Fluid, electrolyte and acid-base disorders in small animal practice**. 4.ed. Missouri: Saunders Elsevier, 2012. Chap.29, p.680-713.
- COWGILL, L.D.; GUILLAUMIN, J. Extracorporeal renal replacement therapy and blood purification in critical care. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v.23, n.2, p.1-11, 2013. Available from: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23517350>>. Accessed: Mar. 22, 2015. doi: 10.1111/vec.12028.
- COWGILL, L.D. Urea kinetics and intermittent dialysis prescription in small animals. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, v.41, p.193-225, 2011. Available from: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21251518>>. Accessed: Jan. 25, 2014. doi: 10.1016/j.cvsm.2010.12.002.
- DIBARTOLA, S.P.; BATEMAN, S. Introduction to fluid therapy. In: DIBARTOLA, S.P. **Fluid, electrolyte and acid-base disorders in small animal practice**. 4.ed. Missouri: Saunders Elsevier, 2012. Chap.14, p.331-350.
- FALCO, S. Thromboelastometry used for evaluation of blood coagulability in dogs with kidney diseases. **Acta Veterinaria Brno**, v.82, p.209-214, 2013. Available from: <https://actavet.vfu.cz/media/pdf/avb_2013082020209.pdf>. Accessed: Mar. 16, 2016. doi: 10.2754/avb201382020209.
- FISCHER, J.R. et al. Veterinary hemodialysis: advances in management and technology. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.34, p.935-967, 2004. Available from: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15223210>>. Accessed: Feb. 12, 2014. doi: 10.1016/j.cvsm.2004.03.007.
- FOSTER, J.D. Update on mineral and bone disorder in chronic kidney disease. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.46, p.1131-1149, 2016. Available from: <[http://www.vetsmall.theclinics.com/article/S0195-5616\(16\)30039-0/pdf](http://www.vetsmall.theclinics.com/article/S0195-5616(16)30039-0/pdf)>. Accessed: Oct. 10, 2016. doi: 10.1016/j.cvsm.2016.06.003.
- GORMAN, E. Spurious results in mineral and electrolyte analysis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.47, p.263-272, 2017. Available from: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195561616301371>>. Accessed: May 10, 2017. doi: 10.1016/j.cvsm.2016.10.019.
- IRIS Staging of CKD. 2015. Available from: <<http://www.iriskidney.com/guidelines/en/StaginCGkd.shtml>>. Online. Accessed: Feb. 05, 2016.
- JOHNSON, R.A.; WICHERN, D.N. **Applied multivariate statistical analysis**. 5.ed. New Jersey: Practice-Hall, 2001. 767 p.
- KOMENO, M. et al. Role of nitric oxide in hemodialysis-related hypotension in an experimental renal dysfunction dog model. **Journal of Veterinary Medicine Science**, v.66, p.53-57, 2004. Available from: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14960811>>. Accessed: Nov. 17, 2014.
- LANGSTON, C. et al. Blood transfusions in dogs and cats receiving hemodialysis: 230 cases (June 1997–September 2012). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.31, n.2, p.402-409, 2017. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5354009/>>. Accessed: May 09, 2017. doi: 10.1111/jvim.14658.
- POLZIN, D.J. Chronic kidney disease in small animals. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, v.41, n.1, p.15-30, 2011. Available from: <<http://www.sciencedirect.com/science/journal/01955616/41/1>>. Accessed: Mar. 15, 2016. doi: 10.1016/j.cvsm.2010.09.004.
- POLZIN, D.J. Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v.23, n.2, p.205-215, 2013. Available from: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23470210>>. Accessed: Nov. 17, 2014. doi: 10.1111/vec.12034.
- ROSS, S. Anticoagulation in intermittent hemodialysis: pathways, protocols, and pitfalls. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, v.41, n.1, p.163-175, 2011. Available from: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21251516>>. Accessed: Jan. 25, 2014. doi: 10.1016/j.cvsm.2010.12.001.
- STOCKHAM, S.L.; SCOTT, M.A. **Fundamentals of veterinary clinical pathology**. Iowa: Iowa State University, 2002. 920 p.
- WAKI, M.F. et al. Classification into stages of chronic kidney disease in dogs and cats – clinical, laboratorial and therapeutic approach. **Ciência Rural**, v.40, n.10, p.2226-2234, 2010. Available from: <<http://www.scielo.br/pdf/cr/v40n10/a741cr3532.pdf>>. Accessed: Dec. 21, 2014. doi: 10.1590/S0103-84782010005000168.

ARTIGO CIENTÍFICO

Normas da Revista: [Topics in Companion Animal Medicine](https://www.elsevier.com/journals/topics-in-companion-animal-medicine/1938-9736/guide-for-authors)

<https://www.elsevier.com/journals/topics-in-companion-animal-medicine/1938-9736/guide-for-authors>

Original Research Paper

Title: The effect of intermittent hemodialysis on hematological and serum biochemistry profile in dogs with chronic kidney disease

Authors:

- 1) Silvano Salgueiro Geraldês, MV – Department of Veterinary Clinics, School of Veterinary Medicine and Animal Science, São Paulo State University - UNESP, São Paulo, Brazil. E-mail: silvano@fmvz.unesp.br
- 2) André Nanny Vieira Le Sueur, MSc. - Department of Veterinary Clinics, School of Veterinary Medicine and Animal Science, São Paulo State University - UNESP, São Paulo, Brazil. E-mail: andre.nlsv@gmail.com
- 3) Paula Bilbao Sant'Ana, MV - Department of Veterinary Clinics, School of Veterinary Medicine and Animal Science, São Paulo State University - UNESP, São Paulo, Brazil. E-mail: pbilba@gmail.com
- 4) Maria Gabriela Picelli de Azevedo, MV - Department of Veterinary Clinics, School of Veterinary Medicine and Animal Science, São Paulo State University - UNESP, São Paulo, Brazil. E-mail: gabipicellia@gmail.com
- 5) Regina Kiomi Takahira, PhD - Department of Veterinary Clinics, School of Veterinary Medicine and Animal Science, São Paulo State University - UNESP, São Paulo, Brazil. E-mail: regina.takahira@unesp.br
- 6) Pasqual Barretti, PhD – Internal Medicine Department, Botucatu Medical School, São Paulo State University - UNESP, São Paulo, Brazil. E-mail: pbarretti@uol.com.br

- 7) Alessandra Melchert, PhD^a - Department of Veterinary Clinics, School of Veterinary Medicine and Animal Science, São Paulo State University - UNESP, São Paulo, Brazil. E-mail: alessandra.melchert@unesp.br
- 8) Priscylla Tatiana Chalfun Guimarães-Okamoto, PhD^a - Department of Veterinary Clinics, School of Veterinary Medicine and Animal Science, São Paulo State University - UNESP, São Paulo, Brazil. E-mail: tatiana.okamoto@unesp.br

***Corresponding author:** Priscylla Tatiana Chalfun Guimarães-Okamoto, PhD^a - Department of Veterinary Clinics, School of Veterinary Medicine and Animal Science, Rubião Júnior District, 18618-681, Botucatu, São Paulo, Brazil. E-mail: tatiana.okamoto@unesp.br (P.T.C. Guimarães-Okamoto)

Resumo

A Hemodiálise Intermitente (HDI) é uma modalidade de terapia de substituição renal, que vem sendo utilizada nas últimas décadas na veterinária nos casos de remoção de drogas, distúrbios hidroeletrólíticos, lesão renal aguda e doença renal crônica (DRC) em crise uremica. O objetivo do estudo consistiu em avaliar o efeito da hemodiálise intermitente, instituída em cães DRC em estágio IV, em comparação aos manejados apenas com tratamento clínico, sem diálise, visando proporcionar uma melhor qualidade de vida. Foram selecionados 25 cães com DRC no estágio IV pelos critérios de inclusão, randomizados em grupo controle (n=11), onde foi preconizado tratamento clínico e fluidoterapia, e grupo hemodiálise (n=14), em que além do tratamento clínico, foi realizada a hemodiálise intermitente. As coletas de sangue para avaliação laboratorial foram realizadas antes e após a fluidoterapia e antes e após cada sessão de hemodiálise intermitente. As intercorrências e os parâmetros clínicos foram avaliadas a cada 30 minutos durante a HDI. A HDI quando comparada ao tratamento convencional mostrou alta eficácia na retirada de ureia creatinina e fosforo, porem com riscos

hematológicos ao paciente, sendo necessária constante monitoração do perfil hematológico e bioquímico sérico para correção dessas alterações. Portanto a HDI é altamente recomendada, desde que seja monitorada por profissionais treinados.

Palavras chave: canídeos; diálise; difusão; doenças renais.

Introdução

O rim é um órgão de inúmeras funções, além de exercer seu protagonismo na depuração de excretas nitrogenadas e formação da urina pela regulação e composição do volume do fluido extracelular. Este órgão também é responsável no controle acidobásico, eletrolítico, endócrino e metabólico de todos os mamíferos [1, 2]. Conseqüentemente, em um cenário clínico de injúria aguda ou crônica deste órgão, técnicas de terapias de substituição renal (TSR) foram desenvolvidas e implementadas na medicina humana e adaptadas para a medicina veterinária há mais de 40 anos [3, 4].

A doença renal crônica (DRC) é uma enfermidade altamente diagnosticada na rotina clínica de pequenos animais [5]. Esta, apresenta uma alta comorbidade e mortalidade, sua prevalência é estimada em 0,5 a 1% na população de canídeos e de 1 a 3% em felinos, principalmente naqueles em idade avançada [6]. A DRC é definida por apresentar-se como uma doença de curso lento e inicialmente assintomática, quando não tratada, esta torna-se uma doença progressiva e irreversível por consequência da perda funcional dos néfrons remanescentes [7]. Dividida em quatro estádios pela Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS) e subestadiada na presença ou ausência de proteinúria e na pressão arterial sistêmica do paciente, a DRC é uma enfermidade amplamente investigada devido ao seu conjunto de comorbidades associadas [5,8,9].

A “hemodiálise intermitente” (HDI) é uma TSR extracorpórea definida por sessões curtas, a qual visa promover uma estabilidade no perfil metabólico e na homeostase daqueles que, de outra forma, viriam ao óbito decorrente das ramificações pansistêmicas da uremia severa [3,10]. O principal objetivo da HDI é corrigir os distúrbios acidobásicos e eletrolíticos além da remoção dos compostos nitrogenados e algumas toxinas [3,4,10-11]. A HDI é influenciada por três princípios biofísicos tais como: difusão, convecção e adsorção [3,12]. Além destes três, a ultrafiltração é um outro princípio comumente empregado em pacientes humanos com DRC em fase terminal ou naqueles que apresentam-se em sobrecarga de volume [4].

O emprego da HDI em cães com DRC inclui para: redução da progressão da azotemia, hipercalemia, sobrecarga de volume e estabilização prévia de transplante renal [12]. Uma vez que a HDI é eficaz no controle dos distúrbios metabólicos decorrentes da DRC, mas não está desprovido de alterações indesejadas dos perfis bioquímico e hematológico, o presente estudo teve como objetivo avaliar e descrever os efeitos da HDI no perfil hematológico e na bioquímica sérica de cães com DRC estágio IV.

Material e Métodos

Animais e Plano de Estudo

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA – FMVZ – UNESP, Botucatu – SP protocolo no 18/2013 – CEUA.

Para o estudo foram utilizados 25 cães de variadas raças, ambos sexos e peso $20,55 \pm 9,93$ kg atendidos na rotina do Serviço de Nefrologia da Clínica Médica de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e

Zootecnia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Unesp, campus de Botucatu/SP.

Os cães (N=25) foram incluídos no estudo e estadiados no grau IRIS DRC estágio 4, com base na concentração de creatinina sérica. Não foram incluídos no estudo os animais em choque, com distúrbio de coagulação, com alterações em leucograma, diagnóstico de doença congênita, presença de nefrolitíase e presença de neoplasia. Os cães também eram excluídos do estudo se apresentassem as morbidades acima no decorrer do estudo. O proprietário interessado neste projeto esteve ciente de todos os protocolos e procedimentos adotados assim como assinou o termo de consentimento para a inclusão de seu animal.

Os animais foram alocados aleatoriamente em Grupo Controle (GC) e Grupo Hemodiálise Intermitente GHI. Ambos grupos tiveram os tratamentos realizados duas vezes por semana nos dias de tratamento 1, 4, 8 e 11 (T1, T2, T3 e T4) completando no máximo quatro tratamentos ou até que a ureia estivesse com valores inferiores a 149.8mg/dL [3].

No GC (N=11) os cães foram submetidos a fluidoterapia conforme grau de desidratação [13] e tratamento clínico de acordo com a IRIS nos dias de tratamento [14]. Nos cães do GHI (N=14) foi instituída a HDI, fluidoterapia devido aos princípios dialíticos de convecção e ultrafiltração mínima além do tratamento clínico [14].

O tratamento clínico instituído foi baseado em fluidoterapia intravenosa com solução de Ringer Lactato nos dias de tratamento. Para o controle da êmese, eram administrados anti-eméticos como: cloridrato de ondansetrona e citrato de maropitant. Omeprazol foi prescrito para gastroproteção desencadeada pela uremia. Na presença de

anemia (hematócrito abaixo de 15 %), eritropoietina foi administrada no objetivo de manter o hematócrito entre 30 a 40 % [5]. Dextrano de ferro intramuscular na dose de 150 mg também foi administrado como substrato adjuvante à terapia da anemia.

Na presença de hipocalemia, a suplementação de potássio foi realizada de acordo com os exames de rotina, acrescentando na fluido até 30 mEq/L de cloreto de potássio por via endovenosa, e reposição de bicarbonato de sódio na dose de 10 mg/Kg oral a cada 8 horas. O manejo da hipertensão foi realizado pela administração via oral de anti-hipertensivos como benazepril na dose inicial de 0.25 mg/kg [5] e amlodipina na dose de 0.25 mg/dl a cada 24 horas. Hidróxido de alumínio na dose de 75 mg/Kg/d também foi prescrito no controle e manejo da hiperfosfatemia, juntamente com a prescrição de dieta terapêutica para pacientes nefropatas.

Para a hemodiálise foi implantado um cateter de duplo lúmen em veia jugular direita e ligados a máquina de hemodiálise Fresenius 4008S. O hemodialisador utilizado foi de área de 0,8 m² (Fresenius F4) em animais de até 12 kg, 1,3 m² (Fresenius F6) em animais entre 12 e 20 kg e por fim com área 1,8m² (Fresenius F8) em animais entre 20 kg e 30 kg e linhas pediátricas.

A máquina de hemodiálise foi configurada com sódio inicial de (150 mEq/L), fluxo do dialisato de 500ml por minuto e bicarbonato conforme resultados prévios do exame de hemogasometria. Foi utilizado uma solução ácida de dialisato com potássio (2.0 mEq/L), cálcio (2,5 mEq/L) e acrescentado de glicose e diluição de 1:34. O fluxo sanguíneo extracorpóreo foi de 5 ml/kg/minuto na primeira sessão e aumentado para 10 ml/kg/min nas demais.

Coletas e Análises de Sangue e Urina

As coletas de sangue no GC foram realizadas nos dias de tratamento por venopunção jugular antes e após a fluidoterapia. No GHI as coletas de sangue foram realizadas por venopunção jugular antes do início das sessões de HDI (pré HD) e 60 minutos após o término das sessões de HDI (pós HD) para evitar possibilidade do efeito de recirculação.

Em ambos os grupos foram obtidos 10ml de sangue em cada coleta, fracionados da seguinte forma: I. Em tubos estéreis com anticoagulante EDTA 10% (ácido etilenodiamino tetra-acético) para realização de hemograma. II. Em tubos sem anticoagulante e com gel separador para dosagens séricas. III. Em tubos com ativador de coagulação para a determinação do tempo de coagulação ativada (TCA). IV. Em seringas de 1ml previamente heparinizada com heparina sódica para avaliação hemogasométrica.

As análises séricas foram realizadas por método colorimétrico em aparelho de mensuração enzimática Cobas Mira Plus[®] Roche. A avaliação hemogasométrica foi realizada em aparelho portátil iStat1[®], utilizando cartuchos “kit Cg8+” com o intuito de avaliar os gases sanguíneos para a adequação prévia da hemodiálise e para posterior checagem do “status” do paciente após a hemodiálise. A urina foi coletada pela técnica de cistocentese, acondicionada em frasco plástico estéril e levada para realização dos exames de: urinálise e razão proteína e creatinina urinaria pelo método colorimétrico.

Análise Estatística

Os dados obtidos quanto ao hemograma e bioquímica sérica foram tabulados e analisados estatisticamente utilizando programa Graphpad e a distribuição das variáveis foram avaliadas pelo teste de normalidade de Kolmorov-Smirnov. Foi utilizado o teste t

Student pareado para comparação da terapia em cada um dos grupos do estudo (momento pré x pós) e não pareado entre os grupos (momento pós x pós) utilizando teste t Student e não-pareado. Foi considerado o nível de significância de 5%.

Resultados

Foram tratados 11 cães no GC com peso $18,86 \pm 9.54$ e 14 cães no GHI com peso 21.71 ± 10.40 , nos dias 1, 4, 8 e 11 (T1, T2, T3, T4) com um total de oito coletas. Ambos grupos foram testados quanto a sua homogeneidade pelo peso, idade, creatinina, ureia, pressão arterial sistólica (PAS) e razão proteína/creatinina urinaria (RPC), não sendo observada diferença significativa entre os grupos (Tabela 1).

Quando avaliados momentos pré e pós do GC quanto ao número total de hemácias, porcentagem de hematócrito e hemoglobina, houve uma diminuição destes no momento pós do GC em todos os tratamentos, porém diminuição em T1 e T4 na contagem de hemácias e no momento T4 nos valores de hematócrito e hemoglobina (Tabela 2). Quando comparados os momentos pré e pós do GHI dos valores de hemácia, hematócrito e hemoglobina, houve uma redução em todos os tratamentos (Tabela 2).

A respeito das proteínas plasmáticas, houve uma redução no momento pós do GC nos tratamentos T1 e T2. No entanto, o GHI apresentou uma diminuição dos valores de proteínas plasmáticas em todos os tratamentos quando comparado os momentos pré e pós terapia dialítica (Tabela 2). A contagem de plaquetas demonstrou uma diminuição entre os momentos pré e pós de todos os tratamentos do GHI, porém somente no momento pós do T4 esses valores apresentaram-se abaixo dos valores de referência [15] (Tabela 2).

Os valores séricos de ureia, creatinina, fósforo e albumina quando comparados entre os momentos pré e pós, demonstraram uma diminuição em todos os tratamentos do GHI (Tabela 3). No entanto, quando avaliado o GC, observou-se apenas uma diminuição dos valores de albumina durante o T2 e da creatinina sérica durante o T3 (Tabela 3). A média dos valores de URR do GHI no T1, T2, T3 e T4 foram de 41 %, 50 %, 54 % e 54 % respectivamente.

Por fim, quando comparados todos os parâmetros hematológicos e bioquímica sérica no momento pós entre ambas terapias, a contagem de plaquetas e os níveis séricos de ureia, creatinina e fósforo demonstraram-se menores no GHI do que no GC em todos os tratamentos do respectivo estudo, todavia, os valores de albumina sérica foram inferiores apenas no T1, T2 e T3 entre as terapias (Tabela 4 e 5).

Discussão

A diminuição dos valores de hematócrito, hemácias e hemoglobina observados no GC são resultantes pelo efeito da anemia arregenerativa da fase terminal associada à reidratação dos animais pelo tratamento de fluidoterapia suporte, desta forma, demonstrando uma diminuição de seus valores devido ao efeito de hemoconcentração. A hemoconcentração na DRC é decorrente do excesso de perdas oriundas da poliúria, vômitos e diarreias além das perdas fisiológicas causadas pela uremia e inanição do paciente nefropata [16].

É importante ressaltar também que ambos os grupos apresentaram uma melhora clínica em relação ao padrão das fezes ao longo dos tratamentos, porém aqueles em terapia dialítica apresentaram um controle de 100% da qualidade das fezes durante os tratamentos T3 e T4. No entanto, quando comparado o controle da êmese entre os

grupos, mesmo com a prescrição de antieméticos, àqueles que foram submetidos em terapia dialítica apresentaram melhora quando comparados ao grupo controle, o qual piorou ao longo dos tratamentos.

A anemia foi evidente em ambos os grupos no início do estudo, este achado laboratorial é comumente relatado nos estádios mais avançados da DRC pela diminuição da produção de eritropoetina, pela deficiência de absorção entérica de ferro, associado à diminuição da vida útil dos eritrócitos pela uremia e por microhemorragias gastrointestinais [5, 15, 17, 18, 19]. Podemos ainda citar como agravante da anemia, as repetidas coletas de sangue, onde neste estudo, animais do GC e GHI eram coletados em média por sessão 12 e 18 ml de sangue respectivamente [12].

Em um estudo com 24 cães diagnosticados com DRC e divididos em 3 grupos com oito cães IRIS-DRC estágio 2, oito cães IRIS-DRC estágio 3 e oito cães IRIS-DRC estágio 4, observaram que nos grupos IRIS-DRC 3 e 4 a anemia foi presente, firmando mais uma vez a premissa que animais com DRC em estádios mais avançados são mais predispostos à anemia, corroborando com o presente estudo [13].

Já no GHI, além das coletas de sangue para análise do perfil hematológico, bioquímica sérica e hemogasometria, também foram feitas coletas sucessivas a cada hora para realização do tempo de coagulação ativada (TCA). Um estudo retrospectivo demonstrou que 87% dos gatos e 32% dos cães submetidos a terapia dialítica necessitaram de transfusão durante o procedimento da terapia extracorpórea por perda de sangue durante a devolução ao paciente, pelo excesso de heparina, pela hemólise mecânica do alto fluxo sanguíneo dentro da membrana do dialisador e por temperaturas elevadas programadas pelo profissional agravando o quadro de anemia [20].

Apesar da correta prescrição de heparina sódica associada à precisa monitoração do tempo de coagulação de todos os pacientes dialíticos, trombocitopenia também foi observada no GHI (Tabela 2). Uma vez que o sangue dos animais dialíticos permanece em um circuito extracorpóreo (cateter, linhas e hemodializador), a possibilidade de um consumo e/ou destruição mecânica das plaquetas pelo circuito extracorpóreo além dos efeitos consequentes de uma superheparinização também foram relatados em outras literaturas [15, 21,22].

A hipoproteinemia e hipoalbuminemia são achados laboratoriais consequentes pela proteinúria na DRC e intensificadas pela síndrome de má absorção e pelo efeito do catabolismo consequente da anorexia prolongada, a proteinúria é também um indicador prognóstico negativo da doença [15, 23]. Assim como na anemia, a hipoproteinemia plasmática foi significativa no GC nos momentos T1 e T2, no entanto, este parâmetro também é erroneamente interpretado após reposição hídrica pelo efeito negativo da hemoconcentração e pela super-hidratação nos pacientes recém-admitidos [16].

Apesar de neste estudo não empregar a avaliação de hidratação e peso seco por bioimpedância, uma avaliação clínica quanto a desidratação dos animais foi empregada demonstrando que os animais do GHI que apresentavam desidratação moderada melhoraram ao longo do tratamento dialítico. No entanto, os animais do GC não melhoraram da desidratação mesmo que em tratamento por fluidoterapia, demonstrando assim que a DRC é uma doença também de balanço hídrico negativo, mesmo naqueles em terapia suporte [13].

Contudo, o GHI demonstrou uma diminuição significativa tanto dos valores de proteína plasmática como albumina quando comparados os momentos pré e pós dos quatro tratamentos. Hipoproteinemia associada a hipoalbuminemia em pacientes

dialíticos está frequentemente associada pela perda de sangue no circuito extracorpóreo, por aderência e remoção da albumina que possui peso molecular similar ao da ureia (66 kDa) pelos poros da membrana do hemodialisador [12,20]. Todavia, apesar da hipoalbuminemia ter sido significativa apenas durante a segunda sessão do GC, foi observado uma piora na avaliação clínica subjetiva do estado nutricional (EN) destes animais, demonstrando que apesar da fluidoterapia não intensificar a hipoalbuminemia, ela também não contribuí para a melhora do estado nutricional de animais com DRC no estágio 4 pela IRIS.

Deste modo, apesar da HDI ser eficaz na remoção de escórias nitrogenadas e na regulação hidroeletrólítica, esta técnica também promove um balanço proteico negativo em pacientes dialíticos [24]. Na avaliação clínica subjetiva do EN de ambos os grupos, foi observado que o GHI apresentou uma piora daqueles que eram bons, no entanto, uma melhora daqueles que encontravam-se ruins, tornando um paradoxo entre melhora e piora do estado nutricional destes animais do mesmo grupo. Desta forma, estudos futuros são necessários para elucidar o catabolismo proteico de animais submetidos em HDI, de estratégias dietéticas para manutenção de peso e do balanço nitrogenado destes animais, bem como do emprego de um escalonamento mais adequado tanto para escore de massa corpórea quanto de escore de massa muscular.

A significativa diminuição da ureia em todas as sessões dialíticas do GHI foi evidente em nosso estudo e já é bem descrita e definida em literaturas antecedentes [4]. Este soluto por apresentar um baixo peso molecular (60 Da), e facilmente se difundir pelos fluídos corporais e conseqüentemente, pela membrana do dialisador, esta substância é empregada como biomarcador para avaliação de eficácia sobre o efeito da terapia dialítica e expressado como taxa de redução da ureia (URR) [3,4].

Neste estudo, observamos que os valores da ureia sérica mantiveram-se dentro dos valores normais de referência no momento pós do T4 no GHI (término do estudo), demonstrando a superioridade no controle desta toxina nitrogenada quando comparado ao GC [15]. No entanto, hipotensão intradialítica foi observada em dois cães onde foram tratados com administração em bólus de colóide por via endovenosa, na diminuição dos níveis de temperatura do dialisato e na desativação da ultrafiltração caso estivesse ligada [3,4]. Outra complicação foi a síndrome do desequilíbrio da diálise relatada em apenas um cão, o qual foi tratado com terapia de suporte de Manitol na dose de 1g/kg/IV no início e término da sessão além da modulação do sódio pela máquina de hemodiálise [3].

Da mesma forma, o GHI demonstrou significativamente um *clearance* eficaz dos níveis séricos de creatinina após os tratamentos, assim como a ureia, a creatinina também participa dos mecanismos de convecção e difusão pela terapia dialítica [4]. Desta forma, demonstrando uma superioridade pela HDI em comparação a terapia suporte convencional da DRC, o qual não demonstrou melhora significativa entre o primeiro e último tratamento [3,4,10]. No entanto, questionamos a magnitude dos valores de creatinina sérica de ambos os grupos serem influenciadas negativamente pela perda de massa muscular associadas ou não a super-hidratação.

Quanto aos valores do fósforo sérico, foi observado no GHI uma redução significativa pela terapia dialítica. Neste mesmo grupo, foi observado que os níveis de fósforo também foram mantidos abaixo dos valores de referência para cães no estágio 4 pela IRIS [25], demonstrando que a hemodiálise intermitente é uma terapia altamente eficaz não apenas no controle de remoção de excretas nitrogenadas, mas também no controle do perfil eletrolítico de pacientes nefropatas [15]. Inversamente, apesar do GC

receber tratamento baseado pelas recomendações da IRIS com quelante de fósforo e da limitação nem todos realizarem a dieta adjuvante renal por carência financeira de alguns proprietários, a hiperfosfatemia não foi controlada adequadamente neste grupo [14, 25].

Por fim, o maior desafio do tratamento clínico da DRC não consiste em exclusivamente manter ou reduzir os níveis séricos de toxinas nitrogenadas, esta doença é composta por uma síndrome de comorbidades pelas quais se responsabiliza do quadro clínico geral do paciente [5,9]. Desta forma, observamos que além da melhora dos exames laboratoriais dos animais submetidos em terapia dialítica, observamos também em nosso estudo uma melhora clínica de certos parâmetros como: êmese, diarreia, desidratação e estado mental do GHI. Portanto, apesar dos efeitos deletérios observados no eritrograma e do catabolismo pela remoção de albumina, a HDI é uma modalidade terapêutica de melhora clínica e laboratorial de cães com DRC em estágio terminal.

Este estudo apresentou certas limitações, primeiro, apesar da avaliação subjetiva visual de escore nutricional (Bom, Regular e Ruim), nenhum animal foi avaliado pelo escore de condição corpórea de cinco ou nove graus, pelo escore de massa muscular e pelo exame de bioimpedância tornando assim a avaliação do catabolismo pela DRC impraticável em ambos os grupos e conseqüentemente uma subjetiva correlação da função renal aparente e massa muscular baseado nos valores de creatinina sérica.

Segundo o exame de bioimpedância também seria um excelente exame para determinar o peso seco do paciente e avaliar precisamente o status da hidratação dos pacientes e àqueles que possivelmente estiveram em sobrecarga de volume e conseqüentemente em hemodiluição influenciando negativamente assim nos exames de bioquímica sérica como creatinina, albumina e ureia, bem como do eritrograma.

Por fim, apesar dos pacientes demonstrarem uma estabilidade nos exames clínicos e laboratoriais para inclusão, questiona-se a possibilidade de uma injúria renal aguda subclínica devido a falha da resolução dos sinais clínicos de alguns pacientes, bem como a morte de outros durante o período de 15 dias de estudo. Porém, para tal investigação, novos biomarcadores de doença renal ativa são necessários.

Conclusão

A hemodiálise intermitente demonstrou não ser apenas uma terapia eficaz na remoção de compostos nitrogenados, mas também por demonstrar melhoras clínicas daqueles que receberam tal terapia, sendo assim altamente recomendada em cães com DRC no estágio 4 pela IRIS, desde que, executada por profissionais treinados, visando minimizar riscos ao paciente.

Conflito de Interesses

Todos os autores declararam que não houve conflitos de interesse.

Referências

- [1] Syme HM, Jepson R. Clinical approach and laboratory evaluation of renal disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Cote E. *Text Book of Veterinary Internal Medicine*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. v. 2, p. 4603-4649.
- [2] Hall JE. The urinary system: functional anatomy and urine formation by the kidneys. In: Hall JE. *Guyton and Hall Text Book of Medical Physiology*. 13rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 323-333.

[3] Cowgill LD, Francey T. Hemodialysis and Extracorporeal Blood Purification. In: DiBartola SP. *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 680-713.

[4] Cowgill LD. Urea Kinetics and Intermittent Dialysis Prescription in Small Animals. *Vet Clin Small Anim* **41**:193–225, 2011.

[5] Polzin DJ. Chronic Kidney Disease in Small Animals. *Vet Clin Small Anim* **41**:15–30, 2011.

[6] Roura X. Risk factors in dogs and cats for development of chronic kidney disease. Disponível em: http://www.iris-kidney.com/education/risk_factors.html. Acesso em 8 de Fevereiro de 2018.

[7] Cowgill LD, Polzin DJ, Elliott J, et al. Is Progressive Chronic Kidney Disease a Slow Acute Kidney Injury? *Vet Clin Small Anim* **46**:995–1013, 2016.

[8] Elliot J, Watson ADJ. Overview of the IRIS staging system for CKD (revised 2016). Disponível em: http://www.iris-kidney.com/education/staging_system.html. Acesso em 8 de Fevereiro de 2018.

[9] Bartges JW. Chronic Kidney Disease in Dogs and Cats. *Vet Clin Small Anim* **42**:669–692, 2012.

[10] Fischer JR, Pantaleo V, Francey T, Cowgill LD. Veterinary hemodialysis: advances in management and technology. *Vet Clin Small Anim* **34**:935-967, 2004.

[11] Ancierno MJ, Labato MA. Continuous renal replacement therapy / Hemodialysis. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Cote E. *Text Book of Veterinary Internal Medicine*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. v. 1, p. 1194-1204.

[12] Bloom CA, Labato MA. Intermittent Hemodialysis for Small Animals. *Vet Clin Small Anim* **41**:115–133, 2011.

[13] Langston C. Managing Fluid and Electrolyte Disorders in Kidney Disease. *Vet Clin Small Anim* **47**:471–490, 2017.

[14] IRIS. Treatment recommendations for CKD in Dogs (2017). Disponível em: http://www.iriskidney.com/pdf/IRIS_2017_DOG_Treatment_Recommendations_09May18.pdf Acesso em: 22 Agosto de 2018.

[15] Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML. Appendixes. In: *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 5th ed. San Diego: Academic Press; 1997. p. 895-899.

[16] DiBartola SP, Bateman S. Introduction to Fluid Therapy. In: DiBartola SP. *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 330-350.

- [17] Polzin DJ. Chronic Kidney Disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Cote E. *Text Book of Veterinary Internal Medicine*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. v. 2, p. 1938-1959.
- [18] Borin-Crivellenti S, Crivellenti LZ, Carvalho MB, Santana AE. Bone Marrow Cytological Evaluation in Dogs with Chronic Kidney Disease. *Arq Bras Med Vet Zootec* **66**:1751–1756, 2014.
- [19] Kogika MM, Lustoza MD, Hagiwara MK, Caragelasco DS, Martorelli CR, Mori CS. Evaluation of Oxidative Stress in the Anemia of Dogs with Chronic Kidney Disease. *Vet Clin Pathol* **44**:70–78, 2014.
- [20] Langston C, Cook A, Eatroff A, Mitelberg E, Chalhoub S. Blood Transfusions in Dogs and Cats Receiving Hemodialysis: 230 Cases (June 1997-September 2012). *J Vet Intern Med* **31**:402–409, 2017.
- [21] Ross S. Anticoagulation in Intermittent Hemodialysis: Pathways, Protocols, and Pitfalls. *Vet Clin Small Anim* **41**:115–133, 2011.
- [22] Pavanelli MF, Spitzner FL. Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Literature Review. *Cienc Biol Saude* **13**:325–332, 2011.
- [23] Vaden SL, Elliott J. Management of Proteinuria in Dogs and Cats with Chronic Kidney Disease. *Vet Clin Small Anim* **46**:1115–1130, 2016.

[24] Elliott DA. Nutritional Considerations for the Dialytic Patient. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* **41**:239–250, 2011. doi:10.1016/j.cvsm.2010.10.001.

[25] Foster JD. Update on Mineral and Bone Disorders in Chronic Kidney Disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* **46**:1131–1149, 2016. doi:10.1016/j.cvsm.2016.06.003.

Tabelas

Tabela 1: Médias e desvios-padrão dos parâmetros peso corporal (Kg), idade (anos), creatinina sérica (mg/dL), uréia sérica (mg/dL), PAS (mmHg) e RPC dos cães DRC IV no **GC** e **GHI**, antes dos tratamentos (T0).

Parâmetro	GC (n=11)	GHI (n=14)	P Value
Peso corporal	18.86±9.54	21.71±10.40	0.5202
Idade	10.02±2.82	9.41±3.06	0.6175
Creatinina	8.52±2.86	9.70±4.55	0.4618
Ureia	260.4±83.48	308.3±122.11	0.2781
PAS	161.2±30.53	167.6±28.26	0.6118
RPC	3.64±4.16	2.43±1.66	0.3458

Tabela 2- Médias e desvio-padrão dos parâmetros hematológicos, contagem de hemácias ($\times 10^6/\mu\text{L}$), hematócrito (%), hemoglobina (g/dL), proteínas (g/dL) e contagem total de plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$) dos animais do **GC e GHI, Pré e Pós** tratamento (T1 a T4).

Parâmetro	Momento	T1	T2	T3	T4
		(GC/n=11) (GHI/n=14)	(GC/n=11) (GHI/n=14)	(GC/n=10) (GHI/n=12)	(GC/n=9) (GHI/n=11)
Hemácias	GC Pré	4.39±1.51**	4.02±1.49	4.28±1.46	4.12±1.54*
	GC Pós	4.07±1.50	3.73±1.15	4.09±1.65	3.95±1.44
	GHI Pré	3.90±1.29***	3.78±1.15***	3.49±1.13**	3.52±0.99**
	GHI Pós	3.26±1.18	3.05±1.14	2.93±1.09	2.95±0.91
Hematócrito	GC Pré	30.4±9.47	29.1±9.57	28.5±8.68	29.3±10.03**
	GC Pós	28.4±9.66	25.7±6.85	27.5±10.32	26.89±8.72
	GHI Pré	26.5±8.18**	26.1±6.61***	25.1±6.85***	25.8±6.57**
	GHI Pós	22.7±7.55	20.8±6.92	21.1±6.75	21.27±5.48
Hemoglobina	GC Pré	10.29±3.24	9.73±3.17	9.65±3.14	9.76±3.44*
	GC Pós	9.59±3.07	8.61±2.27	9.27±3.34	9.23±3.35
	GHI Pré	9.13±3.02***	8.70±2.41***	7.97±2.38**	8.44±2.27**
	GHI Pós	7.71±2.75	7.11±2.32	6.86±2.48	6.99±1.94
Proteínas	GC Pré	7.74±1.10***	7.34±1.20*	7.42±1.10	7.36±0.87
	GC Pós	7.11±0.95	6.92±1.14	7.09±1.20	6.98±0.51
	GHI Pré	7.31±1.23***	7.10±1.10**	7.28±1.04***	7.60±1.19***
	GHI Pós	6.38±1.12	6.32±0.88	6.55±0.83	6.33±0.99
Plaquetas	GC Pré	341.16±151.19	356.50±161.42	329.89±199.47	330.04±167.11
	GC Pós	310.00±134.29	345.72±166.55	329.10±162.01	311.22±166.86
	GHI Pré	250.09±118.15***	224.62±90.77**	245.61±112.56**	263.00±122.06***
	GHI Pós	170.66±78.39	175.02±105.11	166.36±75.28	158.10±73.98

* = $p < 0,05$ Pré x Pós de mesmo grupo, **= $p < 0,01$ Pré x Pós de mesmo grupo, ***= $p < 0,001$ Pré x Pós de mesmo grupo

Tabela 3- Médias e desvio-padrão dos bioquímicos séricos da Uréia (mg/dL), Creatinina (mg/dL), Fósforo (mg/dL) e Albumina (g/dL) dos animais do **GC** e **GHI**, **PRÉ** e **PÓS** tratamento (T1 a T4).

Parâmetro	Momento	T1	T2	T3	T4
		(GC/n=11) (GHI/n=14)	(GC/n=11) (GHI/n=14)	(GC/n=10) (GHI/n=12)	(GC/n=9) (GHI/n=11)
Ureia	GC Pré	260±83.5	277±99.2	301±106.4	281±54.2
	GC Pós	266±96.5	284±100.1	295±107.2	269±41.1
	GHI Pré	308±122.1***	239±117.9***	232±80.2***	187±50.2***
	GHI Pós	181±90.7	119±69.1	106±50.7	86±29.95
Creatinina	GC Pré	8.52±2.86	9.22±3.01	9.55±3.64**	9.60±4.71
	GC Pós	8.51±2.99	8.74±2.61	9.02±3.38	9.25±4.21
	GHI Pré	9.70±4.55***	8.55±4.60***	8.24±2.76***	8.00±3.14***
	GHI Pós	5.55±3.55	4.20±2.22	3.76±1.71	3.74±1.50
Fosforo	GC Pré	15.55±6.48	14.92±6.73	15.99±6.69	15.36±6.52
	GC Pós	13.97±5.44	15.35±7.46	15.06±6.41	14.23±5.57
	GHI Pré	20.49±18.37*	11.01±5.17**	11.75±3.05***	12.04±4.16***
	GHI Pós	7.38±3.00	6.36±3.21	5.36±1.37	5.88±2.59
Albumina	GC Pré	2.67±0.40	2.64±0.54*	2.66±0.43	2.59±0.37
	GC Pós	2.57±0.34	2.52±0.43	2.55±0.42	2.52±0.46
	GHI Pré	2.35±0.40**	2.36±0.37**	2.45±0.30***	2.42±0.39*
	GHI Pós	2.11±0.25	2.11±0.29	2.13±0.27	2.21±0.21

* = p < 0,05 Pré x Pós de mesmo grupo, **=p<0.01 Pré x Pós de mesmo grupo, ***=p<0.001 Pré x Pós de mesmo grupo

Tabela 4- Médias e desvio-padrão dos parâmetros hematológicos, contagem de hemácias ($\times 10^6/\mu\text{L}$), hematócrito (%), hemoglobina (g/dL), proteínas (g/dL) e contagem total de plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$) dos animais do **GC Pós** e **GHI Pós** tratamento (T1 a T4).

Parâmetro	Momento	T1	T2	T3	T4
		(GC/n=11) (GHI/n=14)	(GC/n=11) (GHI/n=14)	(GC/n=10) (GHI/n=12)	(GC/n=9) (GHI/n=11)
Hemácias	GC Pós	4.07±1.50	3.73±1.15	4.09±1.65	3.95±1.44
	GHI Pós	3.26±1.18	3.05±1.14	2.93±1.09	2.95±0.91
Hematócrito	GC Pós	28.4±9.66	25.7±6.85	27.5±10.32	26.89±8.72
	GHI Pós	22.7±7.55	20.8±6.92	21.1±6.75	21.27±5.48
Hemoglobina	GC Pós	9.59±3.07	8.61±2.27	9.27±3.34	9.23±3.35
	GHI Pós	7.71±2.75	7.11±2.32	6.86±2.48	6.99±1.94
Proteínas	GC Pós	7.11±0.95	6.92±1.14	7.09±1.20	6.98±0.51
	GHI Pós	6.38±1.12	6.32±0.88	6.55±0.83	6.33±0.99
Plaquetas	GC Pós	310.00±134.29	345.72±166.55	329.10±162.01	311.22±166.86
	GHI Pós	170.66±78.39**	175.02±105.11**	166.36±75.28**	158.10±73.98*

* = $p < 0,05$ GC Pós x GHI Pós de mesma sessão, ** = $p < 0,01$ GC Pós x GHI Pós de mesma sessão.

Tabela 5- Médias e desvio-padrão dos bioquímicos séricos da Uréia (mg/dL), Creatinina (mg/dL), Fósforo (mg/dL) e Albumina (g/dL) dos animais do **GC** e **GHI**, **PRÉ** e **PÓS** tratamento (T1 a T4).

Parâmetro	Momento	T1	T2	T3	T4
		(GC/n=11) (GHI/n=14)	(GC/n=11) (GHI/n=14)	(GC/n=10) (GHI/n=12)	(GC/n=9) (GHI/n=11)
Ureia	GC Pós	266±96.5	284±100.1	295±107.2	269±41.1
	GHI Pós	181±90.7*	119±69.1***	106±50.7***	86±29.95***
Creatinina	GC Pós	8.51±2.99	8.74±2.61	9.02±3.38	9.25±4.21
	GHI Pós	5.55±3.55*	4.20±2.22***	3.76±1.71***	3.74±1.50***
Fosforo	GC Pós	13.97±5.44	15.35±7.46	15.06±6.41	14.23±5.57
	GHI Pós	7.38±3.00***	6.36±3.21***	5.36±1.37***	5.88±2.59***
Albumina	GC Pós	2.57±0.34	2.52±0.43	2.55±0.42	2.52±0.46
	GHI Pós	2.11±0.25***	2.11±0.29*	2.13±0.27*	2.21±0.21

* = p <0,05 GC Pós x GHI Pós de mesma sessão, ** = p <0,01 GC Pós x GHI Pós de mesma sessão, *** = p <0,01 GC Pós x GHI Pós de mesma sessão

CAPÍTULO III
DISCUSSÃO GERAL

A homogeneidade do GC e GHI dos cães DRC III do estudo e dos grupos dos cães DRC IV foram testadas ao primeiro dia de tratamento (T0), quanto aos parâmetros clínicos e laboratoriais (peso, idade, creatinina, ureia, pressão arterial sistólica (PAS) e relação creatinina/proteína urinária (RPC)) correspondentes aos animais estudados. No entanto não foram observadas diferenças estatística em nenhum dos parâmetros em nenhum dos dois estádios da doença estudados, o que demonstra homogeneidade experimental nos cães DRC III (tabela 1) e nos cães DRC IV (tabela 2). Dentre as escolhas para avaliar a homogeneidade entre os grupos, a creatinina, PAS e RPC foram selecionados por serem utilizados no estadiamento e subestadiamento dos animais a serem incluídos no estudo (IRIS, 2017b), a ureia por ser o principal fator de avaliação da eficácia e prescrição das sessões de HDI (COWGILL; FRANCEY, 2011), a idade pela proporção de casos associados a idade avançada (ROURA, 2018) e por fim o peso por ser fator de inclusão do estudo.

Tabela 1: Médias e desvios-padrão dos parâmetros peso corporal (Kg), idade (anos), creatinina sérica (mg/dL), uréia sérica (mg/dL), PAS (mmHg) e RPC dos cães DRC III no **GC** e **GHI**, antes dos tratamentos (T0).

Parâmetro	GC (n=6)	GHD (n=6)	P Value
Peso corporal	19.53±8.12	16.59±5.42	0.4911
Idade	10.00±4.14	8.83±2.71	0.5770
Creatinina	4.35±0.55	4.38±0.42	0.9364
Uréia	188.03±76.74	276.30±140.98	0.2077
PAS	164.00±32.65	172.5±33.42	0.6654
RPC	2.53±2.11	4.32±1.85	0.1506

Tabela 2: Médias e desvios-padrão dos parâmetros peso corporal (Kg), idade (anos), creatinina sérica (mg/dL), uréia sérica (mg/dL), PAS (mmHg) e RPC dos cães DRC IV no **GC** e **GHI**, antes dos tratamentos (T0).

Parâmetro	GC (n=11)	GHI (n=14)	P Value
Peso corporal	18.86±9.54	21.71±10.40	0.5202
Idade	10.02±2.82	9.41±3.06	0.6175
Creatinina	8.52±2.86	9.70±4.55	0.4618
Ureia	260.4±83.48	308.3±122.11	0.2781
PAS	161.2±30.53	167.6±28.26	0.6118
RPC	3.64±4.16	2.43±1.66	0.3458

A anemia é uma complicação frequente na DRC, decorrente da deficiência de eritropoetina e ferro (TEJAS *et al.*, 2010; FIOCCHI *et al.*, 2017). Deve-se considerar ainda, que a administração de fluidoterapia isotônica durante o tratamento do **GC** pode ter contribuído para a redução das hemácias, do hematócrito e hemoglobina ao final do tratamento (**PÓS**). No **GHI**, as perdas sanguíneas durante o procedimento dialítico podem reduzir o número de hemácias, hematócrito e hemoglobina. Na HDI a anemia esta correlacionada principalmente pela devolução incompleta ou insuficiente do sangue ao paciente no término da sessão, pelas excessivas coletas de amostras sanguíneas seriadas, pela hemólise ou hemorragias oriundas de dosagens incorretas de heparina (BLOOM; LABATO, 2011).

A ocorrência de trombocitopenia e leucopenia ao final das sessões de HDI é descrita como frequente. A trombocitopenia é uma reação adversa comum em pacientes sob vigência de terapia com heparina (ROSS, 2011) pelo contato do sangue com a membrana dialítica. Trombocitopenia pode ser resultante da ativação da cascata da coagulação pelo contato das plaquetas com a membrana dialítica ou da formação de coágulos ao longo do circuito extracorpóreo (LANGSTON *et al.*, 2017). Embora leucopenia seja considerada um efeito colateral e transitório do tratamento com HDI, que resulta da interação das células brancas com a membrana de diálise, este não foi observado no estudo (BLOOM; LABATO, 2011).

Nas sessões de HDI, a exposição do sangue a uma solução artificial, o dialisado, através de uma membrana semi-permeável, faz com que haja transferência de massa do soluto e de água por forças difusoras. Solutos de peso molecular inferior a 500 Da passam facilmente através dos poros da membrana (COWGILL, 2011). A difusão tem mais eficácia para remover moléculas com baixo peso molecular a partir do sangue, incluindo ureia (60Da), creatinina e fósforo (BLOOM; LABATO, 2011). A ureia é facilmente retirada pelo seu baixo peso molecular (60Da), e este está amplamente relacionado com a qualidade de vida dos animais (COWGILL, 2011).

Os níveis séricos de fósforo para a maioria dos cães do estudo se apresentou acima dos valores de referência para a espécie (2.6 a 6.20 mg/dL), de acordo com KANEKO *et al.*, (1997). A perda gradativa da função renal promove desequilíbrio do metabolismo de cálcio e fósforo (LAZARETTI *et al.*,

2006), ocorrendo elevação do fósforo em decorrência da redução da excreção renal. Porém os animais do estudo só obtiveram valores de fosforo dentro da normalidade nos momentos pós do GHI, justificado pela eficácia da HDI em retirar fosforo em suas sessões (COWGILL, 2011). Porém estes valores retornavam a valores acima da referência no pré GHI das sessões posteriores, denotando importante perda da função renal dos animais, uma vez que a hiperfosfatemia se manifesta clinicamente a partir da perda de 85% da função renal (DiBARTOLLA; WESTROPP, 2015).

Nos cães DRC III a albumina não mostrou redução significativa, porém teve valores abaixo da normalidade. A albumina sérica do DRC IV mostrou redução significativa somente em um momento do GC, entretanto teve diminuição em todos os momentos do GHI, com valores abaixo da referência quase que em sua totalidade. Valores baixos de albumina sérica nos estádios avançados da DRC geralmente são observados quando a RPC persiste aumentada (LITTMAN, 2011).

A avaliação da RPC revelou que a maioria dos cães do estudo apresentavam proteinúria ao início do estudo, com (97,5% no **GC** e 100% no **GHI**) dos cães do DRC IV, assim como nos cães DRC III, com (81,81% no **GC** e 100% no **GHI**). Foi observada uma discreta redução da proteinúria após instituição da HDI em ambos estádios da DRC. De acordo com a IRIS (2017b), o estadiamento da DRC deve compreender a determinação da proteinúria, uma vez que representa fator de risco no curso da doença.

A hipotensão é a principal complicação da HDI, o que muitas vezes exige o término precoce das sessões de HDI. Pode ser causada pela remoção de volume sanguíneo do paciente ao início da circulação extracorpórea, exposição do sangue às membranas de diálise (liberação de citocinas e outros mediadores inflamatórios) (KOMENO *et al.*, 2004). A hipotensão está associada principalmente a um volume sanguíneo circulante acima do limite superior presente na circulação extracorpórea (ANCIERNO; LABATO, 2017). Entretanto, a baixa incidência de hipotensão intradialítica pode ser atribuído à grande incidência de hipertensão nos cães do GHI, além de um correto uso do circuito extracorpóreo, contribuindo, assim, para que no período intradialítico houvesse menor ocorrência de hipotensão.

A ocorrência de vômitos é comum durante o tratamento dialítico (ELLIOT, 2000; BLOOM; LABATO, 2011), podendo ser devida à hipotensão, desvio do sangue do trato gastrointestinal ou reação à membrana do dialisador (FRANCEY; COWGILL, 2004), sendo que esta alteração é esperada durante o período intradialítico. Entretanto, houve baixa ocorrência nos cães do estudo em ambos estádios da doença.

Alterações neurológicas podem ser atribuídas à uremia ou ao próprio procedimento dialítico. A síndrome do desequilíbrio dialítico é causada por alterações na composição do sangue induzidas pela HDI, na qual ocorre remoção de ureia do compartimento do sangue mais rapidamente, resultando em gradiente osmótico que causa edema cerebral. Os sinais podem incluir agitação, desorientação, convulsões, coma ou morte (LANGSTON, 2002). No presente estudo observou-se apenas agitação e vocalização. Considerando que o protocolo dialítico inicial foi de baixa intensidade, deve-se considerar a hipótese de que tais sinais possam refletir apenas desconforto devido ao procedimento da diálise.

Nos cães DRC IV a média da taxa de remoção de ureia (URR) da primeira, segunda, terceira e quarta sessões dos cães do GHI foi de 0,40, 0,50, 0,52 e 0,53 sucessivamente, não ultrapassando os valores máximos indicados para cada animal, porém quando avaliados por hora, estes tiveram valores de $0,26 \pm 0,06$, $0,26 \pm 0,14$, $0,24 \pm 0,09$ e $0,25 \pm 0,08$ respectivamente. Apesar do URR horário estar acima do esperado para as respectivas sessões houve baixa incidência de complicações nas sessões de HDI, viabilizando o uso da técnica, (COWGILL, 2011). Uma vez que as prescrições de URR são baseadas em animais em IRA e que não há evidências de estudos em DRC, acredita-se que estes URRs estejam dentro do ideal para os animais DRC IV do estudo, necessitando mais estudos para sua comprovação.

CONCLUSÕES FINAIS

Após análise integral dos resultados, concluiu-se com o presente estudo que:

- A instituição do tratamento dialítico não alterou a condição clínica dos animais do estudo, entretanto, promoveu melhora dos parâmetros laboratoriais.

-O protocolo utilizado para hemodiálise apesar de incidir em URR inadequado, a dose de diálise atribuída aos cães não comprometeu a clínica dos animais.

-Destaca-se ainda que, apesar do tratamento com hemodiálise ser mais invasivo e passível da ocorrência de riscos em comparação ao tratamento com fluidoterapia, a incidência de complicações foi bastante baixa, demonstrando que seu uso em cães DRC IV é viável. Porém não sendo indicado nos cães DRC III, pela diminuição na sobrevida nesse estágio.

Uma vez que as prescrições de URR são baseadas em animais em IRA e que não há evidências de estudos em DRC, acredita-se que estes valores de URR sejam ideais para os animais DRC IV do estudo.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

ALLEN-DURANCE, A. E. A quick reference on phosphorus. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 47, p. 257-262, 2017.

ALLON, M. Treatment guidelines for dialysis catheter-related bacteremia: an update. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 54, p. 13-17, 2009.

ANCIERNO, M. J.; LABATO, M. A. Continuous renal replacement therapy / Hemodialysis. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C.; COTE, E. **Textbook of veterinary internal medicine**. 8. ed. Philadelphia: Elsevier, 2017. v. 1, p. 1194-1204.

BARTGES, J. W. Chronic kidney disease in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 42, n. 4, p. 669-692, 2012.

BLOOM, C. A.; LABATO, M. A. Intermittent hemodialysis for small animals. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 41, p. 115-133, 2011.

BROWN, S.; ATKINS, C.; BAGLEY, R.; CARR, A.; COWGILL, L.; DAVIDSON, M.; EGNER, B.; ELLIOTT, J.; HENIK, R.; LABATO, M.; LITTMAN, M.; POLZIN, D.; ROSS, L.; SNYDER, P.; STEPIEN, R. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, p. 542-558, 2007.

CHALHOUB, S.; LANGSTON, C.; POEPEL, K. Vascular access for extracorporeal renal replacement therapy in veterinary patients. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 41, p. 147-161, 2011a.

CHALHOUB, S.; LANGSTON, C. E.; EATROFF, A. Anemia of renal disease. What it is, what to do and what's new. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 13, n. 9, p. 629-640, 2011b.

COBRIN, A. R.; BLOIS, S. L.; KRUTH, S. A.; ABRAMS-OGG, A. C. G.; DEWEY, C. Biomarkers in the assessment of acute and chronic kidney diseases in the dog and cat. **Journal of Small Animal Practice**, v. 54, p. 647-655, 2013.

COWGILL, L. D. Management of the chronic hemodialysis patient. **Proceedings of the Advanced Renal Therapies Symposium**, p. 1–18, 2008.

COWGILL, L. D. Urea kinetics and intermittent dialysis prescription in small animals. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 41, p. 193-225, 2011.

COWGILL, L. D.; FRANCEY, T. Hemodialysis and extracorporeal blood purification. In: DIBARTOLA, S. P. **Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice**. 2. ed. Philadelphia: Elsevier, 2012. p. 680-713.

COWGILL, L. D.; GUILLAUMIN, J. Extracorporeal renal replacement therapy and blood purification in critical care. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 23, n. 2, p. 194-204, 2013.

COWGILL, L. D.; POLZIN, D. J.; ELLIOTT, J.; NABITY, M. B.; SEGEV, G.; GRAUER, G. F.; BROWN, S.; LANGSTON, C.; DONGEN, A. M. Is progressive chronic kidney disease a slow acute kidney injury? **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 46, p. 995-1013, 2016.

DAVIS, H.; JENSEN, T.; JOHNSON, A.; KNOWLES, P.; MEYER, R.; RUCINSKY, R.; SHAFFORD, H. 2013 AAHA/AAFP fluid therapy guidelines for dogs and cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 49, n. 3, p. 149–159, 2013.

DIBARTOLA, S. P.; DeMORAIS, H. A. Disorders of potassium: hypokalemia and hyperkalemia. In: DIBARTOLA, S. P. **Fluid, electrolyte, and acid-base**

disorders in small animal practice. 2. ed. Philadelphia: Elsevier, 2012. p. 92-119.

DIBARTOLA, S. P.; WESTROPP, J. L. Insuficiência renal aguda e crônica. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. cap. 44, p. 663-679.

DRU FORRESTER, S.; ADAMS, L. G.; ALLEN, T. A. Chronic kidney disease. In: HAND, M. S.; THATCHER, C. D.; REMILLARD, R. L.; ROUDEBUSH, P.; NOVOTNY, B. J. **Small animal clinical nutrition**. 5. ed. Topeka: Mark Morris Institute, 2010. p. 765–810.

ELLIOT, D. A. Hemodialysis. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 15, p. 136–148, 2000.

FIOCCHI, E. H.; COWGILL, L. D.; BROWN, D. C.; MARKOVICH, J. E.; TUCKER, S.; LABATO, M. A.; CALLAN, M. B. The Use of darbepoetin to stimulate erythropoiesis in the treatment of anemia of chronic kidney disease in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 31, n. 2, p. 476–485, 2017.

FISCHER, J. R.; PANTALEO, V.; FRANCEY, T.; COWGILL, L. D. Veterinary hemodialysis: advances in management and technology. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 34, p. 935-967, 2004.

FOSTER, J. D. Update on mineral and bone disorders in chronic kidney disease. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 46, n. 6, p. 1131–1149, 2016.

FRANCEY, T.; COWGILL, L. D. Hypertension in dogs with severe acute renal failure. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 18, p. 418, 2004.

FUNES, S.; DeMORAIS, H. A. A quick reference on high anion gap metabolic acidosis. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 47, p. 205-207, 2017.

GUILLAUMIN, J.; DIBARTOLA, S. P. A quick reference on hyponatremia. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 47, p. 213-217, 2017.

GIORGI, M.; YUN, H. Pharmacokinetics of mirtazapine and its main metabolites in Beagle dogs: a pilot study. **The Veterinary Journal**, v. 192, p. 239–241, 2012.

HIMMELFARB, J.; IKIZLER, T. A. Hemodialysis. **The New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 19, p. 1833–1845, 2010.

HOKAMP, J. A.; CIANCIOLO, R. E.; BOGGESS, M.; LEES, G. E.; BENALI, S. L.; KOVARSKY, M.; NABITY, M. B. Correlation of urine and serum biomarkers with renal damage and survival in dogs with naturally occurring proteinuric chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 30, p. 591-601, 2016.

HOKAMP, J. A.; NABITY, M. B. Renal biomarkers in domestic species. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 45, p. 28-56, 2016.

IRIS. **Staging of CKD (modified 2017)**. 2017a. Disponível em: <http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_2017_Staging_of_CKD_09May18.pdf>. Acesso em: 22 ago. 2018.

IRIS. **Treatment recommendations for CKD in Dogs**. 2017b. Disponível em: <http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_2017_DOG_Treatment_Recommendations_09May18.pdf>. Acesso em: 22 ago. 2018.

KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. Appendixes. In: _____. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5. ed. San Diego: Academic Press, 1997. p. 895-899.

KOGIKA, M. M.; WAKI, M. F.; MARTORELLI, C. R. Doença renal crônica. In: JERICÓ, M. M.; ANDRADE NETO, J. P.; KOGIKA, M. M. **Tratado de medicina veterinária interna de cães e gatos**. Rio de Janeiro: Guanabara Kogan, 2015. cap. 159, p. 1394-1409.

KOGIKA, M. M.; DeMORAIS, H. A. A quick reference on hyperkalemia. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 47, p. 223-228, 2017.

KOMENO, M.; AKIMOTO, A.; FUJITA, T.; ARAMAKI, T.; AOKI, M.; SHIMADA, T.; OHASHI F. Role of nitric oxide in hemodialysis-related hypotension in an experimental renal dysfunction dog model. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v. 66, p. 53-57, 2004.

LANGSTON, C. Hemodialysis in dogs and cats. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 24, n. 7, p. 540- 549, 2002.

LANGSTON, C. Managing fluid and electrolyte disorders in kidney disease. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 47, p. 471-490, 2017.

LANGSTON, C.; COOK, A.; EATROFF, A.; MITELBERG, E.; CHALHOUB, S. Blood transfusions in dogs and cats receiving hemodialysis: 230 cases (june 1997–september 2012). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 31, n. 2, p. 402–409, 2017.

LAZARETTI, P.; KOGIKA, M. M.; HAGIWARA, M. K.; LUSTOZA, M. D.; MIRANDOLA, R. M. S. Concentração sérica de paratormônio em cães com insuficiência renal crônica. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 58, p. 489-494, 2006.

LEES, G. E.; BROWN, S. A.; ELLIOT, J.; GRAUER, G. E.; VADEN, S. L. Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM

Forum Consensus Statement (Small Animal). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 19, p. 377-385, 2005.

LITTMAN, M. P. Protein-losing nephropathy in small animals. **The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 41, n. 1, p. 31-62, 2011.

O'NEIL, D. G.; ELLIOT, J.; CHURCH, D. B.; MC GREEVY, P. D.; THOMSON, P. C.; BRODBELT, D. C. Chronic kidney disease in dogs in UK veterinary practices: prevalence, risk factors, and survival. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, n. 4, p. 814-821, 2013.

POEPPEL, K.; LANGSTON, C. E.; CHALHOUB, S. Equipment commonly used in veterinary renal replacement therapy. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 41, n. 1, p. 177–191, 2011.

POLZIN, D. J. Chronic kidney disease in small animals. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 41, p. 15-30, 2011.

POLZIN, D. J. Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 23, p. 205-215, 2013.

POLZIN, D. J. Chronic kidney disease. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C.; COTE, E. **Textbook of veterinary internal medicine**. 8. ed. Philadelphia: Elsevier, 2017. v. 2, p. 4693-4734.

QUIMBY, J. M. Update on medical management of clinical manifestations of chronic kidney disease. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 46, p. 1163-1181, 2016.

RELFORD, R.; ROBERTSON, J.; CLEMENTS, C. Symmetric dimethylarginine: SDMA. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 46, n. 6, p. 941–960, 2016.

ROSS, S. Anticoagulation in Intermittent hemodialysis: pathways, protocols, and pitfalls. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 41, p. 163-175, 2011.

SAHANJ, M. M.; DAOU, T. M.; SAM, R.; CHENG, Y. L.; KJELLSTRAND, C. M.; ING, T. S. Dialysis disequilibrium syndrome revisited. **Hemodialysis International**, v. 5, p. 92-96, 2001.

SMETS, P. M. Y.; MADDENS, B. E. J.; DUCHATEAU, L.; DAMINET, S. Urinary markers in healthy young and aged dogs and dogs with chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, p. 65-72, 2010.

SYME, H. Hypertension in small animal kidney disease. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 41, p. 63-89, 2011.

TEJAS, V.; PATEL, M. D.; AJAY, K.; SINGH, M. B. Anemia in chronic kidney disease: new advances. **Heart Failure Clinics**, v. 6, p. 347-357, 2010.

TOLBERT, K.; BISSETT, S.; KING, A.; DAVIDSON, G.; PAPICH, M.; PETERS, E.; DEGERNES, L. Efficacy of oral famotidine and 2 omeprazole formulations for the control of intragastric pH in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 25, p. 47-54, 2011.

VADEN, S. L.; ELLIOT, J. Management of proteinuria in dogs and cats with chronic kidney disease. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 46, p. 1115-1130, 2016.

VADEN, S. L. Glomerular diseases. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C.; COTE, E. **Textbook of veterinary internal medicine**. 8. ed. Philadelphia: Elsevier, 2017. v. 2, p. 4735-4764.

WAKI, M. F.; MARTORELLI, C. R.; MOSKO, P. E.; KOGIKA, M. M. Classificação em estágios da doença renal crônica em cães e gatos:

abordagem clínica, laboratorial e terapêutica. **Ciência Rural**, v. 40, p. 2226-2234, 2010.

YERRAMILLI, M.; FARACE, G.; QUINN, J.; YERRAMILLI, M. Kidney disease and the nexus of chronic kidney disease and acute kidney injury – the role of novel biomarker as early and accurate diagnostics. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 46, p. 961-993, 2016.

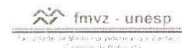
YEUN, J. Y.; ORNT, D. B.; DEPNER, T. A. Hemodialysis. In: SKORECKI, K.; CHERTOW, G. M.; MARSDEN, P. A.; TAAL, M. W.; YU, A. S. L. **Brenner and Rector's the kidney**. 10. ed. Philadelphia: Elsevier, 2016. p. 2058-2110.

ZEPEDA-OROZCO, D.; QUIGLEY, R. Dialysis disequilibrium syndrome. **Pediatric Nephrology**, v. 27, p. 2205-2211, 2012.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

Câmpus de Botucatu



HISTÓRICO ESCOLAR EM ANDAMENTO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: **MEDICINA VETERINÁRIA**

ÁREA: CLÍNICA VETERINÁRIA

CURSO: MESTRADO ACADÊMICO

ATO DE AUTORIZAÇÃO DE FUNCIONAMENTO DO PROGRAMA: RESOLUÇÃO UNESP 36 DE 09/11/1981

ATO DE RECONHECIMENTO: PROGRAMA RECONHECIDO PELA PORTARIA MINISTERIAL Nº 656, DE 22/05/2017, PUBLICADA NO D.O.U. DE 23/05/2017.

1. IDENTIFICAÇÃO:

Matrícula nº: MVB160245

Nome: **SILVANO SALGUEIRO GERALDES**

Filiação: ANTONIO SILVANO GERALDES e MARIA DA LUZ SALGUEIRO GERALDES

Naturalidade: SÃO PAULO / SP

Nacionalidade: BRASILEIRA

Data de Nascimento: 11/11/1978

CPF: 284.893.428-06

Cédula de Identidade nº 32.499.843-0

Órgão Emissor: SSP/SP

em 17/04/2013

Título de Eleitor nº 2216191001/16

Zona: 053

expedido em 23/05/1997

Documento Militar nº 124811

2. CURSO SUPERIOR

Curso: MEDICINA VETERINÁRIA

Estabelecimento: FACULDADE DE CIÊNCIAS SOCIAIS E AGRÁRIA DE ITAPEVA

Cidade: ITAPEVA

Estado: SP

Data de Conclusão: 01/02/2013

3. DATA DE INÍCIO NO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: 01/08/2016

4. ORIENTADOR: PRISCYLLA TATIANA CHALFUN GUIMARÃES OKAMOTO

5. PROFICIÊNCIA EM LÍNGUAS: INGLÊS

Data da Aprovação: 23/10/2015

6. DATA DA INTEGRALIZAÇÃO DE CRÉDITOS EM DISCIPLINAS: 29/01/2018

7. TÍTULO DO PROJETO DE PESQUISA: **Perfil eletroforético de cães com Doença Renal Crônica em estágio IV submetidos a Hemodiálise Intermitente**

8. DATA DO EXAME GERAL DE QUALIFICAÇÃO:

CONCEITO:

9. DATA DA DEFESA:

CONCEITO:

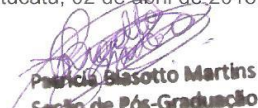
10. TÍTULO OBTIDO:

11. ATIVIDADE COMPLEMENTAR:

12. SUSPENSÃO:

13. DESLIGAMENTO:

Botucatu, 02 de abril de 2018.


Patrícia Blasotto Martins
Seção de Pós-Graduação
FMVZ



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"



Câmpus de Botucatu

HISTÓRICO ESCOLAR EM ANDAMENTO

Nome do Programa: MEDICINA VETERINÁRIA							
Curso: MESTRADO ACADÊMICO							
Matrícula nº: MVB160245							
Nome: SILVANO SALGUEIRO GERALDES							
Disciplinas	Ano	Período letivo	Créditos	Carga Horária	Freq	Conceito	
Bioquímica e Citologia dos Líquidos do Organismo Animal - AE	2013	1º Semestre	4	60	100	A	
Enfermidades Infecto-Contagiosas de Cães: Etiopatogenia, Clínica, Diagnóstico, Tratamento e Profilaxia - AE	2013	2º Semestre	6	90	100	A	
Enteropatógenos em Animais Domésticos - AE	2013	2º Semestre	4	60	100	A	
Doenças Infecciosas em Animais Domésticos com Programas Oficiais de Saúde Animal	2016	2º Semestre	4	60	100	A	
Problemas Dermatológicos de Pequenos Animais	2016	2º Semestre	2	30	100	A	
Tópicos Especiais: Medicina Interna de Pequenos Animais - Atualidades	2016	2º Semestre	1	15	100	A	
Tópicos Especiais: Nefrologia e Urologia de Pequenos Animais	2016	2º Semestre	2	30	100	A	
Virologia Básica	2016	2º Semestre	3	45	100	A	
Dermatologia de Pequenos Animais	2017	1º Semestre	3	45	100	A	
Hemostasia Veterinária	2017	1º Semestre	3	45	100	A	
Tópicos Especiais: Técnicas Minimamente Invasivas de Contracepção Cirúrgica em Cães - T	2017	1º Semestre	3	45	100	A	
Total de créditos em disciplinas				35	525		
Total de créditos em atividades complementares (*)							
Total de créditos em dissertação							
TOTAL GERAL DE CRÉDITOS			35	525			
Regulamento do Programa aprovado pela Resolução UNESP 17 de 10/02/2012							
1 crédito correspondente a 12 horas de atividades programadas até 13/9/99 (Res. UNESP 46, DE 18/6/91)							
1 crédito correspondente a 15 horas de atividades programadas a partir de 14/9/99 (Res. UNESP 45, DE 14/9/99)							
CONCEITOS:							
A - Excelente; B - Bom; C - Regular; D/R - Reprovado; J - Cancelamento							
OBS: AE - Disciplina cursada como aluno especial TP - Disciplina cursada no programa T - Disciplina cursadas fora do Programa							

Botucatu, 02 de abril de 2018.


Rosângela Diasotto Martins
Suplente de Pós-Graduação
FMVZ

SÚMULA CURRICULAR

1. Formação acadêmica/Titulação

Ano	Título ou atividade	Instituição
2008	Graduação	Faculdade de Ciências Sociais e Agrárias de Itapeva
2008 a 2012	Bolsista de Iniciação Científica	NUPES Faculdade de Ciências Sociais e Agrárias de Itapeva
2014	Treinamento Técnico Fapesp TT3	Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista
2016	Mestrado <i>strictu sensu</i>	Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista

2. Participação em Eventos

2.1 I Workshop Internacional de Diálise Peritoneal, realizado no dia 28 de Novembro de 2016. Carga horária de 7h30. (Botucatu/SP).

2.2 Congresso Paulista de Especialidades, realizado nos dias 28 a 30 de Outubro de 2014. Carga horária de 24horas. (São Paulo/SP).

2.3 I Workshop Nefrologia de Pequenos Animais de Clínica Medica de Pequenos Animais: Departamento de Clínica Veterinária da FMVZ – Unesp – Campus de Botucatu – SP, nos dias 14,15 e 16 de Outubro de 2016. Carga horaria de 13h20. (Botucatu/SP).

3. Artigos Publicados

3.1 VIEIRA, A. N. L. S.; GERALDES, S. S.; RAMOS, P. R. R.; MELCHERT, A.; GUIMARÃES-OKAMOTO, P. T. C. Lesão renal aguda e sepse - revisão de literatura. **Revista Científica de Medicina Veterinária. Pequenos Animais e Animais de Estimação**, v. 15, p. 60-65, 2018.

- 3.2 MELCHERT, A.; BARRETTI, P.; GUIMARÃES-OKAMOTO, P. T. C.; CUADRADO, M.; CANEVESE, S. R.; GERALDES, S. S.; SANT'ANNA, P. B. Intradialytic complications in dogs with acute renal failure submitted to intermittent hemodialysis. **Asian Journal of Animal and Veterinary Advances**, v. 12, p. 288-293, 2017.
- 3.3 DE MARCHI, P. N.; VIEIRA, A. N. L. S.; RIBEIRO, J. F. A.; GERALDES, S. S.; RAMOS, P. R.; MELCHERT, A.; GUIMARÃES-OKAMOTO, P. T. C. Use of nandrolone decanoate in treatment of pure red cell aplasia secondary to diclofenac administration: a case report. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 32, p. 44-47, 2017.
- 3.4 MELCHERT, A.; GERALDES, S. S.; VIEIRA, A. N. L. S.; TAKAHIRA, R. K.; RAMOS, P. R.; BARRETTI, P.; PADOVANI, C. R.; SANT'ANNA, P. B.; RIBEIRO, J. F. A.; GUIMARÃES-OKAMOTO, P. T. C. Intermittent hemodialysis in dogs with chronic kidney disease stage III. **Ciencia Rural**, v. 47, p. 1-7, 2017.
- 3.5 GUIMARÃES-OKAMOTO, P. T. C.; GERALDES, S. S.; RIBEIRO, J. F. A.; VIEIRA, A. N. L. S.; PORTO, L. P.; BARRETTI, P.; LOURENÇO, M. L. G.; MELCHERT, A. Reversal of acute kidney injury after peritoneal dialysis in a dog: a case report. **Veterinarni Medicina**, v. 61, n. e.7, p. 399-403, 2016.
- 3.6 GUIMARÃES-OKAMOTO, P. T. C.; SILVA, M. C. L.; SEQUEIRA, J. L.; HATAKA, A.; CHACAR, F. C.; GERALDES, S. S.; RIBEIRO, J. F. A.; MELCHERT, A. Primary diffuse large B cell lymphoma in kidney with involvement of central Nervous system and heart in a siamese cat. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 44, p. 1-4, 2016.

4. Resumos publicados em anais de congressos

- 4.1 VIEIRA, A. N. L. S.; GERALDES, S. S.; MELCHERT, A.; BARRETTI, P.; GUIMARAES-OKAMOTO, P. T. C. Avaliação da eficácia do reuso dos

hemodializadores de cães com doença renal crônica submetidos à hemodiálise intermitente. In: CONGRESSO MEDVEP DE ESPECIALIDADES VETERINÁRIAS, 2015, Curitiba. **Resumos...** Curitiba, 2015.

4.2 GUIMARAES-OKAMOTO, P. T. C.; MELCHERT, A.; GERALDES, S. S.; RIBEIRO, J. F. A.; VIEIRA, A. N. L. S.; ARAUJO, M. M. A. G. Hemodiálise intermitente no tratamento de cão com doença renal crônica em fase aguda. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE MEDICINA VETERINÁRIA, 2014, Gramado. **Resumos...** Gramado, 2015.

4.3 GUIMARAES-OKAMOTO, P. T. C.; MELCHERT, A.; GERALDES, S. S.; RIBEIRO, J. F. A.; VIEIRA, A. N. L. S. Hemodiálise intermitente em um cão hígido. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE MEDICINA VETERINÁRIA, 2014, Gramado. **Resumos...** Gramado, 2014.

4.4 GERALDES, S. S.; RIBEIRO, J. F. A.; SOUZA, F. B.; MELCHERT, A.; GUIMARAES-OKAMOTO, P. T. C. Uso da terapia de substituição renal na redução da uremia em um cão com doença renal crônica. In: CONGRESSO PAULISTA DAS ESPECIALIDADES, 2014, São Paulo. **Resumos...** São Paulo, 2014.

4.5 PORTO, L. P.; GUIMARAES-OKAMOTO, P. T. C.; MELCHERT, A.; YMAUTI, T. H. S.; DEMARCHI, P. N.; GERALDES, S. S.; RIBEIRO, J. F. A. Comparação entre o comportamento alimentar e a relação homem-animal entre proprietários de cães obesos e normais, atendidos pelo Serviço de Clínica de Pequenos Animais-FMVZ-Unesp-Botucatu. In: CONGRESSO PAULISTA DE CLÍNICOS VETERINÁRIOS DE PEQUENOS ANIMAL, 2014, São Paulo. **Resumos...** São Paulo, 2014.

5. Palestras ministradas

5.1 “Técnicas dialíticas: hemodiálise e diálise peritoneal” no Curso de Especialização em Nefrologia e Urologia em Cães e Gatos, promovido pela

ANCLIVEPA-SP (São Paulo/SP). Nos dias 06 e 07 de Outubro de 2017. Carga horária de 16 horas.

6. Colaboração em aulas

6.1 Aulas teórico-práticas "Hemodiálise Intermitente em Pequenos Animais", entre os períodos de (Maio de 2014 à Março de 2018), totalizando 25 aulas junto a disciplina "Clínica II e Prática Hospitalar e de Fazendas", aos alunos do 4º ano da Graduação em Medicina Veterinária, FMVZ-Unesp-Botucatu. Cargas horaria 29 horas aula.

6.2 Aulas teórico-práticas "Princípios da Biofísica". I, entre os períodos de (Março de 2014 à Maio de 2017), totalizando 4 aulas, junto a Disciplina de Biofísica, aos alunos do 1º ano de graduação em Medicina Veterinária, FMVZ-UNESP Botucatu. Carga horaria 8 horas aula.

6.3 Aula teórica "Hemodiálise Intermitente em Pequenos Animais", no segundo semestre de 2016, totalizando 25 aulas junto a disciplina "Clínica I e Prática Hospitalar e de Fazendas", aos alunos do 4º ano da Graduação em Medicina Veterinária, FMVZ-Unesp-Botucatu. Cargas horaria 1 hora aula.

7. Treinamentos, cursos e estágios

7.1 Curso Prático de Clínica Médica de Pequenos Animais, junto ao DEPARTAMENTO DE CLÍNICA VETERINÁRIA da Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho", realizado no período de 06 de Janeiro de 2014 a 06 de Março de 2014. Carga horaria de 344 horas.

7.2 Estágio de Treinamento em Hemodiálise, junto a Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas de Botucatu, realizado no período de 01 de Fevereiro de 2014 a 31 de Maio de 2014.

7.3 Treinamento em Painéis de Reprocessamento de Dialisadores e Linhas, junto ao Centro de Diálise de Pequenos Animais – FMVZ-Unesp-Botucatu/SP, realizado no dia 03 de Junho de 2014.

7.4 Treinamento Maquinas Novo Usuário Fresenius, junto ao Centro de Diálise de Pequenos Animais – FMVZ-Unesp-Botucatu/SP, realizado no dia 19 de Maio de 2014. Carga horaria de 8horas.