

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA VETERINÁRIA

DETERMINAÇÃO DO PERFIL ARRITMOGÊNICO EM CÃES COM DOENÇA
RENAL CRÔNICA ESTÁDIO IV SUBMETIDOS À HEMODIÁLISE INTERMITENTE

ANGÉLICA ALFONSO

Botucatu – SP
Agosto, 2019

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA VETERINÁRIA

DETERMINAÇÃO DO PERFIL ARRITMOGÊNICO EM CÃES COM DOENÇA
RENAL CRÔNICA ESTÁDIO IV SUBMETIDOS À HEMODIÁLISE INTERMITENTE

ANGÉLICA ALFONSO

Tese apresentada junto ao Programa de
Pós-Graduação em Medicina Veterinária
para obtenção do título de Doutora.

Orientadora: Profa. Ass. Dra. Maria Lúcia
Gomes Lourenço.

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Alfonso, Angelica.

Determinação do perfil arritmogênico em cães com doença renal crônica estágio IV submetidos à hemodiálise intermitente / Angelica Alfonso. - Botucatu, 2019

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

Orientador: Maria Lúcia Gomes Lourenço

Capes: 50501062

1. Cães - Doenças. 2. Insuficiência renal crônica. 3. Hemodiálise. 4. Cardiologia veterinária. 5. Nefrologia veterinária.

Palavras-chave: Cães; Cardiologia; Nefrologia.

Nome do Autor: Angélica Alfonso

Título: Determinação do perfil arritmogênico em cães com doença renal crônica estágio IV submetidos à hemodiálise intermitente.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Ass. Dra. Maria Lúcia Gomes Lourenço

Presidente e Orientadora

Departamento de Clínica Veterinária

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - Unesp – Botucatu/SP.

Prof. Ass. Dra. Priscylla Tatiana Chalfun Guimarães Okamoto

Membro Titular

Departamento de Clínica Veterinária

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - Unesp – Botucatu/SP

Prof. Ass. Dra. Bertha Furlan Polegato

Membro Titular

Departamento de Clínica Médica

Faculdade de Medicina - Unesp – Botucatu/SP

Prof. Ass. Dr. Luiz Henrique de Araújo Machado

Membro Titular

Departamento de Clínica Veterinária

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - Unesp – Botucatu/SP

Prof. Dr. Ronaldo Jun Yamato

Membro Titular

Naya Cardiologia Veterinária – São Paulo/SP.

Data da defesa: 14 de Agosto de 2019.

DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho às duas grandes bases e referências que tenho em minha vida, à minha mãe, **Lucimara** e à minha orientadora, professora **Maria Lúcia**. Também o dedico aos meus pacientes cardiopatas, aos que tive e aos que terei, nada disso faria sentido se não fosse o desejo de ser uma profissional melhor para eles.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por todas as oportunidades que colocou em meu caminho e por ter me dado forças para superar todos os desafios e dificuldades ao longo destes anos.

*Agradeço e dedico este trabalho à minha grande amiga e segunda mãe, minha orientadora, professora **Maria Lúcia Gomes Lourenço**. Digo segunda mãe, porque você fez muito mais que me orientar em uma carreira acadêmica, você transformou sua primogênita não apenas em uma profissional melhor, mas também em um ser humano melhor. Construímos uma relação (desde a graduação, mestrado e doutorado) fundamentada em amizade, respeito e admiração, de maneira que a estimo e a tenho como um membro de minha família, e graças a esses alicerces, tenho certeza de que a relação que estabelecemos não se encerrará com o final deste ciclo.*

*Agradeço e dedico este trabalho à minha mãe, **Lucimara F.S. Alfonso**. Durante a minha trajetória pelo doutorado, passamos por um dos momentos mais esperados e difíceis de nossas vidas: seu transplante cardíaco. E mesmo diante das dificuldades que passamos em seu período de recuperação, você em momento algum deixou de me incentivar a continuar firme e forte com meus estudos. Jamais me esquecerei de todo seu apoio e de todos os esforços que você não mediu para que eu chegasse até aqui. Todas as minhas conquistas são suas!*

*Agradeço à professora **Miriam H. Tsunemi** pela análise estatística dos resultados, e pela paciência e dedicação que teve em me auxiliar nas interpretações dos mesmos todas as vezes que a recorri.*

*Sou muito grata à professora **Priscylla Tatiana C.G. Okamoto** com sua colaboração para realizar este estudo no Centro de Diálise de Pequenos Animais, assim como sou grata à sua equipe de pós-graduandos do serviço de Nefrologia e Urologia pela participação nas colheitas de dados e pela disposição em me ajudar a sanar todas as dúvidas sobre nefrologia e hemodiálise que tive.*

Agradeço a todos os docentes que foram membros da banca de qualificação e defesa, pela dedicação, pelo tempo dispendido e pelas valiosas contribuições para aprimorarmos este trabalho.

Agradeço à Capes (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pela concessão da bolsa durante o curso de Doutorado.

Durante estes anos na pós graduação, tive a sorte de fazer muitas amizades no dia a dia da rotina hospitalar, e não poderia deixar de agradecer aos residentes da CMPA. Agradeço a todas as turmas que acompanhei nos meus dias de rotina ambulatorial, desde 2013 até hoje. Vocês me permitem ensinar o pouco que sei, e acima de tudo, me permitem aprender com vocês também e com todos os pacientes cardiopatas que atendemos juntos. Obrigada pela confiança ao solicitarem minha ajuda, vocês tornam os meus dias mais alegres e doces.

Agradeço à razão de tudo isso: meus pacientes e proprietários. Não existiria aprendizado sem vocês, e o motivo pelo qual iniciei os estudos na pós-graduação se deve ao desejo de me tornar uma profissional cada dia melhor para poder atendê-los e ajudá-los com as cardiopatias.

Agradeço também a todos os integrantes do grupo de pesquisa em Cardiologia e Neonatologia Veterinária, pela parceria e por toda a troca de conhecimentos que compartilhamos ao longo destes anos.

Por fim, sou muito grata ao que o doutorado me proporcionou: conhecimento, desafios, oportunidades, e muita maturidade. Espero que este conteúdo possa contribuir de alguma forma àqueles que se interessam ou venham a se interessar pelo tema aqui abordado.

EPÍGRAFE

"Demore o tempo que for para decidir o que você quer da vida, e depois que decidir não recue ante nenhum pretexto, porque o mundo tentará te dissuadir."

*Assim falava Zaratustra, **Friedrich Nietzsche**.*

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Critérios para estadiamento de um cão com DRC.....31

Quadro 2. Valores de referência de eletrocardiograma (ECG), exame físico, pressão arterial sistêmica (PAS) e exames laboratoriais na espécie canina.....86

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Delineamento experimental adotado para cães com DRC IV submetidos ao tratamento clínico.....	32
Figura 2. Delineamento experimental adotado para cães com DRC IV submetidos à HDI.....	33
Figura 3. Valores médios de duração do complexo QRS de cães com DRC IV submetidos ao tratamento clínico (linha vermelha) e HDI (linha azul) antes e após três sessões de tratamento. *Diferença significativa entre os grupos (p<0,05).....	41
Figura 4. Valores médios de duração de onda T de cães com DRC IV submetidos ao tratamento clínico (linha vermelha) e HDI (linha azul) antes e após três sessões de tratamento. *Diferença significativa entre os grupos (p<0,05).....	41
Figura 5. Valores médios da amplitude de onda T de cães com DRC IV submetidos ao tratamento clínico (linha vermelha) e HDI (linha azul) antes e após três sessões de tratamento. *Diferença significativa entre os grupos (p<0,05).....	41
Figura 6. Valores médios de PAS de cães com DRC IV submetidos ao tratamento clínico (linha vermelha) e grupo HDI (linha azul) antes e após três sessões de tratamento.....	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Principais arritmias encontradas em cães com DRC IV submetidos ao tratamento clínico e HDI, pré e pós três sessões de tratamento.....	40
Tabela 2. Médias e desvios padrões da frequência cardíaca (FC) e parâmetros eletrocardiográficos preditivos de arritmias de cães com DRC IV submetidos ao tratamento clínico e HDI, pré e pós três sessões de tratamento.....	42
Tabela 3. Médias e desvios padrões dos índices de VFC de cães com DRC IV submetidos ao tratamento clínico e HDI, pré e pós três sessões de tratamento.....	43
Tabela 4. Médias e desvios padrões dos exames laboratoriais e pressão arterial sistêmica (PAS) de cães com DRC IV submetidos ao tratamento clínico e HDI, pré e pós três sessões de tratamento.....	44
Tabela 5. Médias e desvios padrões dos parâmetros preditivos de arritmias e índices de VFC do grupo controle e de cães com DRC IV após a terceira sessão de tratamento clínico e HDI.....	46
Tabela 6. Correlações e valores de p entre a presença de arritmias, parâmetros eletrocardiográficos e eletrólitos avaliados durante as três sessões de tratamento em cães com DRC IV dos grupos tratamento clínico e HDI.....	47

ABREVIATÖES

bpm: batimentos por minuto

Cr: creatinina

CVP: contração ventricular prematura

DRC: doença renal crônica

dP: dispersão onda P

dQT: dispersão intervalo QT

ECG: eletrocardiograma

FA: fibrilação atrial

FC: frequência cardíaca

HCO₃: bicarbonato

HDI: hemodiálise intermitente

HF: *High frequency* ou alta frequência

VG: volume globular

iCa: cálcio ionizado

K: potássio

LF: *Low frequency* ou baixa frequência

LF/HF: Relação baixa frequência sobre alta frequência

Mg: magnésio

mV: milivolt

Na: sódio

P: fósforo

PAS: pressão arterial sistólica

RMSSD: Raiz quadrada da soma das diferenças sucessivas entre intervalos RR normais adjacentes ao quadrado

RR: Intervalos de tempo entre duas ondas R consecutivas

s: segundos

SDNN : Desvio padrão de todos os intervalos R-R normais

TC: tratamento clínico

UPC: razão proteína/creatinina urinária

VFC: variabilidade da frequência cardíaca

SUMÁRIO

	Página
RESUMO	11
ABSTRACT	12
1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1 Alterações cardiovasculares no paciente doente renal crônico	17
2.2 Hemodiálise intermitente (HDI)	19
2.3 Parâmetros eletrocardiográficos preditivos de arritmias cardíacas	21
2.4 Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)	23
3. HIPÓTESES	26
4. OBJETIVOS	28
5. MATERIAL E MÉTODOS	30
6. RESULTADOS	39
7. DISCUSSÃO	49
8. CONCLUSÕES	55
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57
10. TRABALHO CIENTÍFICO	62
11. ANEXOS	86

ALFONSO, A. **Determinação do perfil arritmogênico em cães com doença renal crônica estágio IV submetidos à hemodiálise intermitente.** Botucatu, 2019. 86p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

RESUMO

A doença renal crônica (DRC) é uma alteração com elevada casuística na clínica de pequenos animais, caracterizada por lesão irreversível dos néfrons. Muitos avanços foram realizados na conduta terapêutica do paciente nefropata na clínica de cães e gatos, dentre estes, a instituição da hemodiálise intermitente (HDI), representando um tratamento suporte importante. Em medicina, muitos indicadores relacionados ao risco de mortalidade têm sido explorados, dentre eles a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), a dispersão da onda P, bem como a dispersão do intervalo QT já muito estudados, inclusive em pacientes submetidos à hemodiálise. O objetivo do presente estudo consistiu em avaliar a VFC, bem como descrever o perfil arritmogênico de cães portadores de DRC IV submetidos à HDI e compará-los a cães portadores de DRC IV submetidos apenas ao tratamento clínico e a cães saudáveis. Foram utilizados 30 cães, de ambos os sexos, de variadas idades e raças, pesando entre 15 a 30 kg. Os animais foram divididos em três grupos, sendo o grupo I (controle) –com 10 cães saudáveis, grupo II (tratamento clínico) –com 10 cães com DRC em estágio IV, submetidos ao tratamento clínico, duas vezes por semana e grupo III (HDI) –com 10 cães com DRC IV, submetidos, ao tratamento clínico e dialítico, duas vezes por semana. As análises clínicas, laboratoriais, índices de VFC e parâmetros eletrocardiográficos, bem como as dispersões do intervalo QT e onda P foram realizadas nos dois grupos de DRC IV, antes de cada sessão de tratamento clínico/ HDI, e após o término das mesmas, durante as três primeiras sessões. Os cães com DRC IV submetidos à HDI apresentaram desequilíbrios eletrolíticos, e achados eletrocardiográficos importantes, incluindo arritmias cardíacas, bem como dispersão de onda P e QT maiores quando comparadas a animais submetidos apenas ao tratamento convencional e à animais hígidos. No entanto, os índices de VFC obtidos ao final das sessões dialíticas foram melhores quando comparados aos cães submetidos apenas ao tratamento convencional.

Palavras-chave: cardiologia, cães, nefrologia.

ALFONSO, A. **Determination of arrhythmogenic profile in dogs with chronic kidney disease stage IV submitted to intermittent hemodialysis.** Botucatu, 2019. 86p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is an alteration with high casuistry in the small animal clinic, characterized by irreversible damage of the nephrons. Many advances have been made in the therapeutic management of the nephropathic patient in the clinic of dogs and cats, among them, the institution of intermittent hemodialysis (IHD), representing an important support treatment. In medicine, many indicators related to mortality risk have been explored, including heart rate variability (HRV), P-wave dispersion, as well as the dispersion of the QT interval already widely studied, including in patients undergoing hemodialysis. The objective of the present study was to evaluate the HRV, as well as to characterize the arrhythmogenic profile of dogs with CKD stage IV undergoing IHD and to compare them to dogs with CKD stage IV submitted only to clinical treatment and to healthy dogs. Thirty dogs of both sexes, of varying ages and races, weighing between 15 and 30 kg were used. The animals were divided into three groups, group I (control) - 10 healthy dogs, group II (clinical treatment) - 10 dogs with CKD IV, submitted to clinical treatment twice a week and group III (IHD) - 10 dogs with CKD IV, submitted, in addition to clinical treatment, to dialysis treatment, with intermittent hemodialysis, twice a week. Clinical, laboratory, HRV indexes and electrocardiographic parameters as well as QT and P-wave dispersions were performed in both CKD groups, prior to and after the end of each clinical treatment/IHD session, during three first sessions. Dogs with CKD IV undergoing IHD had electrolyte imbalances, and important electrocardiographic findings, including cardiac arrhythmias, as well as higher P and QT wave dispersion when compared to conventionally treated and healthy animals. However, HRV indices obtained at the end of dialysis sessions were better when compared to dogs submitted only to conventional treatment.

Key words: cardiology, dogs, nephrology.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é uma doença comumente diagnosticada na prática de pequenos animais. Trata-se de uma síndrome caracterizada por curso longo, decorrente de lesões morfofuncionais irreversíveis no parênquima renal, resultando em falha na capacidade reguladora/excretora renal ocasionando desequilíbrios eletrolíticos, ácido-básicos e hídrico, além do progressivo acúmulo de substâncias tóxicas (POLZIN, 2011).

Considerando o prognóstico do paciente portador da DRC, novas opções terapêuticas como a hemodiálise intermitente (HDI) e diálise peritoneal, estão sendo cada vez mais aplicadas na lesão renal aguda e DRC. A HDI consiste na troca, entre sangue e a solução dialisante, de solutos e água, com o objetivo de remover os produtos metabólicos tóxicos e corrigir o balanço hidroeletrolítico e ácido-básico, alterados na DRC devido às alterações causadas pela uremia (FISCHER et al., 2004; LANGSTON, 2008). No entanto, os efeitos deste procedimento sobre o sistema cardiovascular do paciente DRC, em Medicina Veterinária, ainda são desconhecidos.

Diversos marcadores eletrocardiográficos têm sido estudados como ferramenta diagnóstica e na estratificação de risco em indivíduos com doenças cardíacas. Dentre tais marcadores, destacam-se a dispersão do intervalo QT (TSE et al., 2016) e dispersão da onda P (DILAVÉRIS et al., 1999; OKUTUCU et al., 2016).

A dispersão do intervalo QT (dQT), reflete as diferenças regionais de repolarização ventricular (TSE et al., 2016). Acredita-se que o aumento da dispersão no tempo de recuperação ventricular indique um maior risco para o desenvolvimento de arritmias ventriculares graves e morte súbita (MALIK e BATCHVAROV, 2000). A dispersão da onda P (dP) tem sido utilizada como um índice de prognóstico para o desenvolvimento da fibrilação atrial (FA). Este índice é definido como a diferença entre a duração máxima e mínima de ondas P gravadas nas diferentes derivações do ECG (DILAVÉRIS et al., 1998; DILAVÉRIS et al., 1999; OKUTUCU et al., 2016). Ozben et al. (2009) observaram que a dispersão da onda P aumentou significativamente durante a sessão de hemodiálise (HD) em humanos.

A VFC reflete a influência antagônica oscilatória dos ramos simpático e parassimpático (vagal) do sistema nervoso autônomo (SNA) sobre o nodo sinusal, e sua avaliação permite analisar a resposta do SNA frente ao estresse e condições patológicas; reduções nos seus valores indicam dominância simpática, enquanto que seu aumento

está correlacionado com elevado tônus parassimpático (VON BORREL et al., 2007), podendo representar um marcador prognóstico frente a doenças crônicas e eficácia terapêutica, como já descrito em humanos com DRC que passaram por tratamento dialítico (FUKUTA et al., 2002; RANPURIA et al., 2008).

O eletrocardiograma é uma ferramenta diagnóstica de baixo custo e acessível que traz importantes informações com implicações prognósticas em termos de mortalidade cardiovascular. A monitoração constante eletrofisiológica é fundamental quando há disfunção renal, principalmente durante a instituição de seu tratamento, a fim de se reconhecer precocemente suas repercussões cardiovasculares, possibilitando melhor prognóstico ao paciente. Diante disso, o objetivo do presente estudo consistiu em descrever o efeito da HDI sobre os índices de VFC e parâmetros eletrocardiográficos de cães portadores de DRC IV submetidos a esta terapia.

REVISÃO DE LITERATURA

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Alterações cardiovasculares no paciente doente renal crônico

A DRC é caracterizada por sua natureza irreversível e, frequentemente, progressiva. Independentemente do tipo de lesão inicial, com a progressão da doença, tem-se o comprometimento de glomérulos, túbulos e interstício, culminando com perda de néfrons e diminuição da taxa de filtração glomerular, provocando desequilíbrios eletrolítico, ácido-básico e hídrico, além do progressivo acúmulo de substâncias tóxicas (POLZIN, 2011).

Os rins estão envolvidos com todo o processo de homeostase, logo, a perda da sua função apresenta repercussões sistêmicas e associa-se a vários distúrbios metabólicos que comprometem a qualidade de vida do animal. Quando a função renal diminui, existe comprometimento dos processos normais de filtração glomerular que resultam em retenção de compostos que deveriam ser excretados (por exemplo, fósforo e creatinina) e perda de compostos que deveriam ser conservados (por exemplo, água e proteínas) (BARTGES, 2012). A DRC ocorre quando os mecanismos compensatórios não são mais capazes de manter as principais funções exócrinas, regulatórias e endócrinas em pacientes nefropatas. A retenção de solutos nitrogenados, desequilíbrios do balanço hídrico, ácido-básico e eletrolítico, e falha na produção de hormônios constituem a síndrome da DRC. Os principais sinais clínicos são poliúria e polidipsia, que se manifestam quando há comprometimento de pelo menos 75% dos néfrons de ambos os rins (MADDISON, 2008).

A Sociedade Internacional de Interesse Renal (*International Renal Interest Society* - IRIS) propõe um sistema de classificação composto por quatro estágios de evolução da DRC em cães e em gatos. O estágio IV caracteriza-se pela presença de intensa azotemia (creatinina sérica superior a $5,0\text{mg dL}^{-1}$ para cães e gatos). Nesse estágio, o paciente apresenta importante perda da função renal que pode estar relacionada à falência renal e apresentar diversas manifestações sistêmicas da uremia como, por exemplo, alterações gastrintestinais, neuromusculares ou cardiovasculares (IRIS Staging System of CKD, 2017).

Na DRC, com diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG), a capacidade de concentrar a urina fica prejudicada. Mecanismos hemodinâmicos compensatórios são ativados provocando retenção de sódio e água, expansão de volume e consequente

aumento da pré-carga que se reflete no coração. Esse quadro pode ser agravado pela ativação simpática e vasoconstrição, mediada pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) frequentemente ativado, podendo, assim, ocorrer hipertensão arterial sistêmica e sobrecarga cardíaca. O desequilíbrio eletrolítico, ácido básico e homeostático, além do elevado número de citocinas pró-inflamatórias circulantes e toxinas urêmicas, também afetam a função miocárdica (RONCO et al., 2008).

Os principais desequilíbrios eletrolíticos de importância clínica encontrados nesta síndrome são a hiperfosfatemia e hipocalcemia (POLZIN, 2011). A hipocalcemia ocorre devido à anorexia/hiporexia, excessiva perda renal de potássio fluxo-mediada, acidose metabólica e pela ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (BARTGES, 2012). Arritmias cardíacas podem se desenvolver, pois esse desequilíbrio eletrolítico retarda a repolarização ventricular, aumenta a duração do potencial de ação e a automaticidade do coração. Arritmias supraventriculares e ventriculares, o prolongamento do intervalo QT e ondas U foram observados em cães com hipocalcemia aguda (2,0 mEq/L). Variações no segmento ST, amplitude diminuída de onda T e aparecimento da onda U são observadas na hipocalcemia desenvolvida gradualmente (Di BARTOLA, 2012).

O termo hipertensão arterial sistêmica é aplicado ao aumento sustentado da pressão sistólica, e geralmente é categorizada em três tipos. Pode ser provocada por estresse ambiental ou situacional, ocorrendo em associação a outros processos patológicos que elevam a PAS (ou seja, hipertensão secundária), ou na ausência de outros processos causadores de doença (isto é, hipertensão idiopática). A DRC é a principal causa de hipertensão arterial sistêmica em pequenos animais, podendo estar presente em qualquer estágio da doença e não se relacionando diretamente à concentração sérica de creatinina. Cães e gatos hipertensos geralmente apresentam pouca ou nenhuma azotemia (ACIERNO et al., 2018).

Vários fatores levam ao desenvolvimento de uma hipertensão arterial sistêmica secundária, dentre eles: ativação do sistema renina-angiotensina aldosterona e consequente expansão do volume do líquido extracelular, aumento dos níveis séricos de adrenalina e norepinefrina, aumento da resposta vascular a norepinefrina, diminuição da atividade do sistema cinina-caliceína, aumento do débito cardíaco, aumento da vasopressina que promove vasoconstrição, além de prolongar a redução da excreção hídrica renal, e por fim, aumento da resistência vascular periférica (ROSS, 1992).

A hipertensão arterial sistêmica perpetua o dano vascular e aumenta a resistência vascular periférica e renal, a qual induz a progressão da DRC, acentuando a hipertensão arterial. Desta maneira, os órgãos mais afetados são os envolvidos na regulação do fluxo sanguíneo (coração) e os que contêm extensas redes arteriolas ou capilares (olhos, cérebro, rins) (ACIERNO et al., 2018). A alteração cardíaca mais comum na hipertensão arterial é o desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda (PAULINO Jr, 2010; ACIERNO et al., 2018), pois resulta do aumento da tensão da parede do miocárdio que aumenta a pós-carga, devido a maior resistência vascular periférica.

Outros fatores também influenciam a resposta cardíaca nos casos de hipertensão arterial, como o aumento da pré-carga, devido à expansão do volume vascular pela ativação constante do SRAA, e aumento da contratilidade, que segundo o mecanismo de *Frank-Starling*, quanto maior o estiramento dos miofilamentos, maior será sua contração, equilibrando assim o débito cardíaco em resposta ao aumento da pré-carga, agravando o quadro da hipertrofia concêntrica (LÓPEZ, 2007). A hipertrofia ventricular pode ser tão grave a ponto de causar disfunção cardíaca congestiva, mas se a pressão sanguínea for controlada pode ocorrer regressão do quadro (ROSS, 1992; MUNAGALA et al., 2005).

Paulino Jr (2010) após caracterizar as condições clínico patológicas da cardiomiopatia hipertrófica hipertensiva em cães com DRC, concluiu tratar-se de um quadro representado por hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo com dilatação atrial sem sinais de insuficiência valvar e que os animais acometidos apresentavam: taquicardia permanente com ativação crônica do SRAA e consequente aumento nas concentrações séricas de renina, enzima conversora de angiotensina e aldosterona, e que há evidência de injúria miocárdica comprovada pelo aumento significativo do biomarcador Troponina I e pelo aumento de CK-MB.

2.2 Hemodiálise intermitente (HDI)

Considerando o prognóstico do paciente portador da DRC, novas opções terapêuticas que propiciem uma maior e melhor qualidade de vida têm sido empregadas na clínica de pequenos animais. As terapias de substituição renal estão sendo cada vez mais aplicadas na lesão renal aguda e DRC em estágio IV. A hemodiálise intermitente (HDI) é eficaz para remoção de pequenas moléculas, como uréia, creatinina, fósforo, eletrólitos, toxinas e fármacos acumulados pela perda da função renal (FISCHER et al.,

2004; BLOOM e LOBATO, 2011). Seu principal objetivo é promover uma melhora clínica e das consequências da uremia, bem como o estado de morbidade associado à lesão renal (ELLIOT, 2000; FISCHER et al., 2004; LANGSTON, 2008).

A HDI utiliza os fenômenos de difusão, convecção e ultrafiltração para remoção de partículas e fluidos, sendo esta remoção influenciada pelo tamanho das partículas, tamanho dos poros da membrana e características estruturais do dializador. A difusão remove partículas de baixo peso molecular (< 500 Da) como uréia, creatinina, sódio, potássio, fósforo e magnésio. Convecção e ultrafiltração removem partículas de médio e alto peso molecular (>500 Da) como mediadores inflamatórios (BLOOM e LOBATO, 2011). A HDI consiste na troca, entre sangue e a solução dialisante, de solutos e água, com o objetivo de remover os produtos metabólicos tóxicos e corrigir o balanço hidroeletrólítico e ácido-básico, alterados na lesão renal (FISCHER et al., 2004; LANGSTON 2008).

A taxa de redução da concentração de uréia é um dos parâmetros empregados na monitoração da eficiência e adequação da terapia dialítica. A remoção de uréia e outros solutos de baixo peso molecular é facilmente realizada pela HDI, promovendo melhora clínica (COWGILL e FRANCEY, 2012). Além da uréia, biomarcadores foram desenvolvidos recentemente para avaliação da função renal, como a dimetilarginina simétrica (SDMA), intimamente correlacionada com a taxa de filtração glomerular (TFG) em cães (NABITY et al., 2015). Existem intercorrências relacionadas ao procedimento de hemodiálise, associadas à interação do paciente com o aparelho de diálise, ao acesso vascular, à estabilidade hemodinâmica e ao desequilíbrio de solutos, sendo a mais comum a síndrome do desequilíbrio dialítico (COWGILL e FRANCEY, 2012).

A prescrição da HDI é realizada de acordo com as necessidades de cada paciente, considerando-se condição clínica, tamanho e espécie, sendo formulada para a redução da azotemia durante cada sessão. No entanto, pacientes com valores de uréia elevados devem ser submetidos a tratamento inicial de menor intensidade, evitando a síndrome do desequilíbrio dialítico. Desta maneira, é importante que a prescrição da HDI seja realizada individualmente, podendo variar também de sessão para sessão e, até mesmo, dentro da mesma sessão (ELLIOT, 2000).

Apesar da introdução de novos avanços tecnológicos no tratamento dialítico, grande porcentagem dos pacientes humanos em hemodiálise apresenta algum tipo de

complicação ou evento arritmico (CASTRO, 2001; BONATO e CANZIANI, 2017). Arritmias cardíacas ventriculares ou supraventriculares são complicações frequentes durante a hemodiálise em humanos, observadas principalmente em pacientes com acentuada hipertrofia ventricular esquerda, doença cardíaca isquêmica e neuropatia autonômica (BUEMI et al., 2009). A patogênese destas arritmias correlaciona-se às alterações na concentração eletrolíticas, como cálcio, potássio e magnésio, principalmente quando associadas ao uso de digitálicos (ROMBOLA et al., 1996; BUEMI et al., 2009). Várias outras complicações podem ocorrer com a hemodiálise, com especial atenção aos distúrbios hidroeletrólíticos, como anormalidades na concentração de sódio, potássio, cálcio, magnésio e fósforo (CASTRO, 2001; BONATO e CANZIANI, 2017).

Em humanos, estudos eletrocardiográficos e avaliações eletrofisiológicas são realizados, com o intuito de prever se pacientes com DRC podem ter maior risco de desenvolver arritmias complexas quando submetidos à diálise (OZBEN et al., 2009; MALHIS et al., 2010; KHOSOOSI NIAKI et al., 2013; CHEN et al., 2015; BONATO e CANZIANI, 2017). No entanto, em Medicina Veterinária, estudos que avaliem as consequências eletrofisiológicas deste procedimento no paciente renal crônico ainda são escassos.

2.3 Parâmetros eletrocardiográficos preditivos de arritmias cardíacas

O eletrocardiograma (ECG) é uma importante ferramenta utilizada no diagnóstico de arritmias cardíacas, já que fornece a representação gráfica dos processos de despolarização e repolarização do músculo cardíaco. Em seres humanos, diversos marcadores eletrocardiográficos têm sido estudados como ferramenta diagnóstica e na estratificação de risco em indivíduos com doenças cardíacas. Dentre tais marcadores, destacam-se a dispersão do intervalo QT (TSE et al., 2016) e dispersão da onda P (DILAVERIS et al., 1999; OKUTUCU et al., 2016).

O intervalo QT, que representa a soma da despolarização e repolarização ventricular, vem sendo amplamente estudado em medicina e em Medicina Veterinária. Estudos recentes foram realizados avaliando alterações do intervalo QT em diversas situações clínicas. Em felinos a hipertrofia ventricular foi positivamente correlacionada com aumento na duração do intervalo QT (ROMITO et al., 2017). Ware et al. (2015) relacionaram o prolongamento do intervalo QT e morte súbita em cães da raça Springer

Spaniel Inglês. Brüler et al. (2018) concluíram que o prolongamento e a instabilidade do intervalo QT estão significativamente relacionados à mortalidade em cães e podem ser úteis preditores no prognóstico de pacientes com doença valvar mixomatosa.

A variabilidade do intervalo QT nas diferentes derivações do ECG padrão, definida como a dispersão do intervalo QT reflete a diferença no potencial de ação entre duas regiões do miocárdio, ou seja, é um marcador eletrocardiográfico de repolarização cardíaca (TSE et al., 2016). Acredita-se que o aumento da dispersão no tempo de recuperação ventricular indique um maior risco para o desenvolvimento de arritmias ventriculares graves e morte súbita (MALIK e BATCHVAROV, 2000).

Estudos em humanos revelaram aumento dos intervalos QT, bem como de sua dispersão pós-hemodiálise, descrevendo uma maior susceptibilidade ao desenvolvimento de arritmias ventriculares graves. Como a dispersão do QT reflete uma recuperação não homogênea da excitabilidade ventricular, os resultados sugerem que pacientes em diálise podem ser mais propensos a arritmias reentrantes, e que esse risco aumenta no período pós-diálise imediata. A incidência de arritmias ventriculares em pacientes submetidos ao procedimento tem se revelado elevada, representando um prognóstico desfavorável aos mesmos (MALHIS et al., 2010; KHOSOOSI NIAKI et al., 2013).

A dispersão da onda P é definida como a diferença entre a duração máxima e mínima da onda P registradas nas diferentes derivações do ECG. Sabe-se que o aumento da duração da onda P e da dispersão da onda P reflete o prolongamento do tempo de condução intra-atrial e interatrial e a propagação não homogênea dos impulsos sinusais, características eletrofisiológicas bem conhecidas em pacientes com arritmias atriais e, especialmente, na fibrilação atrial paroxística. Muitos estudos acerca da dispersão da onda P são realizados na avaliação do risco de fibrilação atrial em diferentes situações clínicas (DILAVÉRIS et al., 1998; DILAVÉRIS et al., 1999; OKUTUCU et al., 2016).

Ozben et al. (2009) observaram que a dispersão da onda P aumentou significativamente durante a sessão de hemodiálise. A pressão arterial, o nível de potássio sérico e a volemia foram determinantes para este aumento. Os mecanismos subjacentes do prolongamento da onda P ocorrem, em parte, devido às alterações eletrolíticas, à ativação do sistema nervoso simpático e diminuição da sobrecarga de fluidos. Os autores concluíram que pacientes com elevada pressão arterial, elevado nível de potássio sérico e sobrecarga de volume pré-diálise, são predispostos a desenvolverem

fibrilação atrial durante a hemodiálise. Aumentos significativos na duração máxima da onda P e na dispersão da onda P foram descritos no final da hemodiálise, o que pode ser responsável pelo aumento da ocorrência de fibrilação atrial nesses pacientes (TEZCAN et al., 2004). Em outro estudo realizado por Chen et al. (2015), os autores concluíram que dispersão da onda P foi associada com a mortalidade de pacientes em hemodiálise intermitente e que tal índice poderia fornecer valores prognósticos adicionais a estes pacientes.

2.4 Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)

O equilíbrio autonômico sofre variações frequentes ao longo do dia, fazendo com que os ciclos sinusais não possuam a mesma duração (variação nos intervalos RR). A esse fato dá-se o nome de variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Sua avaliação permite analisar a resposta do SNA frente ao estresse e condições patológicas, onde reduções nos seus valores indicam dominância simpática, enquanto que seu aumento está correlacionado com elevado tônus parassimpático (Von Borrel et al., 2007). As variações dos intervalos RR são utilizadas para a análise dos índices obtidos no domínio do tempo e da frequência e por métodos não lineares. Para a análise no domínio do tempo, os índices obtidos utilizam o tempo como variável (milissegundos) e são aplicados determinados procedimentos estatísticos ou geométricos sobre sucessivos intervalos RR normais que analisam a VFC (TASK FORCE, 1996).

Os índices mais comumente utilizados nesse tipo de análise são os procedimentos estatísticos: SDNN (desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados); SDANN (desvio padrão das médias dos intervalos RR normais, a cada cinco minutos); RMSSD (raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes,) e pNN50 (porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferenças de duração maior que 50 ms). Os índices SDNN e SDANN representam as atividades simpática e parassimpática na VFC obtidas em registros de longa duração, porém não permitem identificar se as alterações são decorrentes do aumento do tônus simpático ou da diminuição vagal. Os índices RMSSD e pNN50 representam a atividade parassimpática e podem ser analisados em coletas de curta duração (TASK FORCE, 1996).

A análise no domínio da frequência consiste em decompor a VFC em seus componentes oscilatórios fundamentais, definindo-os pela sua frequência e amplitude.

Como a frequência cardíaca apresenta flutuações, originando uma representação gráfica dos intervalos RR normais em relação ao tempo (tacograma), o fenômeno ondulatório complexo pode ser decomposto em ondas mais simples, por meio de algoritmos matemáticos. Os principais componentes desta análise são: o componente de alta frequência (*high frequency* – HF), indicando atuação do nervo vago sobre o coração; componente de baixa frequência (*low frequency* – LF), decorrente da ação conjunta da modulação vagal e simpática, com predomínio do simpático; componentes de muito baixa frequência (*very low frequency* – VLF), e ultrabaixa frequência (*ultra low frequency* – ULF), cuja explicação fisiológica não está bem esclarecida. A relação LF/HF caracteriza o balanço simpato-vagal sobre o coração (SANTILLI et al., 2018).

A mortalidade de origem cardiovascular é responsável por 40% de todas as mortes em humanos com insuficiência renal, e a morte súbita de origem cardíaca ocorre em aproximadamente 60% de pacientes dialíticos (GREEN et al., 2001; FRANCZYK-SKORA et al., 2012). Estudos apontam que os principais fatores de risco dos pacientes humanos submetidos à diálise foram: doença coronariana, hipertrofia ventricular esquerda, sobrecarga de volume, distúrbios hidroeletrólíticos e hiperatividade simpática, e o uso da VFC no domínio do tempo e da frequência revelou-se uma excelente ferramenta de prognóstico para esses pacientes (RANPURIA et al., 2008).

Mylonopolou et al. (2010) em um estudo longitudinal demonstrou um aumento significativo de SDNN nos pacientes em hemodiálise, enquanto no domínio frequência não se alteraram. Giordano et al. (2001) também descreveram um efeito benéfico da terapia de substituição renal em humanos, em que se detectou uma melhora da neuropatia autonômica nos pacientes em hemodiálise. Em contrapartida, Axelrod et al. (1987) observaram uma diminuição no controle autonômico nos pacientes em hemodiálise e diálise peritoneal, enquanto pacientes que ainda não se encontravam em diálise apresentaram um menor grau de diminuição nos índices de VFC. Fukuta et al. (2002) observaram um comportamento semelhante e concluíram que os índices de VFC no domínio do tempo e no domínio da frequência diminuíram substancialmente em pacientes em hemodiálise quando comparados com indivíduos saudáveis da mesma idade. Rubinger et al., (2004) sugerem que a instabilidade hemodinâmica está fortemente associada à diminuição da VFC e ao comprometimento do equilíbrio simpatovagal, sugerindo um controle autonômico prejudicado em pacientes urêmicos com danos cardíacos.

HIPÓTESES

3. HIPÓTESES

O aumento das dispersões dos intervalos QT e da onda P, bem como alterações dos índices de VFC são condições de alta prevalência entre pacientes humanos com DRC em hemodiálise e representam mecanismos fisiopatológicos relacionados a arritmias graves e morte súbita nessa população. O processo de hemodiálise, quando comparado ao tratamento clínico convencional (fluidoterapia), pode levar a alterações no comportamento elétrico e autonômico cardíaco, constituindo-se fatores de risco para a ocorrência de eventos arrítmicos em cães submetidos a essa terapia.

OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivos gerais

O presente estudo teve como objetivo geral descrever o efeito da hemodiálise intermitente sobre a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e caracterizar o perfil arritmogênico de cães portadores de DRC IV submetidos a esta terapia.

4.2 Objetivos específicos

- Avaliar os parâmetros eletrocardiográficos (incluindo dispersão da onda P, e dispersão do intervalo QT) observados em cães portadores de DRC submetidos à hemodiálise intermitente (HDI) e compará-los aos animais saudáveis e aos portadores de DRC IV submetidos ao tratamento clínico.
- Avaliar a VFC de cães portadores de DRC IV submetidos à hemodiálise intermitente e compará-la aos cães saudáveis e submetidos ao tratamento clínico antes e após a instituição imediata de cada terapia.
- Descrever as alterações laboratoriais, eletrolíticas e de pressão arterial sistólica em cães portadores de DRC IV submetidos à hemodiálise intermitente e compará-las submetidos ao tratamento clínico antes e após a instituição imediata de cada terapia.

MATERIAL E MÉTODOS

5. MATERIAL E MÉTODOS

Todos os procedimentos experimentais foram realizados após aprovação na Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus Botucatu sob o protocolo 61/2016. Os animais que participaram deste estudo foram incluídos apenas mediante assinatura de termo de consentimento livre esclarecido pelo seu proprietário ou responsável.

5.1 Local e Período de Realização

As sessões de hemodiálise foram realizadas no Centro de Diálise de Pequenos Animais, sob a responsabilidade da prof^a Ass. Dra. Priscylla Tatiana Chalfun Guimarães Okamoto e o estudo desenvolvido no Serviço de Cardiologia Veterinária, sob a responsabilidade da prof^a Ass. Dra. Maria Lucia Gomes Lourenço, ambos pertencentes ao Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Campus de Botucatu/SP. O estudo teve duração de três anos, e as coletas foram realizadas entre os anos de 2016 a 2018.

5.2 Animais

Foram utilizados 30 cães de ambos os sexos, de variadas raças, pesando entre 15 a 30 kg oriundos do município de Botucatu e região, sendo 10 animais saudáveis (grupo controle), 10 portadores de DRC em estágio IV (submetidos ao tratamento clínico convencional) atendidos na rotina do Serviço de Nefrologia e Urologia Veterinária, do Hospital Veterinário-FMVZ/Unesp, Botucatu e 10 portadores de DRC em estágio IV (submetidos à hemodiálise intermitente).

5.3 Critérios de inclusão/exclusão dos animais no estudo

Os critérios de seleção para a admissão dos animais no estudo incluíram duas fases. A primeira verificou se o paciente era portador de DRC, considerando-se a avaliação de perfil bioquímico renal sérico (uréia e creatinina), urinálise, razão proteína/creatinina urinária (UPC) e ultrassonografia renal.

Após análises laboratoriais da dosagem sérica de uréia e creatinina, pressão arterial sistólica (PAS) e relação proteína-creatinina urinária (UPC), foram selecionados

cães com DRC confirmada por exame ultrassonográfico, estabilizados e estadiados em DRC estágio IV, conforme estadiamento baseado na metodologia pela *International Renal Interest Society* (IRIS) (IRIS, 2017) e risco de lesão em órgão alvo (ACIERNO et al., 2018).

Quadro 1: Critérios para classificação de um cão com DRC (IRIS, 2017).

ESTÁGIOS CÃO	CREATININA (mg/dL)	ESTÁGIOS CÃO	UPC	Risco de lesão em órgão alvo	Pressão arterial (mmHg)
DRC I	<1,4	Não proteínurico	< 0,2	Risco mínimo	<140
DRC II	1,4-2,0	Limítrofe	0,2-0,5	Risco baixo	140-159
DRC III	2,1-5,0	Proteinúrico	> 0,5	Risco moderado	160-179
DRC IV	> 5			Risco alto	≥ 180

Não foi levada em consideração para inclusão/exclusão a causa de base da DRC, uma vez que na rotina hospitalar, bem como em grande parte dos serviços em Medicina Veterinária, se apresenta inespecífica na maioria dos pacientes, diferindo da abordagem adotada em pacientes humanos, onde a causa de base geralmente é extensivamente pesquisada.

Para o grupo controle, foram incluídos apenas animais hígidos, adultos, com a mesma faixa de peso dos grupos anteriores, e que apresentavam todos os parâmetros ao exame físico dentro dos valores de referência (temperatura retal, auscultação cardiorrespiratória, coloração de mucosas, tempo de preenchimento capilar, grau de desidratação, palpação abdominal, palpação de linfonodos, frequências cardíaca e respiratória, palpação de pulso da artéria femoral), segundo Feitosa (2008).

Foram excluídos pacientes em choque, com distúrbios de coagulação, aqueles que apresentavam sinais de infecção bacteriana no leucograma ou urinálise, que não compareciam de acordo com as datas pré-estabelecidas para retornos ou sessões de HDI, apresentassem comorbidades como pancreatite, insuficiência cardíaca congestiva (de acordo com sinais clínicos e exame radiográfico), e pacientes clinicamente instáveis. Animais com alguma doença congênita, nefrolitíase ou neoplasia renal, não foram incluídos no projeto, utilizando-se a ultrassonografia para confirmação de tais casos.

Também não foram incluídos neste estudo os animais que apresentassem no momento do atendimento as seguintes características: diagnóstico pregresso de

cardiopatias congênitas, miocardiopatia dilatada, trauma cardíaco ou manobra de ressuscitação cardíaca até 90 dias antes do atendimento, administração prévia de terapia medicamentosa antiriquetsia ou fármacos cardiotóxicos.

Os valores de referência utilizados para a espécie canina neste estudo, dos exames laboratoriais, dos parâmetros eletrocardiográficos, exame físico e pressão arterial sistêmica (PAS) encontram-se descritos no quadro 2 do anexo 1.

5.4 Grupos experimentais

Os animais foram divididos em três grupos experimentais, pesando entre 15 a 30 kg, compostos de 10 animais cada, totalizando 30 animais, conforme descrito a seguir:

Grupo I (Controle): animais saudáveis, cujo exame físico se enquadrava dentro da normalidade, submetidos ao eletrocardiograma

Grupo II (Tratamento Clínico): composto por cães com DRC IV, submetidos ao tratamento clínico, duas vezes por semana, até que o valor sérico de uréia fosse de 150 mg/dL (BUN: 70 mg/dL), de acordo com Cowgill e Francey (2012).

Grupo III (Hemodiálise Intermitente): composto por cães com DRC IV selecionados aleatoriamente e submetidos, além do tratamento clínico, ao tratamento dialítico, com hemodiálise intermitente, duas vezes por semana até que o valor sérico de uréia fosse de 150 mg/dL (BUN: 70 mg/dL) de acordo com Cowgill e Francey (2012).

5.5 Delineamento experimental

5.5.1 Momentos das análises

O delineamento experimental adotado para cães com DRC IV submetidos ao tratamento clínico e HDI constam nas figuras 1 e 2, respectivamente.



Figura 1. Delineamento experimental adotado para cães com DRC IV submetidos ao tratamento clínico.



Figura 2. Delineamento experimental adotado para cães com DRC IV submetidos à HDI.

5.5.2 Tratamento Clínico

O tratamento clínico para os grupos, instituído conforme a necessidade individual de cada animal, foi constituído de fluidoterapia intravenosa, com solução de Ringer Lactato (10 ml/Kg/h), controle da êmese com antieméticos (ondansetrone-0,2 mg/Kg), bloqueador da bomba de prótons (omeprazol-1,5 mg/Kg), correção da anemia pela aplicação de eritropoietina recombinante humana (50 U/Kg), em conjunto com a suplementação com sulfato ferroso (100 mg/dia), anti-hipertensivos (benazepril- 0,5 mg/Kg e anlodipina- 0,1 mg/Kg), para o controle do fósforo foi utilizado hidróxido de alumínio (90 mg/Kg) e a alimentação com ração terapêutica para cães nefropatas.

O início da administração de eritropoietina foi baseado nos valores do volume globular, ou seja, foi instituída quando o volume globular dos animais, nos dois grupos experimentais, encontrava-se abaixo de 15%, mantendo-se entre 30-40%. Após atingir o volume globular desejado, foi feita a redução da eritropoietina para duas vezes por semana (CHEW et al., 2011; POLZIN, 2013).

5.5.3 Hemodiálise Intermitente (HDI)

A técnica de HDI foi realizada duas vezes por semana, e a duração média das sessões foi de 5h. Para o tratamento dialítico adotado utilizou-se máquina de hemodiálise modelo 4008F¹. Os animais eram cateterizados por punção percutânea para colocação de cateter venoso central de duplo lúmen², em jugular externa direita ou esquerda, ficando o mesmo posicionado na veia cava cranial ou entrada do átrio direito, conforme técnica descrita por Bloom e Lobato (2011). A anticoagulação foi realizada com heparina sódica na dose inicial de 50 U/Kg. Foram utilizados hemodialisadores

¹Fresenius Medical Care

²Vet Cateteres

capilares com membranas de polissulfona³ de acordo com o peso do animal, até 12 Kg – dializadores 0,8m², 12-20Kg –dializadores 1,5m², >30Kg –dializadores maiores que 2,0m²(COWGILL, 2011). A taxa de ultrafiltração (UF) estabelecida foi de 5-10 ml/Kg/h (COWGILL, 2011), de acordo com o estado de hidratação e pressão arterial sistólica (PAS) dos animais. As linhas de sangue arterial e venosa utilizadas eram pediátricas.

A solução dialisante⁴era composta por solução tampão de bicarbonato de sódio a 8,4% e solução de eletrólitos com glicose, na intenção de evitar quadros de hipoglicemia. O fluxo sanguíneo extracorpóreo era de 5 ml/kg/min na primeira sessão, aumentado para 10 ml/kg/min a partir da segunda sessão. O aumento foi gradual com o objetivo de se evitar a síndrome do desequilíbrio dialítico. O fluxo da solução do dialisato foi de 500 ml/min para todos os animais (COWGILL e FRANCEY, 2012).

A reposição de potássio nos animais que apresentavam hipocalcemia (concentração sérica de potássio abaixo de 3,7 mEq/L) foi realizada de acordo com os valores pré dialíticos obtidos, e o volume da reposição foi baseado de acordo com o proposto por Di Bartola (2012).

5.6Avaliações clínicas e laboratoriais dos animais

Os animais dos três grupos foram submetidos à avaliação clínica com exame físico completo (temperatura retal, auscultação cardiorrespiratória, coloração de mucosas, tempo de preenchimento capilar, grau de desidratação, palpação abdominal, palpação de linfonodos, frequências cardíaca e respiratória, palpação de pulso da artéria femoral). Além disso, a pressão arterial sistólica (PAS) foi aferida antes e após o encerramento de cada sessão de tratamento clínico/HDI. A PAS era obtida por mensuração não invasiva pelo método Doppler vascular. Para tanto, os animais eram posicionados em decúbito lateral direito, em local tranquilo, com o animal calmo, com manguito de largura correspondente a aproximadamente 30% - 40% da circunferência do membro torácico, colocado na região distal do rádio e ulna. Foram obtidas cinco determinações, descartando-se os valores limítrofes superiores e inferiores para a obtenção de média mais acurada (ACIERNO et al., 2018).

³Fresenius Medical Care

⁴Fresenius Medical Care

Em ambos os grupos, II (tratamento clínico) e III (HDI) foram realizadas duas coletas sanguíneas nos dias de acompanhamento, sendo uma realizada antes do início de cada procedimento, e a outra ao término do mesmo. Um volume de 10 mL de amostra era obtido, e as amostras armazenadas em tubos estéreis com anticoagulante EDTA 10% (ácido etilenodiamino tetra-acético), para determinação de hemograma, e em tubos sem anticoagulante, para dosagem sérica uréia, creatinina e eletrólitos.

Em ambos os grupos era obtida urina por meio de cistocentese, e o material colhido era acondicionado em frasco plástico estéril e imediatamente levado para urinálise e determinação da razão proteína/creatinina urinária (RPC) com o objetivo de avaliar a magnitude da proteinúria.

Colheu-se sangue venoso para a avaliação hemogasométrica em aparelho portátil⁵, utilizando-se o kit Cg8+⁶, nos dois tempos estipulados anteriormente para avaliação imediata de cálcio ionizado, potássio, pH, hematócrito e principalmente confirmação de acidose metabólica, dados essenciais para adequação da hemodiálise.

5.7 Eletrocardiograma

Os exames eletrocardiográficos foram realizados em dois momentos, ao longo de três sessões: antes do início de cada sessão de tratamento clínico/HDI e após o encerramento de cada sessão de tratamento clínico/HDI, utilizando o eletrocardiógrafo computadorizado⁷ composto por circuito eletrônico ligado externamente a um microcomputador padrão e de um software instalado no disco rígido do microcomputador. Após a realização do exame eletrocardiográfico pelo método computadorizado, a análise dos parâmetros eletrocardiográficos foi realizada através do próprio software.

O exame era realizado sem a utilização de anestesia ou qualquer outro tipo de sedação. Os animais foram posicionados em decúbito lateral direito sobre mesa apropriada, mantendo-se os membros torácicos e pélvicos em ângulo reto ao eixo longitudinal da coluna vertebral. A contenção era feita manualmente e os exames realizados em ambiente tranquilo e silencioso.

⁵ I-STAT – Point-of-Care

⁶ I-STAT – Point-of-Care

⁷ TEB ECG-PC VET® (São Paulo-SP, Brasil)

Os eletrodos eram fixados na pele nas áreas das articulações úmero-rádio-ulnar e fêmoro-tíbio-patelar, como padronizado por Tilley (1992). As três derivações bipolares (I, II e III) e as três derivações unipolares aumentadas (aVR, aVL e aVF) foram registradas, na velocidade de 25mm/segundo, calibrado para um centímetro igual a 1 mV.

Para interpretação eletrocardiográfica foram avaliados em cada traçado os seguintes parâmetros:

- Ritmo cardíaco, análise da morfologia, polaridade, duração e amplitude das ondas P, complexos QRS e ondas T e a duração do intervalo PR, intervalo QT e análise da frequência cardíaca a partir das distâncias entre ondas R (distâncias RR), utilizando a derivação II. A avaliação do segmento ST foi feita considerando-se normal quando supradesnivelamento for igual ou inferior a 0,15mV ou o infradesnivelamento igual ou abaixo de 0,2 mV.
- Determinação da dispersão da onda P: em cada derivação avaliada, a duração da onda P foi mensurada como a distância entre seu início e seu término, registrada em segundos. Dessa forma, determinou-se dentre as diferentes derivações, a duração mínima (P_{mín}) e a duração máxima (P_{máx}) da onda P. A dispersão da onda P (Pd) foi calculada como a diferença entre a P_{máx} e a P_{mín}, ($Pd = P_{máx} - P_{mín}$), realizando-se na sequência a média aritmética das medidas de três ciclos cardíacos distintos.
- Determinação da dispersão do intervalo QT: em cada derivação avaliada, a duração do intervalo QT foi mensurada como a distância entre seu início e seu término, registrado em segundos. Dessa forma, determinou-se dentre as diferentes derivações, a duração mínima (QT_{mín}) e a duração máxima (QT_{máx}) do intervalo QT. A dispersão do intervalo QT (QTd) foi calculado como a diferença entre a QT_{máx} e o QT_{mín}, ($QTd = QT_{máx} - QT_{mín}$), realizando-se na sequência a média aritmética das medidas de três ciclos cardíacos distintos.

5.8 Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)

Os traçados eletrocardiográficos foram submetidos a utilização de um software para análise de VFC⁸. Os índices de VFC foram analisados no domínio de tempo e frequência, onde no domínio de tempo foram avaliados a frequência cardíaca (FC),

⁸Kubios HRV 3.1

intervalo RR (distância entre duas ondas R sucessivas), desvio padrão das médias dos intervalos RR normais calculados em intervalos de cinco minutos (SDNN), e raiz quadrada das diferenças médias quadradas dos intervalos RR sucessivos (RMSSD). O SDNN foi usado para refletir todos os componentes cíclicos da variabilidade nas séries registradas de intervalo RR. O RMSSD foi usado como uma estimativa de variações de alta frequência em gravações RR de curto prazo.

Os parâmetros estudados do domínio da frequência foram: a baixa frequência medida em unidades normalizadas (LF nu), a alta frequência medida em unidades normalizadas (HF nu) e a razão LF/HF. A LF foi usada para examinar as modulações simpáticas, enquanto a HF foi usada para avaliar as modulações parassimpáticas. A relação LF/HF foi usada para avaliar o equilíbrio simpatovagal.

5.9 Análise Estatística

Os resultados obtidos foram analisados utilizando-se o sistema estatístico R, sendo todas as variáveis previamente testadas quanto à normalidade do resíduo pelo método de *Shapiro-Wilk*. Para a comparação entre os grupos II (Tratamento Clínico) e III (HDI) em cada momento (pré /pós) e em cada sessão, foi utilizado o teste de *Levene* para avaliar a igualdade de variâncias, e aplicado *Mann Whitney* para normalidade > 0 , e aplicado teste t1 para amostras independentes (variâncias equivalentes) e teste t2 para amostras independentes (variâncias diferentes).

Para a comparação entre os grupos após a 3ª sessão, I (Controle) versus II (Tratamento Clínico) e I (Controle) versus III (HDI), as variáveis que apresentavam normalidade e variância iguais, utilizou-se o teste de comparações múltiplas ANOVA, se normalidade e variância diferiram utilizou-se *Kruskall Wallis*. Para determinar a correlação entre arritmias, parâmetros eletrocardiográficos e eletrólitos, foi aplicado o teste de *Spearman* em ambos os grupos HDI e tratamento clínico. E ainda no grupo HDI, foi aplicada a análise de covariância (Ancova) entre os eletrólitos e arritmias no grupo HDI. A significância considerada dos testes foi de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

6. RESULTADOS

Dentre os animais avaliados, o grupo tratamento clínico foi constituído por duas fêmeas e oito machos, pesando em média $21,09 \pm 8,53$ Kg, com idade média de $9,8 \pm 2,89$ anos, e composto por sete animais sem raça definida, dois cães da raça Border Collie e um da raça Rottweiler.

Os animais tratados com hemodiálise intermitente eram compostos por três fêmeas e sete machos, pesando em média $23,05 \pm 10,82$ Kg, apresentando idade média de $9,9 \pm 3,0$ anos e composto por cinco animais sem raça definida, um American Pitt Bull, um Weimaraner, um Rottweiler, um Chow Chow e um Labrador Retriever.

Quanto às arritmias cardíacas observadas, apenas a taquicardia sinusal foi obtida após as sessões de fluidoterapia nos cães estudados, correspondendo a 23% (7/30), arritmia sinusal em 17% (5/30), e ritmo sinusal normal em 60% (18/30). Um animal apresentou bloqueio atrioventricular de primeiro grau antes e depois das três sessões de fluidoterapia, e em um animal, observou-se antes da segunda sessão, uma contração atrial prematura isolada.

Em contrapartida, após as sessões de hemodiálise intermitente, cerca de 13% (4/30) animais apresentaram parada sinusal, 10% apresentaram taquicardia atrial paroxística (3/30), 3% (1/30) apresentaram taquicardia atrial sustentada, e 17% (5/30) apresentaram taquicardia sinusal, arritmia sinusal em 13% (4/30) e ritmo sinusal em 43% (13/30).

Em dois animais foram observadas contrações ventriculares prematuras previamente as sessões de HDI, e um animal apresentou uma contração atrial prematura isolada após a segunda sessão de HDI (Tabela 1). Na análise descritiva das arritmias, não foram detectadas diferenças estatísticas em ambos os grupos de tratamento ($p > 0,05$).

Tabela 1: Principais arritmias encontradas em cães com DRC IV submetidos ao tratamento clínico (T. Clínico) e HDI, antes e após três sessões de tratamento.

		1ª Sessão		2ª sessão		3ª Sessão	
Arritmias		T. Clínico	HDI	T. Clínico	HDI	T. Clínico	HDI
TS	Pré	n=2	n=0	n=1	n=0	n=3	n=2
	Pós	n=2	n=0	n=2	n=2	n=3	n=2
BAV 1º grau	Pré	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1
	Pós	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1
CAP isolada	Pré	n=0	n=0	n=1	n=0	n=0	n=0
	Pós	n=0	n=0	n=0	n=1	n=0	n=0
Sinus arrest	Pré	n=0	n=0	n=0	n=1	n=0	n=0
	Pós	n=0	n=1	n=0	n=3	n=0	n=0
TA paroxística.	Pré	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=1
	Pós	n=0	n=0	n=0	n=2	n=0	n=1
TA sustentada.	Pré	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0
	Pós	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=1
CVP isolado	Pré	n=0	n=1	n=0	n=0	n=0	n=1
	Pós	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0

TS: taquicardia sinusal; BAV: bloqueio atrioventricular; CAP: contração atrial prematura; TA: taquicardia atrial; CVP: contração ventricular prematura.

Não foram observados infradesnívelamento ou supradesnívelamento do segmento ST em ambos os grupos tratamento clínico e HDI. A amplitude de onda P, intervalo PR, amplitude de onda R não diferiram significativamente entre os grupos antes e depois de cada sessão ($p > 0,05$). Cerca de 40% (12/30) dos animais em tratamento clínico convencional apresentaram onda T maior que 25% de onda R após as sessões, enquanto nos animais submetidos a HDI este número foi de 37% (11/30).

Dentre os demais parâmetros eletrocardiográficos, nenhuma diferença significativa entre os grupos foi observada previamente à primeira sessão. Antes da segunda sessão de tratamento, durações maiores do complexo QRS (Figura 3) ($p = 0,028$), e da onda T (figura 4) ($p = 0,0004$) foram observados nos animais tratados apenas com fluidoterapia. Após a segunda sessão, a duração da onda T ainda se manteve significativamente maior neste grupo ($p = 0,006$), permanecendo maior antes e depois da terceira sessão ($p = 0,01$), enquanto que a amplitude da onda T (Figura 5) diferiu estatisticamente apenas antes da terceira sessão ($p = 0,01$).

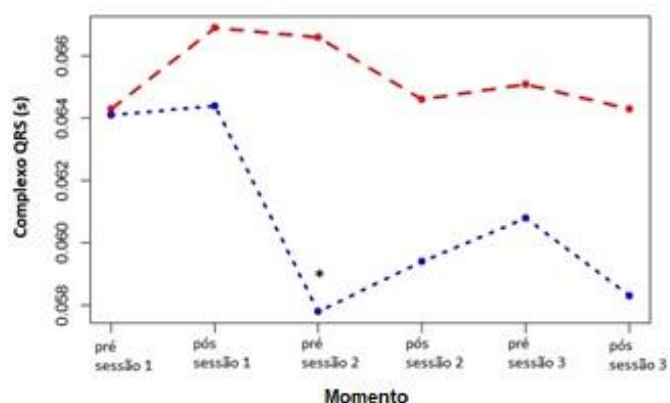


Figura 3: Valores médios da duração do complexo QRS dos cães com DRC IV submetidos ao tratamento clínico (linha vermelha) e HDI (linha azul) antes e após três sessões de tratamento. *Diferença significativa entre os grupos ($p<0,05$).

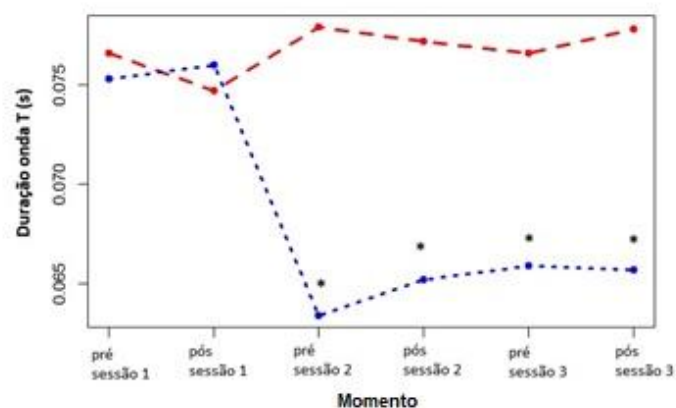


Figura 4: Valores médios de duração de onda T dos cães com DRC IV submetidos ao tratamento clínico (linha vermelha) e HDI (linha azul) antes e após três sessões de tratamento. *Diferença significativa entre os grupos ($p<0,05$).

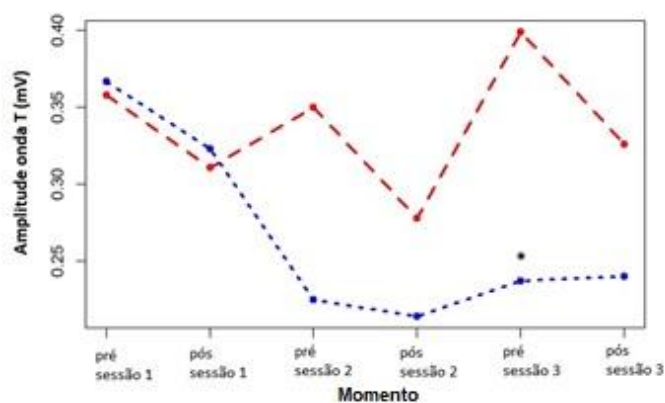


Figura 5: Valores médios da amplitude de onda T de cães com DRC IV submetidos ao tratamento clínico (linha vermelha) e HDI (linha azul) antes e após três sessões de tratamento. *Diferença significativa entre os grupos ($p<0,05$).

O grupo HDI apresentou FC maiores após cada sessão de tratamento quando comparado ao grupo tratamento clínico, porém em todos os momentos da análise, essa elevação não foi significativa ($p>0,05$). Quanto aos parâmetros preditivos de arritmias, após a primeira sessão, notou-se tendência a valores maiores de dispersão de onda P no grupo HDI ($p=0,057$) (Tabela 2), o QT máximo ($p=0,028$) e a dispersão de intervalo QT ($p=0,043$) também foram superiores neste grupo. Na terceira sessão, a dispersão da onda P foi significativamente maior no grupo HDI, tanto antes quanto depois desta sessão de tratamento ($p<0,05$), conforme descrito na tabela 2.

Tabela 2: Médias e desvios padrões da FC e dos parâmetros eletrocardiográficos preditivos de arritmias de cães com DRC IV submetidos ao tratamento clínico e HDI, pré e pós as sessões de tratamento.

		1ª Sessão		2ª sessão		3ª Sessão	
Parâmetros		T. Clínico	HDI	T. Clínico	HDI	T. Clínico	HDI
FC (bpm)	Pré	135,0±33,69	119,0±20,85	128,0±24,51	120,0±26,14	142,0±30,34	133,0±24,37
	Pós	129,0±33,38	124,0±24,30	128,0±28,20	138,0±31,65	141,0±30,89	140,0±36,83
P max (s)	Pré	0,059±0,005	0,059±0,005	0,059±0,007	0,058±0,007	0,058±0,007	0,059±0,007
	Pós	0,06±0,007	0,062±0,007	0,058±0,008	0,058±0,008	0,06±0,007	0,062±0,007
P min (s)	Pré	0,046±0,006	0,044±0,006	0,048±0,006	0,042±0,006	0,047±0,007	0,043±0,007
	Pós	0,05±0,006	0,049±0,006	0,046±0,006	0,043±0,006	0,049±0,006	0,044±0,006
dP (s)	Pré	0,014±0,009	0,014±0,004	0,011±0,006	0,015±0,008	0,011±0,006 ^{a*}	0,016±0,005 ^{b*}
	Pós	0,01±0,003 ^{a*}	0,013±0,004 ^{b*}	0,012±0,009	0,015±0,005	0,011±0,006 ^{a*}	0,018±0,007 ^{b*}
QT max(s)	Pré	0,213±0,021	0,224±0,017	0,213±0,018	0,21±0,019	0,207±0,024	0,2±0,014
	Pós	0,212±0,020 ^{a**}	0,233±0,018 ^{b**}	0,214±0,019	0,212±0,021	0,212±0,026	0,202±0,019
QT min(s)	Pré	0,198±0,020	0,208±0,017	0,199±0,021	0,191±0,017	0,19±0,024	0,182±0,012
	Pós	0,194±0,022	0,209±0,019	0,196±0,020	0,189±0,025	0,195±0,028	0,184±0,020
dQT(s)	Pré	0,015±0,005	0,016±0,005	0,014±0,007	0,019±0,007	0,017±0,006	0,018±0,008
	Pós	0,018±0,013 ^{a*}	0,024±0,009 ^{b*}	0,017±0,008	0,02±0,005	0,017±0,008	0,017±0,005

bpm: batimentos por minuto; s: segundos; dP: dispersão da onda P; dQT: dispersão do intervalo QT. *Dentro de cada linha, diferentes letras sobrescritas (a, b) denotam diferenças significativas ($p<0,05$). *Teste de *Mann-Whitney*, **Teste t1.

A tabela 3 descreve os índices de VFC durante as três sessões de tratamento dos grupos tratamento clínico e HDI. O grupo HDI apresentou maiores RMSSD e SDNN após a primeira sessão e antes da terceira sessão quando comparados aos obtidos no grupo tratamento clínico. Além disso, o LF foi menor nos cães após a primeira sessão de HDI do que após a primeira sessão de fluidoterapia. A FC, HF e a relação LF/HF não difeririam estatisticamente entre os grupos durante as três sessões de tratamento ($p>0,05$).

Tabela 3: Médias e desvios padrões dos índices de VFC de cães com DRC IV submetidos ao tratamento clínico e HDI, pré e pós as sessões de tratamento.

		1ª Sessão		2ª sessão		3ª Sessão	
Parâmetros		T. Clínico	HDI	T. Clínico	HDI	T. Clínico	HDI
FC(bpm)	Pré	135,0±37,5	120,7±32,23	139,7±33,25	133,3±32,39	135,3±22,63	132,5±28,95
	Pós	140,0±35,95	115,5±34,25	136,0±29,26	138,7±37,30	137,9±36,43	146,3±28,26
RR(ms)	Pré	470,2±112,2	528,8±141,78	452,1±117,18	475,0±124,78	453,3±76,0	474,0±119,94
	Pós	451,6±108,24	567,1±191,48	454,5±78,72	466,6±147,38	465,8±137,15	422,4±81,98
RMSSD(ms)	Pré	42,81±39,6	78,41±65,31	22,86±10,51	85,41±65,82	25,46±16,23 ^{a*}	67,99±41,06 ^{b*}
	Pós	27,18±16,32 ^{a*}	119,7±60,28 ^{b*}	31,51±14,80	85,51±78,33	40,63±24,77	42,14±33,45
SDNN(ms)	Pré	39,21±34,78	57,61±0,5	19,53±9,64	65,71±54,91	20,93±14,21 ^{a**}	66,52±48,26 ^{b**}
	Pós	22,83±11,23 ^{a*}	90,52±76,98 ^{b*}	30,52±15,64	76,46±53,42	29,38±22,15	38,28±31,85
LF(n.u)	Pré	30,3±17,25	22,65±15,48	35,68±22,02	32,11±26,44	31,2±17,28	32,13±20,12
	Pós	38,0±18,75 ^{b**}	22,64±11,74 ^{a**}	28,25±13,52	35,75±20,88	29,55±16,59	32,64±21,36
HF(n.u)	Pré	69,27±17,21	76,99±15,41	63,68±21,6	67,46±26,2	68,22±17,14	67,51±19,86
	Pós	63,33±18,66	73,99±21,26	71,33±23,52	64,03±20,94	69,73±16,36	66,81±21,09
LF/HR	Pré	0,53±0,49	0,35±0,34	0,75±0,65	0,76±0,66	0,54±0,41	0,6±0,5
	Pós	1,12±1,02	0,41±0,40	0,6±0,50	0,73±0,63	0,48±0,32	0,64±0,57

Letras diferentes na mesma linha significam diferença estatística ($p < 0,05$), *Mean Whitney; ** teste t1.

Na tabela 4 as concentrações de eletrólitos, de uréia, creatinina, bicarbonato, pH e PAS são descritos ao longo das sessões comparativamente entre os dois grupos avaliados. De maneira geral, os animais submetidos à hemodiálise intermitente apresentaram concentrações menores de potássio, bem como concentrações maiores de sódio e magnésio, tanto antes quanto após as três sessões de tratamento.

Ainda na tabela 4, observamos que concentrações maiores de cálcio foram observadas no grupo HDI apenas ao final da terceira sessão ($p = 0,004$). Taxas de creatinina e fósforo foram menores após as três sessões de tratamento dialítico, ao passo que o oposto foi observado nas concentrações de bicarbonato e no pH sanguíneo. A concentração de uréia foi estatisticamente menor no grupo HDI após a segunda ($p = 0,0003$) e terceira ($p = 0,0001$) sessões.

Tabela 4: Médias e desvios padrões dos exames laboratoriais e pressão arterial sistêmica (PAS) de cães submetidos com DRC IV submetidos ao tratamento clínico e HDI, pré e pós as sessões de tratamento.

		1ª Sessão		2ª sessão		3ª Sessão	
Parâmetros		T. Clínico	HDI	T. Clínico	HDI	T. Clínico	HDI
K (mEq/L)	Pré	4,3±0,74 ^{b**}	2,42±0,69 ^{a**}	4,32±0,5 ^{b*}	2,52±0,57 ^{a*}	4,54±0,38 ^{b**}	2,8±0,86 ^{a**}
	Pós	4,27±0,74 ^{b**}	2,08±0,42 ^{a**}	4,46±0,44 ^{b**}	2,14±0,4 ^{a**}	4,42±0,73 ^{b**}	2,25±0,47 ^{a**}
Na (mEq/L)	Pré	143,8±2,34 ^{a***}	145,7±5,0 ^{b***}	143,4±1,07 ^{a**}	146,3±4,22 ^{b**}	143,7±1,82 ^{a*}	145,4±3,68 ^{b*}
	Pós	143,9±3,34 ^{a***}	146,0±2,58 ^{b***}	143,8±1,62 ^{a***}	146,2±3,12 ^{b***}	143,6±2,06 ^{a*}	145,9±2,55 ^{b*}
Mg (mg/dL)	Pré	2,94±2,21 ^{a*}	3,73±0,61 ^{b*}	1,81±0,52 ^{a***}	3,57±0,63 ^{b***}	1,85±0,64 ^{a***}	4,46±1,08 ^{b***}
	Pós	2,38±1,99 ^{a*}	3,04±0,48 ^{b*}	1,64±0,45 ^{a***}	3,13±0,36 ^{b***}	1,79±0,70 ^{a**}	3,69±1,21 ^{b**}
iCa (mmol/L)	Pré	0,7±0,15	0,79±0,23	0,7±0,15	0,82±0,28	0,74±0,15	0,83±0,15
	Pós	0,73±0,15	0,72±0,15	0,7±0,16	0,84±0,17	0,62±0,11 ^{a**}	0,83±0,15 ^{b**}
P (mg/dL)	Pré	13,91±5,68	23,3±22,6	12,32±4,9	8,95±3,66	13,9±5,31	11,39±3,44
	Pós	12,2±3,34 ^{b*}	9,28±9,2 ^{a*}	12,29±5,14 ^{b*}	5,84±2,69 ^{a*}	12,86±5,12 ^{b***}	5,37±1,38 ^{a***}
Cr (mg/dL)	Pré	8,16±3,17	8,07±3,7	8,46±3,16	6,97±2,63	8,75±3,65	7,13±2,13
	Pós	7,9±3,12 ^{b**}	4,44±1,66 ^{a**}	7,82±2,87 ^{b**}	3,89±1,86 ^{a**}	8,07±3,67 ^{b**}	3,35±1,79 ^{a**}
Uréia (mg/dL)	Pré	260,0±71,14	313,6±127,78	259,2±63,73	229,4±108,68	264,0±80,61	234,0±76,04
	Pós	255,8±73,15	191,0±85,95	261,6±77,45 ^{b*}	126,0±58,63 ^{a*}	255,5±69,15 ^{b**}	112,5±52,35 ^{a**}
HCO ₃ (mg/dL)	Pré	14,9±1,69	16,89±5,44	16,43±2,92	18,84±4,68	16,18±2,15	17,97±3,04
	Pós	16,34±1,49 ^{a***}	21,62±4,35 ^{b***}	17,03±1,49 ^{a***}	23,74±4,13 ^{b***}	16,36±2,27 ^{a**}	24,52±4,55 ^{b**}
pH	Pré	7,29±0,04	7,31±0,1	7,32±0,04	7,35±0,7	7,3±0,04	7,34±0,062
	Pós	7,31±0,04 ^{a**}	7,39±0,08 ^{a**}	7,33±0,04 ^{a**}	7,42±0,077 ^{b**}	7,32±0,04 ^{a**}	7,4±0,067 ^{b**}
PAS (mmHg)	Pré	175,0±27,75	162,0±35,53	165,0±24,71	171,0±25,82	154,0±34,58	166,0±24,04
	Pós	180±29,0	155,0±29,21	176,0±25,0	158,0±31,10	167,0±31,66	161,0±26,04

*Dentro de cada linha, diferentes letras sobrescritas (a, b) denotam diferenças significativas (p<0,05). *Teste de Mann-Whitney, **Teste t1, ***Teste t2.

O volume globular (VG), pressão arterial sistêmica (PAS) e a relação proteína/creatinina (UPC) não diferiram significativamente entre os grupos antes e após cada sessão (p>0,05). Apesar da PAS não ter diferido estatisticamente entre os grupos, nota-se uma diminuição neste parâmetro, em ambos os grupos, com o avançar das sessões (tabela 4 e figura 6). Os animais submetidos ao tratamento clínico iniciaram a primeira sessão com PAS média de 175,0±27,75 mmHg e terminaram a terceira sessão com 167,0 ± 31,66 mmHg, e os animais submetidos a HDI iniciaram a primeira com 162,0±35,53mmHg e encerraram a terceira com 161,0 ± 26,04 mmHg. Além disso, nota-se que os animais do grupo tratamento clínico apresentavam valores de PAS após cada sessão sempre superiores ao pré tratamento, e nos animais do grupo HDI, a PAS era menor ao final de cada sessão, quando comparadas com pré tratamento (Figura 6).

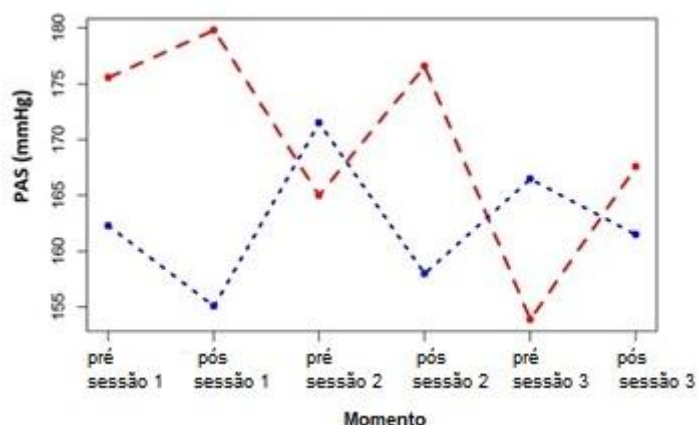


Figura 6: Valores médios de PAS de cães com DRC IV submetidos ao tratamento clínico (linha vermelha) e grupo HDI (linha azul) antes e após três sessões de tratamento.

A PAS não foi correlacionada com nenhum dos índices de VFC ao longo das duas primeiras sessões em ambos os grupos, no entanto, na terceira sessão, no grupo HDI, foram observadas correlações deste parâmetro com índices de alta frequência (HF) (pré: $\rho=-0,65$; $p=0,04$; pós: $\rho=-0,79$; $p=0,006$); baixa frequência (LF) (pré: ausente; pós: $\rho=0,79$; $p=0,006$) e com a relação LF/HF (pré: $\rho=0,62$; $p=0,05$; pós: $\rho=0,81$; $p=0,003$).

A tabela 5 descreve os parâmetros preditivos de arritmias e dos índices de VFC dos grupos submetidos ao tratamento clínico e HDI, obtidos após a terceira sessão e comparados com os dados obtidos em animais hígidos (grupo controle). Em ambos os grupos (T. Clínico e HDI), a duração da onda P máxima, a dispersão da onda P e a dispersão do intervalo QT foram maiores que no grupo controle, e os animais submetidos ao tratamento clínico obtiveram duração maior da onda P mínima quando comparados ao grupo controle. Os índices de VFC não diferiram entre os três grupos, no entanto, os índices no domínio do tempo foram superiores no grupo HDI que o grupo submetido apenas à fluidoterapia, enquanto que a relação LF/HF e o LF foram maiores no grupo HDI.

Tabela 5. Médias e desvios padrões dos parâmetros preditivos de arritmias e índices de VFC do grupo controle e de cães com DRC IV após a terceira sessão de tratamento clínico e HDI.

Parâmetros	Controle	T. Clínico	HDI
FC (bpm)	131,0±26,38	141±30,89	140,0±36,83
P max (s)	0,044±0,005 ^{a*}	0,06±0,007 ^{b*}	0,062±0,007 ^{b*}
P min (s)	0,04±0,005 ^{a**}	0,049±0,006 ^{b**}	0,044±0,006
dP (s)	0,004±0,001 ^{a**}	0,011±0,006 ^{b**}	0,018±0,007 ^{b**}
QT max(s)	0,192±0,033	0,212±0,026	0,202±0,019
QT min(s)	0,188±0,033	0,195±0,028	0,184±0,020
dQT(s)	0,004±0,002 ^{a**}	0,017±0,008 ^{b**}	0,017±0,005 ^{b**}
RR (ms)	463,9±94,4	465,8±137,15	422,4±81,98
RMSSD (ms)	74,05±52,86	40,63±24,77	42,14±33,45
SDNN (ms)	58,22±44,46	29,38±22,15	38,28±31,85
LF (nu)	19,69±14,49	29,55±16,59	32,64±21,36
HF (nu)	79,52±14,08	69,73±16,36	66,81±21,09
LF/HR	0,28±0,25	0,48±0,32	0,64±0,57

*Dentro de cada linha, diferentes letras sobrescritas (a, b) denotam diferenças significativas ($p < 0,05$). *ANOVA; **Kruskal-Wallis.

Correlações positivas entre a frequência cardíaca (FC) e presença de arritmias foram observadas em ambos os grupos avaliados, durante as três sessões de tratamento, bem como correlações negativas com os valores de intervalo QT máx., QT min e intervalo QT nestes grupos. O potássio se correlacionou negativamente com a presença de arritmias após a terceira sessão no grupo HDI, e o oposto foi observado com o sódio após a segunda sessão em cães submetidos ao tratamento dialítico (tabela 6).

Tabela 6: Correlações e valores de p entre a presença de arritmias, parâmetros eletrocardiográficos e eletrólitos avaliados em cães com DRC IV durante as três sessões de tratamento nos grupos tratamento clínico e HDI.

		1ª Sessão		2ª sessão		3ª Sessão	
Parâmetros		T. Clínico	HDI	T. Clínico	HDI	T. Clínico	HDI
FC (bpm)	Pré	$\rho=0,69; p=0,02$	---	---	---	$\rho=0,79; p=0,005$	$\rho=0,69; p=0,02$
	Pós	$\rho=0,69; p=0,02$	---	$\rho=0,69; p=0,02$	---	$\rho=0,79; p=0,005$	$\rho=0,79; p=0,005$
QT max(s)	Pré	$\rho=-0,69; p=0,02$	---	---	---	$\rho=-0,8; p=0,005$	$\rho=-0,7; p=0,02$
	Pós	$\rho=-0,7; p=0,02$	---	$\rho=-0,69; p=0,02$	---	$\rho=-0,68; p=0,02$	---
QT min(s)	Pré	$\rho=-0,69; p=0,02$	---	---	---	$\rho=-0,73; p=0,01$	$\rho=-0,7; p=0,02$
	Pós	$\rho=-0,69; p=0,02$	---	$\rho=-0,7; p=0,02$	---	---	---
QT(s)	Pré	$\rho=-0,69; p=0,02$	---	---	---	$\rho=-0,8; p=0,005$	$\rho=-0,7; p=0,02$
	Pós	$\rho=-0,69; p=0,02$	---	$\rho=-0,7; p=0,02$	---	$\rho=-0,72; p=0,018$	---
K (mEq/L)	Pré	---	---	---	---	---	$\rho=-0,69; p=0,02$
	Pós	---	---	---	---	---	$\rho=-0,64; p=0,04$
Na (mEq/L)	Pré	---	---	---	---	---	---
	Pós	---	---	---	$\rho=0,84; p=0,02$	---	---

FC: frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; s: segundos; K: potássio; Na: sódio; ρ : coeficiente de correlação de Spearman.

Quando a análise de covariância (Ancova) foi aplicada no grupo de cães HDI entre os eletrólitos e presença de arritmias, observou-se correlação negativa (coeficiente de correlação $=-1,81$; $p=0,021$) entre índices séricos de potássio e presença de arritmias, após todas as três sessões de hemodiálise intermitente.

DISCUSSÃO

7. DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que os cães com DRC submetidos a HDI apresentam alterações importantes nas concentrações eletrolíticas, no exame eletrocardiográfico de repouso, como presença de arritmias supraventriculares e aumento nos parâmetros preditivos de arritmias. Apesar destas observações, os índices de VFC foram melhores nos animais submetidos ao processo dialítico, e associado a isso, notou-se uma maior eficiência por parte da HDI na redução dos níveis de creatinina, uréia e fósforo quando comparado ao tratamento com fluidoterapia intravenosa isolada.

No grupo tratamento clínico, apesar das dispersões de P e QT terem sido maiores que as do grupo controle, não foram observados eventos arrítmicos ventriculares ou supraventriculares graves relacionados ao aumento destas dispersões. A taquicardia sinusal foi observada nas três sessões de tratamento, bem como as alterações eletrolíticas como hiperfosfatemia e hipocalcemia, sendo estas comumente observadas em cães DRC. A taquicardia sinusal é descrita como uma consequência esperada em cães com hipocalcemia, e seu efeito sobre a frequência cardíaca relaciona-se pelo fato da excitabilidade da membrana ser influenciada pela concentração de cálcio ionizado. A hipocalcemia é uma causa reconhecida de prolongamento do intervalo QT por meio do prolongamento da fase de platô do potencial de ação cardíaco, isso faz com que os canais iônicos de cálcio permaneçam abertos por mais tempo, permitindo um influxo tardio de cálcio e a formação de despolarizações precoces. Se o limiar de despolarização for alcançado, novos potenciais de ação são induzidos, iniciando uma taquicardia (NIJER et al., 2010).

Quanto às arritmias detectadas, cerca de 42% (14/30) dos cães deste estudo desenvolveram algum tipo de alteração de ritmo após as sessões de HDI. A importância de se estudar a ocorrência de arritmias durante a sessão de diálise deve-se ao reconhecimento das particularidades intrínsecas à realização deste procedimento (SHAPIRA e BAR-KHAYIM, 1992; ABE et al., 1996). A redução em curto espaço de tempo da volemia, alterações eletrolíticas e metabólicas, alterações do equilíbrio ácido-base, assim como a elevada prevalência de fatores de risco para o desenvolvimento de anormalidades cardiovasculares nesta população, são fatores que fundamentam uma maior ocorrência de fenômenos arrítmicos durante a diálise (BIGNOTTO et al., 2012). Somado a isso, temos um quadro pró-inflamatório decorrente das alterações estruturais no ventrículo esquerdo hipertrofiado, que pode estar sob maior risco de isquemia por

causa da queda relativa no fluxo sanguíneo das artérias coronárias, aumentando o estresse da parede ventricular e o consumo de oxigênio pelo coração (MUELLER et al., 1978).

As dispersões da onda P obtidas no grupo HDI ao longo das três sessões foram maiores que as do grupo tratamento clínico, e foram observados eventos arrítmicos supraventriculares importantes em três, dos seis momentos analisados. Associado a isso, os animais do grupo HDI apresentaram além de hipocalcemia e hiperfosfatemia (observados no grupo tratamento clínico), hipocalemia e hipermagnesemia. E correlações negativas entre arritmias e o nível sérico de potássio foram observadas após as sessões de tratamento dialítico, indicando pela correlação de Ancova que tais eventos possam ter ocorrido não pelo processo de HDI, mas sim pela hipocalemia. O mecanismo mais provável pelo qual o potássio leva a um risco maior de desenvolvimento de arritmias supraventriculares é pela influência deste eletrólito no potencial da membrana celular. Acredita-se que um baixo nível sérico de potássio cause hiperpolaridade celular, aumente o potencial de repouso e acelere a despolarização miocárdica (WEISS et al., 2017).

Quanto aos parâmetros eletrocardiográficos preditivos de arritmias, observamos QT máximo e dispersão de QT significativamente maiores no grupo HDI logo após a primeira sessão, quando comparados ao grupo tratamento clínico, bem como diferenças significativas da dispersão de QT quando comparados ao grupo controle ao final da terceira sessão de tratamento. Associado a isso, correlações negativas entre arritmias e os valores de intervalo QT, QT máx, QT min, e concentrações de sódio de potássio foram obtidos. YETKIN et al. (2000) encontraram correlação significativa entre o aumento na dispersão do QT e o grau de alterações eletrolíticas após hemodiálise. Embora a diálise normalize os eletrólitos séricos, mudanças bruscas nas concentrações de potássio, cálcio e pH, podem contribuir para um aumento na dispersão do intervalo QT. O potássio e o magnésio são dois fatores importantes para a estabilidade elétrica do miocárdio, envolvidos na criação de excitabilidade celular, propagação de impulsos e recuperação ventricular regular (CUPISTI et al., 1998).

No presente estudo, a duração máxima e dispersão de onda P mais elevados foram obtidos em cães após a terceira sessão de hemodiálise, quando comparados ao grupo tratamento clínico e ao grupo controle. Assim, após a HDI, ocorreu nestes animais, um aumento do tempo de condução e dispersão da

refratariedade atrial, o que pode induzir à ocorrência de fibrilação atrial principalmente ao final das sessões. KORZETS et al. (2001), constataram que quando os pacientes humanos dialisados atingiam uma concentração de potássio de 2 mEq/L, tornavam-se hipocalêmicos durante as últimas duas horas de um tratamento padrão de quatro horas, momento no qual a fibrilação atrial ocorre comumente. A hipocalemia é considerada um fator de risco aceito para ambas arritmias ventriculares e supraventriculares (WAHR et al., 1999), sendo demonstrado também em pacientes humanos com terapia diurética prolongada (EMARA e SAADET, 1986).

Paralelamente, foi possível observarmos concentrações significativamente menores de potássio sérico ao final das sessões de diálise neste estudo, quando comparados ao grupo tratamento clínico. Em estudo realizado por Tezcan et al. (2004), também se obteve uma diminuição significativa no nível de potássio ao final da diálise, e a mesma estava negativamente correlacionada com os valores obtidos de onda P máxima e com sua dispersão. Korzets et al. (2001) recomendaram a realização de diálise em humanos com uma concentração de potássio de 3 mEq/L para os pacientes com histórico de fibrilação atrial detectado durante as sessões.

Szabo et al. (2002) também estudaram o efeito da hemodiálise na duração da onda P e em sua dispersão em humanos. Esses autores descobriram que os valores de P máximo e de dispersão aumentaram significativamente após a sessão de hemodiálise. Entretanto, quando dividiram os pacientes em grupos de acordo com o diâmetro do átrio esquerdo, a dispersão da onda P aumentou significativamente após a hemodiálise, somente nos pacientes com diâmetro atrial esquerdo superior a 45 mm, concluindo que a realização de diálises associada a átrios esquerdos maiores aumentam a susceptibilidade da ocorrência de fibrilação atrial.

Apesar das alterações eletrolíticas observadas, arritmias e parâmetros preditivos de arritmias estarem alterados no grupo HDI, nota-se que os índices de VFC foram melhores neste grupo quando comparados aos animais submetidos ao tratamento com fluidoterapia convencional isolada, e após a terceira sessão, os índices de VFC de ambos os grupos de tratamento não diferiram do grupo controle. Após a primeira e a terceira sessão de tratamento, o RMSSD e o SDNN foram significativamente maiores no grupo HDI que no grupo tratamento clínico, e logo após a primeira sessão, o componente de baixa frequência (LF), foi menor em cães submetidos a hemodiálise do que nos cães não submetidos. O efeito da terapia de substituição renal sobre os valores

de VFC ainda é bastante controverso em medicina, e inexistente em Medicina Veterinária.

Mylonopolou et al. (2010) em um estudo longitudinal demonstrou um aumento significativo de SDNN nos pacientes em hemodiálise, enquanto no domínio frequência não se alteraram. Giordano et al. (2001) encontrou uma melhora da neuropatia autonômica nos pacientes em hemodiálise. Em contrapartida, Axelrod et al. (1987) estudaram oito pacientes tratados por hemodiálise, sete em diálise peritoneal intermitente e dez em tratamento conservador, e observaram uma diminuição no controle autonômico nos pacientes em hemodiálise e diálise peritoneal, enquanto pacientes que ainda não se encontravam em diálise apresentaram um menor grau de diminuição.

Um estudo realizado em humanos detectou que a instabilidade hemodinâmica durante hemodiálise está fortemente associada à diminuição da VFC (principalmente SDANN) e ao comprometimento do equilíbrio simpotovagal (LF/HF menores), sugerindo um controle autonômico prejudicado em pacientes urêmicos (RUBINGER et al., 2004). A hipotensão intradialítica é descrita como uma intercorrência comum tanto em Medicina Veterinária (COWGILL e FRANCEY, 2012), quanto em pacientes humanos que realizam este procedimento e é considerada uma manifestação de disfunção do sistema nervoso autônomo, levando a uma resposta simpática insuficiente à ultrafiltração induzida pela hipovolemia (CONVERSE et al., 1992). No presente estudo, não ocorreu hipotensão após as sessões de HDI, o que pode ter contribuído para a manutenção de índices de VFC melhores neste grupo, associado a outros fatores, como diminuição significativa após as sessões na concentração de uréia, creatinina, fósforo séricos e demais agentes metabólicos que interferem na regulação da frequência cardíaca e que foram removidos pela hemodiálise, resultando em uma melhor função do controle cardíaco autonômico nos pacientes urêmicos (FORSSTRÖM et al., 1986).

Apesar da PAS não ter diferido estatisticamente entre os grupos, observou-se uma diminuição neste parâmetro, em ambos os grupos, com o avançar das sessões. Os animais de ambos os grupos iniciaram o tratamento hipertensos, com grau de risco de lesão em órgão alvo moderado (ACIERNO et al., 2018), essa diminuição gradativa pode ser justificada com a eficácia do tratamento anti-hipertensivo instituído. Além disso, nota-se que os animais do grupo tratamento clínico apresentavam pressões arteriais pós tratamento sempre maiores que no pré tratamento, e os animais do grupo HDI, sempre

obtiveram pressões arteriais menores ao final de cada sessão, quando comparadas com seu pré tratamento. Este comportamento pode ser justificado pelo aumento da volemia que a fluidoterapia leva, bem como a diminuição da volemia ocasionado pela HDI (BLOOM e LABATO, 2011; COWGILL e FRANCEY, 2012). Além disso, após a terceira sessão de HDI, o índice de alta frequência (HF) se correlacionou negativamente com a PAS, enquanto que o índice de baixa frequência (LF) se correlacionou positivamente com a PAS, bem como a relação LF/HF.

Os fatores limitantes deste estudo incluíram a obtenção da VFC no momento imediato após as sessões, estudos futuros com Holter 24 horas para comparação aos índices de VFC obtidos através do ECG ambulatorial podem auxiliar na confirmação ou oposição do comportamento do sistema nervoso autônomo observado nos animais deste estudo. Além disso, a instituição dos fármacos para o tratamento nos grupos variava de acordo com a necessidade individual de cada animal, constituindo um viés durante o estudo.

CONCLUSÕES

8. CONCLUSÕES

Os cães com DRV IV submetidos à HDI apresentaram elevada frequência de achados eletrocardiográficos anormais, incluindo arritmias cardíacas, e dentre elas, as arritmias supraventriculares, bem como valores de dispersão de onda P e QT maiores quando comparados a animais submetidos apenas ao tratamento clínico convencional e aos animais hígidos.

Cães com DRC IV submetidos à HDI apresentaram desequilíbrios eletrolíticos mais pronunciados após as sessões (principalmente hipocalcemia e hipermagnesemia) quando comparados aos animais que realizaram apenas tratamento clínico convencional. Entretanto, cães que foram submetidos ao processo dialítico, obtiveram índices de VFC maiores quando comparados aos cães do tratamento clínico. Além disso, a HDI melhorou a bioquímica geral sanguínea ao reduzir os níveis séricos de uréia, creatinina e fósforo de maneira mais eficaz do que a fluidoterapia intravenosa isolada, levando a uma melhora no estado clínico destes pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABE, S.; YOSHIZAWA, M.; NAKANISHI, N.; et al. Electrocardiographic abnormalities in patients receiving hemodialysis. *American Heart Journal*, 6: 1137-1144, 1996.
- ACIERNO, M.J.; BROWN, S.; COLEMAN, A.E.; et al. ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *J Vet Intern Med*, 1–20, 2018.
- AXELROD, S.; LISHNER, M.; OZ, O.; BERNHEIM, J.; RAVID, M. Spectral analysis of fluctuations in heart rate: An objective evaluation of autonomic nervous control in chronic renal failure. *Nephron*, v.45, p.202–206, 1987.
- BARTGES, J. W. Chronic kidney disease in dog and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, v.42 p.669-692, 2012.
- BIGNOTTO, L.H.; KALLAS, M.E.; DJOUKI, R.J.T.; et al. Achados eletrocardiográficos em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise. *J Bras Nefrol*, v.34, n.3, p.235-242, 2012.
- BLOOM, C. A.; LABATO, M. A. Intermittent hemodialysis for small animals. *Vet. Clin. Small Anim.*, v. 41, p. 115-133, 2011.
- BONATO, F.O.B; CANZIANI, M.E.F. Arritmia ventricular em pacientes com doença renal crônica. *J Bras Nefrol*; v.39, n.2, p.186-195, 2017.
- BRÜLER, B.C.; JOJIMA, F.S.; DITTRICH, G.; GIANNICO, A.T.; SOUSA, M.G. QT instability, an indicator of augmented arrhythmogenesis, increases with the progression of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J Vet Cardiol*, v.20, n.4, p.254-266, 2018.
- BUEMI, M.; COPPOLINO, G.; BOLIGNANO, D.; et al. Arrhythmias and hemodialysis: role of potassium and new diagnostic tools. *Ren Fail.*, v.31, n.1, p.75-80, 2009.
- CASTRO, M.C.M. Atualização em diálise: Complicações agudas em hemodiálise. *J Bras Nefrol*; v.23, v.2, p.108-113, 2001.
- CHEN, S.C; SU, H.M.; HUANG, J.C.; CHANG, K.; et al. Association of P-Wave Dispersion with Overall and Cardiovascular Mortality in Hemodialysis Patients. *Am J Nephrol*, v.42, p.198-205, 2015.
- CHEW, D. J.; Di BARTOLA, S. P.; SCHENCK, P. A. Insuficiência renal crônica. In: *Canine and Feline Nephrology and Urology*. 2ed. St. Louis: Elsevier Saunders, p.145-196, 2011.
- CONVERSE, R.L.JR.; JACOBSEN, T.N.; JOST, C.M. et al. Paradoxical withdrawal of reflex vasoconstriction as a cause of hemodialysis-induced hypotension. *J Clin Invest*, v.90, p.1657–1665, 1992.
- COWGILL, L. D. Urea kinetics and intermittent dialysis prescription in small animals. *Vet. Clin. Small Anim.*, v. 41, p. 193-225, 2011.
- COWGILL, L. D.; FRANCEY, T. Hemodialysis and extracorporeal blood purification. In: Di BARTOLA, S. P. *Fluid, Electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice*. 2ed. Elsevier: United State of America, 2012, p.680-713.

- CUPISTI, A.; GALETTA, F.; MORELLI, E.; et al.: Effects of hemodialysis on the dispersion of the QTc interval. *Nephron*, v.78, p.429-432, 1998.
- DiBARTOLA, S. *Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice*. St. Louis, Missouri: Elsevier Inc., 2012, 744p.
- Di BARTOLA, S. P. Veterinary nephrology-yesterday and today. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, v. 23, n. 2, p. 111-114, 2013.
- DILAVERIS, P.E.; GIALAFOS, E.J.; SIDERIS, S.K. et al. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J*, v.135, p.733-738, 1998.
- ELLIOT, D. A. Hemodialysis. *Clinical Techniques in Small Practice*, v. 15, n. 3, p. 136- 148, 2000.
- EMARA, M.K.; SAADET, A.M. Transient atrial fibrillation in hypertensive patients with thiazide-induced hypokalemia. *PostgradMed J*,v.62, p.1125–1127, 1986.
- FEITOSA, F.L.F. *Semiologia Veterinária: a arte do diagnóstico*. 2. ed. São Paulo: Roca, 2008.
- FISCHER, J. R.; PANTALEO, V.; FRANCEY, T. et al. Veterinary hemodialysis: advances in management and technology. *Vet. Clin. Small Anim.*, v. 34, p. 935-967, 2004.
- FORSSTRÖM, J.; HEINONEN, E.; VALIMAKI, I.; ANTILA, K. Effects of haemodialysis on heart rate variability in chronic renal failure. *Scand. J. Clin. Lab. Invest*,v.46, p.665–670, 1986.
- FRANCZYK-SKORA, B.; GLUBA, A.; BANACH, M.; et al. Prevention of sudden cardiac death in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol*, v.13, p.162, 2012.
- FUKUTA, H.; HAYANO, J.; ISHIHARA, S.; et al. Prognostic value of heart rate variability in patients with end-stage renal disease on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, v.18, n.2, p. 318-25, 2003.
- GIORDANO, M.; MANZELLA, D.; PAOLISSO, G. et al. Differences in heart rate variability parameters during the post dialytic period in type 2 diabetic and nondiabetic ESRD patients. *Nephology Dialysis Transplantation*,v.16, n.13, p.566-73, 2001.
- GREEN, D.; ROBERTS, P.R.; NEW, D.I.; KALRA, P.A. Sudden cardiac death in hemodialysis patients: an in-depth review. *Am J KidneyDis*, v.57, p.921–9, 2011.
- IRISStagingof CKD, 2017.Disponível em:<http://iriskidney.com/guidelines/staging.html>. Acessado em 10 de dezembro de 2017.
- JAIN, N.C. *Essentials of veterinary hematology*. Philadelphia: Lea &Febiger; 1993.
- KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L.; *Clinical biochemistry of domestic animals*. 5ed. San Diego: Academic Press, 1997, 932p.
- KHOSOOSI NIAKI, M.R.; SARAVI, M.; OLIAEE, F.; et al. Changes in QT interval before and after hemodialysis. *Caspian J Intern Med*, v.4, n.1, p.590-594, 2013.
- KORZETS, A.; ORI, Y.; HERMAN, M. Serum potassium levels and atrial fibrillation in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*,v.16, p.1090, 2001.
- LANGSTON, C. Managing fluid and electrolyte disorders in renal failure. *Vet. Clin. Small Anim.*, v.38, p. 677-697, 2008.

- LÓPEZ, E. F. Fisiología cardiovascular en pequeños animales. In: BELERENIAN, G.C.; MADDISON, J. E. *Interpreting of numbers – azotemia and urine specific gravity*. Proceeding of the 33rd World Small Animal Veterinary Congress. Irlanda, 23-25, 2007.
- MALHIS, M.; AL-BITAR, S.; FARHOOD, S.; ZAIAT, K.A. Changes in QT intervals in patients with end-stage renal disease before and after hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, v.21, p.460–5, 2010.
- MALIK, M.; BATCHVAROV, V. QT Dispersion. In: Camm AJ (ed). *Clinical Approaches to Tachyarrhythmias*, v.12. New York: Futura; 2000.
- MUELLER, T.M.; MARCUS, M.L.; KERBER, R.E.; et al. Effect of renal hypertension and left ventricular hypertrophy on the coronary circulation in dogs. *Circ. Res.*, v.42, p.543, 1978.
- MUNAGALA, V.K.; HART, C.Y.; BURNETT, J.C.; et al. Ventricular structure and function in aged dogs with renal hypertension. *Circulation. Journal of the American Heart Association*, v. 111, p. 1128-1135, 2005.
- MYLONOPOULOU, M.; TENTOLOURIS, N.; ANTONOPOULOS, S.; et al. Heart rate variability in advance chronic kidney disease with or without diabetes: mid term effects of chronic haemodialysis therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, v.25, p.3749-3754, 2010.
- NABITY, M. B.; LEES, et al. SDMA assay validation, stability, and evaluation as a marker for early detection of chronic kidney disease in dogs. *J Vet Intern Med*, v.29, p.1036–1044, 2015.
- NIJER, S.; GHOSH, A. K.; DUBREY, S. W. Hypocalcaemia, long QT interval and atrial arrhythmias. *BMJ case reports*, 2010.
- OKUTUCU, S.; AYTEMIR, K.; OTO, A. P-wave dispersion: What we know till now? *Journal of the Royal Society of Medicine Cardiovascular Disease*, v.5, p.1-9, 2016.
- OZBEN, B.; TOPRAK, A.; KOC, M.; et al. P Wave Dispersion Increases during Hemodialysis Sessions. *NephronClinPract*; v.112, p.171c–176 c, 2009.
- PAULINO Jr, D. *Caracterização clínica da cardiomiopatia hipertrófica hipertensiva em cães com doença renal crônica (DRC)*. 2010. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP, Câmpus de Jaboticabal.
- POLZIN, D. J. Chronic kidney disease in small animals. *Vet. Clin. Small Anim*, 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, n.2, p. 205-215, 2013.
- RANPURIA, R.; HALL, M.; CHAN, C.T. et al. Heart rate variability (HRV) in kidney failure: measurement and consequences of reduced HRV. *Nephrol Dial Transplant*, v.23, p.444–449, 2008.
- ROMBOLA, G.; COLUSSI, G.; De FERRARI, M.E.; et al. Cardiac arrhythmias and electrolytes changes during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*; v.7, p.318-322, 1992.

- ROMITO, G.; GUGLIELMINI, C.; MAZZARELLA, M.O.; et al. Diagnostic and prognostic utility of surface electrocardiography in cats with left ventricular hypertrophy. *J Vet Cardiol*, v.20, n.5, p.364-375, 2018.
- RONCO, C.; HAAPIO, M.; HOUSE, A. A.; et al. Cardiorenal Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, v.52, n.19 p.1527-1539, 2008.
- ROSS, L. Hypertension and chronic renal failure. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (small animal)*, v.7, n. 3, p. 221-226, 1992.
- RUBINGER, D.; REVIS, N.; POLLAK, A.; et al. Predictors of haemodynamic instability and heart rate variability during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, v.19, n.8, p.2053-2060, 2004.
- SANTILLI, R.; MOÏSE, N. S.; PARIAUT, R.; PEREGO, M. *Electrocardiography of the Dog and Cat. Diagnosis of Arrhythmias*. Ed Edra, 2^a Ed, 2018, 360p.
- SHAPIRA, O.M.; BAR-KHAYIM, Y. ECG changes and cardiac arrhythmias in chronic renal failure patients on hemodialysis. *J Electrocardiol*, v.25, p.273-279, 1992.
- SZABO, Z.; KAKUK, G.; FULOP, T.; et al. Effects of haemodialysis on maximum P wave duration and P wave dispersion. *Nephrol Dial Transplant*, v.17, p.1634–1638, 2002.
- TASK FORCE. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*, v. 93, p. 1043–65, 1996.
- TEZCAN, U.K.; AMASYALI, B.; CAN, I. et al. Increased P wave dispersion and maximum P wave duration after hemodialysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, v.9, p.34–38, 2004.
- TILLEY, L.P. *Essentials of canine and feline electrocardiography*. 3ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1992, 470 p.
- TSE, G.; YAN, B. P. Traditional and novel electrocardiographic conduction and repolarization markers of sudden cardiac death. *Europace*, v. 19, n.5, p. 1–10, 2016.
- VON BORELL, E.; LANGBEIN, J.; DESPRES, G.; et al. Heart rate variability as a measure of autonomic regulation of cardiac activity for assessing stress and welfare in farm animals: a review. *PhysiolBehav*, v. 92, p. 293–316, 2007.
- WAHR, J.A.; PARKS, R.; BOISVERT, D. Preoperative serum potassium levels and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. Multicenter study of Perioperative Ischemia Research Group. *JAMA*, 281:2203–2210, 1999.
- WARE, W.A.; REINA-DORESTE, Y.; STERN, J.A.; MEURS, K.M. Sudden death associated with QT interval prolongation and KCNQ1 gene mutation in a family of English Springer Spaniels. *J Vet Intern Med*, v.29, n.2, p.561-568, 2015.
- WEISS, J.N.; QU, Z.; SHIVKUMAR, K. Electrophysiology of Hypokalemia and Hyperkalemia. *Circ ArrhythmElectrophysiol*, v.10, n.3, 2017.
- YETKIN, E.; ILERI, M.; TANDOĞAN, I.; et al. Increased QT Interval dispersion after hemodialysis: role of peridialytic electrolyte gradients. *Angiology*, v.51, n.6, p. 499-504, 2000.

TRABALHO CIENTÍFICO

10. Trabalho Científico

Trabalho a ser enviado à *Journal of Veterinary Cardiology*

Link para acesso às normas: <https://www.elsevier.com/journals/journal-of-veterinary-cardiology/1760-2734/guide-for-authors>

Variabilidade da frequência cardíaca e parâmetros eletrocardiográficos preditivos de arritmias em cães com doença renal crônica estágio IV submetidos à hemodiálise intermitente

Alfonso, A.^a; Le Sueur, A. N. V.^a; Gerald S. S.^a; Guimarães-Okamoto, P.T.C.G.^b; Tsunemi, M.H.^c; Santana, D.F.^d; Ribeiro, V. R. F.^d; Melchert, A.^b; Chiacchio, S.B.^b; Lourenço, M.L.G.^{b*}

^a MSc, São Paulo State University (Unesp), School of Veterinary Medicine and Animal Science, Botucatu, 18618-970 São Paulo, Brazil.

^b PhD, São Paulo State University (Unesp), School of Veterinary Medicine and Animal Science, Botucatu, , 18618-970 São Paulo, Brazil.

^c PhD, São Paulo State University (Unesp), Bioscience Institute, Botucatu, 18618-970 São Paulo, Brazil.

^d DVM, São Paulo State University (Unesp), School of Veterinary Medicine and Animal Science, Botucatu, 18618-970 São Paulo, Brazil.

Address: São Paulo State University (Unesp), School of Veterinary Medicine and Animal Science, Botucatu, Distrito de Rubião Junior, s/n, 18618-970 – Botucatu, SP, Brazil.

* Corresponding author: maria-lucia.lourenco@unesp.br

RESUMO

INTRODUÇÃO/OBJETIVOS: A hemodiálise intermitente (HDI) é usada em cães com doença renal crônica (DRC) para reduzir a azotemia nos casos não responsivos ao tratamento clínico convencional ou em cães com DRC em crises urêmicas. A monitorização do sistema cardiovascular é importante durante este tratamento para detectar as repercussões cardiovasculares hemodinâmicas. Em medicina, a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), as dispersões do intervalo QT de a onda P são importantes indicadores de risco de mortalidade. Este estudo teve por objetivo descrever os índices de VFC no domínio do tempo e da frequência, as dispersões de P e QT e as alterações eletrocardiográficas observadas em cães com DRC em estágio IV submetidos a HDI.

ANIMAIS, MATERIAL E MÉTODOS: Foram utilizados 20 cães, divididos em dois grupos (tratamento clínico e HDI). Análises laboratoriais, parâmetros eletrocardiográficos, dispersões do intervalo QT e onda P, e os índices de VFC foram realizados em ambos os grupos de cães com DRC IV, antes e após as três primeiras sessões de tratamento.

RESULTADOS: Os cães com doença renal crônica (DRC) submetidos a HDI apresentaram após o tratamento desequilíbrios eletrolíticos e elevada frequência de achados eletrocardiográficos, incluindo arritmias cardíacas, e dentre elas, as arritmias supraventriculares, bem como valores de dispersão de onda P e QT maiores quando comparados a animais submetidos apenas ao tratamento convencional. No entanto, apesar de tais achados, os índices de VFC foram melhores no grupo submetido a HDI do que no grupo tratado com o tratamento clínico convencional.

CONCLUSÕES: Os achados deste estudo se assemelham com os aspectos descritos em humanos, e ressalta a importância da monitoração eletrofisiológica em animais com DRC IV submetidos a essa modalidade terapêutica. Quanto à influência do tratamento no sistema nervoso autônomo de cães com DRC IV, mais estudos são necessários para determinar seu real efeito sobre os índices de VFC.

PALAVRAS-CHAVE: cardiologia, arritmias, cães, nefrologia.

ABREVIATÖES

bpm: batimentos por minuto

Cr: creatinina

CVP: contração ventricular prematura

DRC: doença renal crônica

dP: dispersão onda P

dQT: dispersão intervalo QT

ECG: eletrocardiograma

FA: fibrilação atrial

FC: frequência cardíaca

HCO₃: bicarbonato

HDI: hemodiálise intermitente

HF: *High frequency* ou alta frequência

VG: volume globular

iCa: cálcio ionizado

K: potássio

LF: *Low frequency* ou baixa frequência

LF/HF: Relação baixa frequência sobre alta frequência

Mg: magnésio

mV: milivolt

Na: sódio

P: fósforo

PAS: pressão arterial sistólica

RMSSD: Raiz quadrada da soma das diferenças sucessivas entre intervalos

RR normais adjacentes ao quadrado

RR: Intervalos de tempo entre duas ondas R consecutivas

s: segundos

SDNN: Desvio padrão de todos os intervalos R-R normais

UPC: relação proteína/creatinina urinária

VFC: variabilidade da frequência cardíaca

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC), comumente diagnosticada na clínica de pequenos animais, ocorre devido a lesões morfofuncionais irreversíveis no parênquima renal, resultando em falha na capacidade reguladora/excretora dos rins [1]. Considerando o prognóstico reservado a ruim do paciente portador da DRC em estágio IV, novas opções terapêuticas, como a hemodiálise intermitente (HDI) e diálise peritoneal, estão sendo cada vez mais aplicadas na lesão renal aguda e DRC. No entanto, os efeitos deste procedimento sobre o sistema cardiovascular de cães com DRC são desconhecidos.

Diversos marcadores eletrocardiográficos têm sido estudados como ferramenta diagnóstica e na estratificação de risco em indivíduos com doenças cardíacas. Dentre tais marcadores, destacam-se a dispersão do intervalo QT [2] e dispersão da onda P [3;4].

A dispersão do intervalo QT (dQT), reflete as diferenças regionais de repolarização ventricular [2]. Acredita-se que o aumento da dispersão no tempo de recuperação ventricular indique um maior risco para o desenvolvimento de arritmias ventriculares graves e morte súbita [5]. A dispersão da onda P (dP) tem sido utilizada como um índice de prognóstico para o desenvolvimento da fibrilação atrial (FA). Este índice é definido como a diferença entre a duração máxima e mínima de ondas P gravadas nas diferentes derivações do ECG [3;4]. Ozben et al. (2009) [6] observaram que a dispersão da onda P aumentou significativamente durante a sessão de hemodiálise (HD).

A VFC reflete a influência antagônica oscilatória dos ramos simpático e parassimpático do sistema nervoso autônomo (SNA) sobre o nodo sinusal, e sua avaliação permite analisar a resposta do SNA frente ao estresse e condições patológicas [7]. Este índice representa um marcador prognóstico frente a doenças crônicas e eficácia terapêutica, como já descrito em humanos com DRC que passaram por tratamento dialítico [8;9].

A monitoração eletrofisiológica é fundamental quando há disfunção renal, principalmente durante a instituição de seu tratamento, a fim de se reconhecer precocemente as repercussões cardiovasculares, possibilitando melhor prognóstico ao paciente. Diante disso, o objetivo do presente estudo

consistiu em descrever o efeito da HDI sobre os índices de VFC e parâmetros eletrocardiográficos preditivos de arritmias de cães portadores de DRC submetidos a esta terapia.

ANIMAIS, MATERIAL E MÉTODOS

Todos os procedimentos experimentais foram realizados após aprovação na Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus Botucatu sob o protocolo 61/2016. Os animais que participaram deste estudo prospectivo foram incluídos apenas mediante assinatura de termo de consentimento livre esclarecido pelo seu proprietário ou responsável.

Animais

Foram utilizados 20 cães de ambos os sexos, de raças variadas, pesando entre 15 a 30 Kg oriundos do município de Botucatu e região, sendo 10 portadores de DRC em estágio IV (submetidos à terapia convencional) atendidos na rotina do Serviço de Clínica Médica de Pequenos Animais, do Hospital Veterinário-FMVZ/Unesp, Botucatu e 10 portadores de DRC em estágio IV (submetidos a terapia renal substitutiva – Hemodiálise Intermitente).

Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de seleção para a admissão dos animais no estudo incluíram duas fases. A primeira verificou se o paciente era portador de DRC, considerando-se a avaliação de perfil bioquímico renal sérico (uréia e creatinina), urinálise, razão proteína/creatinina urinária (UPC) e ultrassonografia renal.

Após análises laboratoriais da dosagem sérica de uréia e creatinina, pressão arterial sistólica (PAS) e relação proteína-creatinina urinária (UPC), foram selecionados cães com DRC confirmada por exame ultrassonográfico, estabilizados e classificados em DRC estágio IV, conforme estadiamento baseado pela International Renal Interest Society (IRIS) [10].

Os animais que se enquadraram em DRC IV foram conduzidos à próxima etapa do estudo e submetidos ao tratamento clínico convencional de um DRC IV.

Foram excluídos pacientes em choque, com distúrbios de coagulação, aqueles que apresentavam sinais de infecção bacteriana no leucograma ou urinálise, que não compareciam de acordo com as datas pré-estabelecidas para retornos ou sessões de HDI, apresentassem comorbidades como pancreatite, insuficiência cardíaca congestiva (de acordo com sinais clínicos e exame radiográfico), e pacientes clinicamente instáveis. Animais com alguma doença congênita, nefrolitíase ou neoplasia renal, não foram incluídos no projeto, utilizando-se a ultrassonografia para confirmação de tais casos.

Também não foram incluídos neste estudo os animais que apresentassem no momento do atendimento as seguintes características: diagnóstico pregresso de cardiopatias congênicas, miocardiopatia dilatada, trauma cardíaco ou manobra de ressuscitação cardíaca até 90 dias antes do atendimento, administração prévia de terapia medicamentosa antiriquetsia ou fármacos cardiotoxicos.

Grupos experimentais

Os animais foram divididos em dois grupos experimentais, pesando entre 15 a 30 kg, compostos de 10 animais cada, totalizando 20 animais, conforme descrito a seguir:

Grupo I (Tratamento Clínico): composto por cães com DRC IV, submetidos ao tratamento clínico convencional, duas vezes por semana, até que o valor sérico de uréia estivesse reduzido para 150 mg/dL (BUN: 70 mg/dL), de acordo com Cowgill e Francey (2012) [11].

Grupo II (HDI): composto por cães com DRC IV selecionados aleatoriamente, e submetidos além do tratamento clínico, ao tratamento dialítico, com hemodiálise intermitente, duas vezes por semana, até que o valor sérico de uréia se reduzisse para 150 mg/dL (BUN: 70 mg/dL) de acordo com Cowgill e Francey (2012) [11].

Tratamento Clínico

O tratamento clínico para os grupos, foi constituído de fluidoterapia intravenosa, com solução de Ringer Lactato (10 ml/Kg/h), controle da êmese com antieméticos (ondansetrona-0,2 mg/Kg), bloqueador da bomba de prótons (omeprazol-1,5 mg/Kg), correção da anemia pela aplicação de eritropoietina recombinante humana (50 U/Kg), quando o volume globular encontrava-se em 15%, em conjunto com a suplementação com sulfato ferroso (100 mg/dia), anti-hipertensivos (benazepril- 0,5 mg/Kg e anlodipina- 0,1 mg/Kg), para o controle do fósforo foi utilizado hidróxido de alumínio (90 mg/Kg) e a alimentação com ração terapêutica para cães nefropatas.

O início da administração de eritropoietina foi baseado no volume globular, ou seja, foi instituída quando se encontrava abaixo de 15%, mantendo-se entre 30-40%. Após atingir o volume globular desejado, foi feita a redução da eritropoietina para duas vezes por semana [12,13].

Hemodiálise Intermitente (HDI)

A técnica de HDI foi realizada duas vezes por semana, ea duração média das sessões foi de 5h. Para o tratamento dialítico utilizou-se máquina de hemodiálise modelo 4008F⁹ (figura 1). Os animais eram cateterizados com uma punção percutânea para colocação de cateter venoso central de duplo lúmen¹⁰, em jugular externa direita ou esquerda do cão, ficando o mesmo posicionado na cava cranial ou entrada do átrio direito, conforme técnica descrita por Bloom e Lobato (2011) [14]. A anticoagulação foi realizada com heparina sódica na dose inicial de 50 U/Kg. Foram utilizados hemodialisadores capilares com membranas de polissulfona¹¹ de acordo com o peso do animal, até 12 Kg- dializadores 0,8m², 12-20Kg- dializadores 1,5m², >30Kg-dializadores maiores que 2,0m² [15]. A taxa de ultrafiltração (UF) estabelecida foi de 5-10 ml/Kg/h [15], de acordo com o estado de hidratação e pressão arterial sistólica (PAS) dos animais. As linhas de sangue arterial e venoso utilizadas eram de tamanho pediátrico.

⁹ Fresenius Medical Care

¹⁰ Vet Cateteres

¹¹ Fresenius Medical Care

A solução dialisante¹² era composta por solução tampão de bicarbonato de sódio a 8,4% e solução de eletrólitos com glicose, na intenção de evitar quadros de hipoglicemia. O fluxo sanguíneo extracorpóreo era de 5 ml/kg/min na primeira sessão, aumentado para 10 ml/kg/min a partir da segunda sessão. O aumento era gradual com o objetivo de se evitar a síndrome do desequilíbrio. O fluxo da solução de diálise era de 500 ml/min para todos os animais [11].

Avaliações clínicas e laboratoriais dos animais

Os animais dos dois grupos foram submetidos à avaliação clínica com exame físico completo. Além disso, a pressão arterial sistólica (PAS) era aferida antes do início e após o encerramento de cada sessão de tratamento clínico/HDI. A PAS era obtida por mensuração não invasiva pelo método doppler vascular, seguindo as recomendações para obtenção segundo Acierno et al., 2018 [16].

Tanto no grupo I (Tratamento Clínico), quanto no grupo II (HDI) foram realizadas duas coletas sanguíneas nos dias de acompanhamento, sendo uma realizada antes do início de cada procedimento, e a outra ao término do mesmo. Um volume de 10 mL de amostra era obtido, com uso de seringa descartável estéril de 10 mL e agulha 25x8mm, e as amostras eram armazenadas em tubos estéreis com anticoagulante EDTA 10% (ácido etilenodiamino tetra-acético), para determinação de hemograma, e em tubos sem anticoagulante, para dosagem sérica uréia, creatinina e eletrólitos. Em ambos os grupos eram realizadas urinálise e determinação da razão proteína/creatinina urinária (UPC) com o objetivo de avaliar a magnitude da proteinúria.

Além disso, foi colhido sangue venoso para a avaliação hemogasométrica em aparelho portátil¹³, utilizando-se o kit Cg8+, nos dois tempos estipulados anteriormente para avaliação imediata de cálcio ionizado,

¹²Fresenius Medical Care

¹³I-STAT – Point-of-Care

⁶TEB ECG-PC VET® (São Paulo-SP, Brasil)

potássio, pH, hematócrito e principalmente confirmação de acidose metabólica, dados essenciais para adequação da hemodiálise.

Eletrocardiograma

Os exames eletrocardiográficos foram realizados em dois momentos, ao longo de três sessões: antes do início de cada sessão de tratamento clínico/HDI e após o encerramento das mesmas, utilizando o eletrocardiógrafo computadorizado⁶.

O exame era realizado sem a utilização de anestesia ou qualquer outro tipo de sedação. Os eletrodos eram fixados na pele nas áreas das articulações úmero-rádio-ulnar e fêmoro-tíbio-patelar, como padronizado por Tilley (1992) [17]. As três derivações bipolares (I, II e III) e as três derivações unipolares aumentadas (aVR, aVL e aVF) foram registradas.

Para interpretação eletrocardiográfica foi avaliado além em cada traçado, além do ritmo cardíaco, os seguintes parâmetros preditivos de arritmias:

- Determinação da dispersão da onda P: em cada derivação avaliada, a duração da onda P foi mensurada como a distância entre seu início e seu término, registrada em segundos. Dessa forma, determinou-se dentre as diferentes derivações, a duração mínima (P_{mín}) e a duração máxima (P_{máx}) da onda P. A dispersão da onda P (Pd) foi calculada como a diferença entre a P_{máx} e a P_{mín}, ($Pd = P_{máx} - P_{mín}$), realizando-se na sequência a média aritmética das medidas de três ciclos cardíacos distintos.
- Determinação da dispersão do intervalo QT: em cada derivação avaliada, a duração do intervalo QT foi mensurada como a distância entre seu início e seu término, registrada em segundos. Dessa forma, determinou-se dentre as diferentes derivações, a duração mínima (QT_{mín}) e a duração máxima (QT_{máx}) do intervalo QT. A dispersão do intervalo QT (QTd) foi calculado como a diferença entre a QT_{máx} e o QT_{mín}, ($QTd = QT_{máx} - QT_{mín}$), realizando-se na sequência a média aritmética das medidas de três ciclos cardíacos distintos.

Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)

Os traçados eletrocardiográficos foram submetidos a utilização de um software para análise de VFC¹⁴. Os índices de VFC foram analisados no domínio de tempo e frequência, onde no domínio de tempo foram avaliados a frequência cardíaca (FC), intervalo RR (distância entre duas ondas R sucessivas), desvio padrão das médias dos intervalos RR normais calculados em intervalos de cinco minutos (SDNN), e raiz quadrada das diferenças médias quadradas dos intervalos RR sucessivos (RMSSD). O SDNN foi usado para refletir todos os componentes cíclicos da variabilidade nas séries registradas de intervalo RR. O RMSSD foi usado como uma estimativa de variações de alta frequência em gravações RR de curto prazo.

Os parâmetros estudados do domínio da frequência foram: a baixa frequência medida em unidades normalizadas (LF nu), a alta frequência medida em unidades normalizadas (HF nu) e a razão LF/HF. A LF foi usada para examinar as modulações simpáticas, enquanto a HF foi usada para avaliar as modulações parassimpáticas. A relação LF/HF foi usada para avaliar o equilíbrio simpátovagal.

Análise Estatística

Os resultados obtidos foram analisados utilizando-se o sistema estatístico R, sendo todas as variáveis previamente testadas quanto à normalidade do resíduo pelo método de *Shapiro-Wilk*. Para a comparação entre os grupos I (Tratamento Clínico) e II (HDI) em cada momento (pré e pós) e em cada sessão (1°, 2° e 3°), foi utilizado o teste de *Levene* para igualdades de variâncias, e aplicado *Mann Whitney* para normalidade > 0 , e aplicado teste t_1 para amostras independentes (variâncias equivalentes) e teste t_2 para amostras independentes (variâncias diferentes). A significância considerada dos testes foi de 5% ($p < 0,05$), e ainda no grupo HDI, foi aplicada a análise de covariância (Ancova) entre os eletrólitos e arritmias no grupo HDI.

¹⁴Kubios HRV 3.1

RESULTADOS

Dentre os animais avaliados, o grupo tratamento clínico foi constituído por duas fêmeas e oito machos, pesando em média $21,09 \pm 8,53$ Kg, com idade média de $9,8 \pm 2,89$ anos, e composto por sete animais sem raça definida, dois cães da raça BorderCollie e um da raça Rottweiler. Os animais submetidos a HDI eram compostos por três fêmeas e sete machos, pesando em média $23,05 \pm 10,82$ Kg, apresentando idade média de $9,9 \pm 3,0$ anos e composto por cinco animais sem raça definida, um American Pitt Bull, um Weimaraner, um Rottweiler, um ChowChow e um Labrador Retriever.

Quanto às arritmias cardíacas observadas, apenas a taquicardia sinusal foi obtida após as sessões de fluidoterapia nos cães do grupo tratamento clínico, correspondendo a 23% (7/30), arritmia sinusal em 17% (5/30), e ritmo sinusal normal em 60% (18/30). Um dos animais apresentou bloqueio atrioventricular de primeiro grau antes e depois das três sessões de fluidoterapia, e em um animal, observou-se antes da segunda sessão, contração atrial prematura isolada. Em contrapartida, após as sessões de HDI, cerca de 13% (4/30) animais apresentaram parada sinusal, 10% apresentaram taquicardia atrial paroxística (3/30) (figura 2), 3% (1/30) apresentaram taquicardia atrial sustentada, e 17% (5/30) apresentaram taquicardia sinusal, arritmia sinusal em 13% (4/30) e ritmo sinusal em 43% (13/30). Em dois animais foram observadas contrações ventriculares prematuras previamente às sessões de HDI, e um animal apresentou uma contração atrial prematura isolada após a segunda sessão de HDI (Tabela 1).

O grupo HDI apresentou FC maiores após cada sessão de tratamento quando comparado ao grupo tratamento clínico, porém em todos os momentos da análise, essa elevação não foi significativa ($p > 0,05$). Quanto aos parâmetros preditivos de arritmias, após a primeira sessão, notou-se tendência a valores maiores de dispersão de onda P no grupo HDI ($p = 0,057$) (Tabela 2), o QT máximo ($p = 0,028$) e a dispersão de intervalo QT ($p = 0,043$) também foram superiores neste grupo. Na terceira sessão, a dispersão da onda P foi significativamente maior no grupo HDI, tanto antes quanto depois desta sessão de tratamento ($p < 0,05$).

A tabela 3 descreve os índices de VFC durante as 3 sessões de tratamento dos grupos tratamento clínico e HDI. O grupo HDI apresentou valores maiores RMSSD e SDNN após a primeira sessão e antes da terceira sessão quando comparados aos obtidos no grupo tratamento clínico. Além disso, o LF foi menor nos cães após a primeira sessão de HDI do que após a primeira sessão de fluidoterapia. A FC, HF e a relação LF/HF não difeririam estatisticamente entre os grupos durante as três sessões de tratamento ($p>0,05$).

Na tabela 4 as concentrações de eletrólitos, de uréia, creatinina, bicarbonato, pH e PAS são descritos ao longo das sessões comparativamente entre os grupos avaliados. De maneira geral, os animais submetidos à HDI apresentaram concentrações menores de potássio, bem como concentrações maiores de sódio e magnésio, tanto antes quanto depois das três sessões de tratamento. Concentrações maiores de cálcio foram observadas neste grupo apenas ao final da terceira sessão. Taxas de creatinina e fósforo foram menores após as três sessões de tratamento dialítico, ao passo que o oposto foi observado quanto ao bicarbonato e pH. A concentração de uréia foi estatisticamente menor no grupo HDI após a segunda e terceira sessões.

O volume globular (VG), pressão arterial sistêmica (PAS) e a razão proteína/creatinina (UPC) não diferiram significativamente entre os grupos antes e depois de cada sessão. Apesar da PAS não ter diferido estatisticamente entre os grupos, nota-se uma diminuição neste parâmetro, em ambos os grupos, com o avançar das sessões (tabela 4 e figura 4). Os animais submetidos ao tratamento clínico iniciaram a primeira sessão com PAS média de $175,0 \pm 27,75$ mmHg e terminaram a terceira sessão com $167,0 \pm 31,66$ mmHg, e os animais submetidos a HDI iniciaram a primeira com $162,0 \pm 35,53$ mmHg e encerraram a terceira com $161,0 \pm 26,04$ mmHg. Além disso, nota-se que os animais do grupo tratamento clínico apresentavam pressões arteriais sistêmicas após cada sessão sempre maiores que no pré tratamento, e os animais do grupo HDI, sempre obtiveram pressões arteriais menores ao final de cada sessão, quando comparadas com seu pré tratamento (Figura 3).

A PAS não foi correlacionada com nenhum dos índices de VFC ao longo das duas primeiras sessões em ambos os grupos, no entanto, na terceira

sessão, no grupo HDI, foram observadas correlações deste parâmetro com índices de alta frequência (HF) (pré: $\rho=-0,65$; $p=0,04$; pós: $\rho=-0,79$; $p=0,006$); baixa frequência (LF) (pré: ausente; pós: $\rho=0,79$; $p=0,006$) e com a relação LF/HF (pré: $\rho=0,62$; $p=0,05$; pós: $\rho=0,81$; $p=0,003$). Quando a análise de covariância (ANCOVA) foi aplicada no grupo de cães HDI entre os eletrólitos e presença de arritmias, observou-se correlação negativa (coeficiente de correlação=-1,81; $p=0,021$) entre índices séricos de potássio e presença de arritmias, após todas as três sessões de HDI.

DISCUSSÃO

O presente estudo revelou que os cães com DRC submetidos a HDI apresentam alterações importantes nas concentrações eletrolíticas, no exame eletrocardiográfico de repouso, como presença de arritmias supraventriculares e aumento nos parâmetros preditivos de arritmias. Apesar destas observações, os índices de VFC foram melhores nos animais submetidos ao processo dialítico, e associado a isso, notou-se uma maior eficiência por parte da HDI na redução dos níveis de creatinina, uréia e fósforo quando comparado ao tratamento com fluidoterapia intravenosa isolada.

No grupo tratamento clínico, apesar das dispersões de P e QT terem sido maiores que as do grupo controle, não foram observados eventos arrítmicos ventriculares ou supraventriculares graves relacionados ao aumento destas dispersões. A taquicardia sinusal foi observada nas três sessões de tratamento, bem como as alterações eletrolíticas de hiperfosfatemia e hipocalcemia, sendo estas alterações comuns observadas em cães DRC. A taquicardia sinusal é descrita como uma consequência esperada em cães com hipocalcemia, e seu efeito sobre a frequência cardíaca relaciona-se pelo fato da excitabilidade da membrana ser influenciada pela concentração de cálcio ionizado. A hipocalcemia é uma causa reconhecida de prolongamento do intervalo QT por meio do prolongamento da fase de platô do potencial de ação cardíaco, isso faz com que os canais iônicos de cálcio permaneçam abertos por mais tempo, permitindo um influxo tardio de cálcio e a formação de despolarizações precoces. Se o limiar de despolarização for alcançado, novos potenciais de ação são induzidos, iniciando uma taquicardia [18].

Quanto às arritmias detectadas, cerca de 42% (14/30) dos cães deste estudo desenvolveram algum tipo de alteração de ritmo após as sessões de HDI. A redução em curto espaço de tempo da volemia, alterações eletrolíticas e metabólicas, alterações do equilíbrio ácido-base, redução do volume circulatório efetivo, assim como a elevada prevalência de fatores de risco para o desenvolvimento de anormalidades cardiovasculares nesta população, são fatores que fundamentam uma maior ocorrência de fenômenos arrítmicos durante a diálise [19].

As dispersões da onda P obtidas no grupo HDI ao longo das três sessões foram maiores que a do grupo tratamento clínico, e foram observados eventos arrítmicos supraventriculares importantes em três, dos seis momentos analisados. Associado a isso, os animais do grupo HDI apresentaram além de hipocalcemia e hiperfosfatemia (observados no grupo fluidoterapia), hipocalemia e hipermagnesemia. Correlações negativas entre arritmias e o nível sérico de potássio foram observadas após as sessões de tratamento dialítico, indicando pela correlação de Ancova, que tais eventos possam ter ocorrido não pelo processo de HDI, mas sim pela hipocalemia. O mecanismo mais provável pelo qual o potássio leva a um risco maior de desenvolvimento de arritmias supraventriculares é pela influência deste eletrólito no potencial da membrana celular. Acredita-se que um baixo nível sérico de potássio cause hiperpolaridade celular, aumente o potencial de repouso e acelere a despolarização miocárdica [20].

Quanto aos parâmetros eletrocardiográficos preditivos de arritmias, observamos QT máximo e dispersão de QT significativamente maiores no grupo HDI logo após a primeira sessão, quando comparados ao grupo tratamento clínico. Yetkin et al. (2000) [21] encontraram correlação significativa entre o aumento na dispersão do QT e o grau de alterações eletrolíticas após hemodiálise. Embora a diálise normalize os eletrólitos séricos, mudanças bruscas nas concentrações de potássio, cálcio e pH, podem contribuir para um aumento na dispersão do intervalo QT. O potássio e o magnésio são dois fatores importantes para a estabilidade elétrica do miocárdio, envolvidos na criação de excitabilidade celular, propagação de impulsos e recuperação ventricular regular [22].

No presente estudo, foram observados valores mais elevados na duração da onda P máxima e dispersão de onda P em cães após a terceira sessão de hemodiálise, quando comparados ao grupo tratamento clínico. Assim, após a HDI ocorreu nestes animais um aumento do tempo de condução e dispersão da refratariedade atrial, o que pode induzir à ocorrência de fibrilação atrial principalmente ao final das sessões. Korzets et al. (2001) [23], constataram que quando os pacientes humanos dialisados atingiam uma concentração de potássio de 2 mEq/L, tornavam-se hipocalêmicos durante as últimas duas horas de um tratamento padrão de quatro horas, momento no qual a fibrilação atrial ocorre comumente. A hipocalemia é considerada um fator de risco aceito para ambas arritmias ventriculares e supraventriculares [24].

Paralelamente, foi possível observarmos concentrações significativamente menores de potássio sérico ao final das sessões de diálise neste estudo, quando comparados aos cães em tratamento clínico. Em estudo realizado por Tezcan et al. (2004) [25], também se obteve uma diminuição significativa no nível de potássio ao final da diálise, e a mesma estava negativamente correlacionada com os valores obtidos de onda P máxima e com sua dispersão. Korzets et al. (2001) [23] recomendaram a realização de diálise em humanos com uma concentração de potássio de 3 mEq/L para os pacientes com histórico de fibrilação atrial detectado durante as sessões.

Szabo et al. (2002) [26] também estudaram o efeito da hemodiálise na duração da onda P e em sua dispersão em humanos. Esses autores descobriram que os valores de P máximo e de dispersão aumentaram significativamente após a sessão de hemodiálise. Entretanto, quando dividiram os pacientes de acordo com o diâmetro do átrio esquerdo, a dispersão da onda P aumentou significativamente após a hemodiálise, somente nos pacientes com diâmetro atrial esquerdo superior a 45 mm, concluindo que a realização de diálises associada a átrios esquerdos maiores aumentam a susceptibilidade da ocorrência de fibrilação atrial.

Apesar das alterações eletrolíticas observadas, arritmias e parâmetros preditivos de arritmias estarem alterados no grupo HDI, nota-se que os índices de VFC foram melhores neste grupo quando comparados aos animais que foram submetidos ao tratamento com fluidoterapia convencional isolada, e após

a terceira sessão, os índices de VFC de ambos os grupos de tratamento não diferiram do grupo controle. Após a primeira e a terceira sessão de tratamento, o RMSSD e o SDNN foram significativamente maiores no grupo HDI que no grupo tratamento clínico, e logo após a primeira sessão, o componente de baixa frequência (LF), foi menor em cães submetidos a hemodiálise do que nos cães não submetidos. O efeito da terapia de substituição renal sobre os valores de VFC ainda é bastante controverso em medicina, e inexistente em Medicina Veterinária.

Myranopolou et al. (2010) [27] em um estudo longitudinal demonstrou um aumento significativo de SDNN nos pacientes em hemodiálise, enquanto no domínio frequência não se alteraram. Giordano et al. (2001) [28] encontrou uma melhora da neuropatia autonômica nos pacientes em hemodiálise. Em contrapartida, Axelrod et al. (1987) [29] estudaram oito pacientes tratados por hemodiálise, sete em diálise peritoneal intermitente e dez em tratamento conservador, e observaram uma diminuição no controle autonômico nos pacientes em hemodiálise e diálise peritoneal, enquanto pacientes que ainda não se encontravam em diálise apresentaram um menor grau de diminuição.

Um estudo realizado em humanos detectou que a instabilidade hemodinâmica durante hemodiálise está fortemente associada à diminuição da VFC (principalmente SDANN) e ao comprometimento do equilíbrio simpotovagal (LF/HF menores), sugerindo um controle autonômico prejudicado em pacientes urêmicos [30]. A hipotensão intradialítica é descrita como uma intercorrência comum tanto em Medicina Veterinária [11], quanto em pacientes humanos que realizam este procedimento e é considerada uma manifestação de disfunção do sistema nervoso autônomo, levando a uma resposta simpática insuficiente à ultrafiltração induzida pela hipovolemia [31]. No presente estudo, não ocorreu hipotensão após as sessões de HDI, o que pode ter contribuído para a manutenção de índices de VFC melhores neste grupo, associado a outros fatores, como diminuição significativa após as sessões da uréia, creatinina, fósforo séricos e demais agentes metabólicos que interferem na regulação da frequência cardíaca e que foram removidos pela hemodiálise, resultando em uma melhor função do controle cardíaco autonômico nos pacientes urêmicos [32].

Apesar da PAS não ter diferido estatisticamente entre os grupos, observou-se uma diminuição neste parâmetro, em ambos os grupos, com o avançar das sessões. Os animais de ambos os grupos iniciaram o tratamento hipertensos, com grau de risco de lesão em órgão alvo moderado [16], essa diminuição gradativa pode ser justificada com a eficácia do tratamento anti-hipertensivo instituído. Notou-se que os animais do grupo tratamento clínico apresentavam pressão arterial sistêmica pós tratamento sempre maior que no pré tratamento, e os animais do grupo HDI, sempre obtiveram pressões arteriais menores ao final de cada sessão, quando comparadas com seu pré tratamento. Este comportamento pode ser justificado pelo aumento da volemia que a fluidoterapia leva, bem como a diminuição da volemia ocasionado pela HDI [11; 14]. Além disso, após a terceira sessão de HDI, o índice de alta frequência (HF) se correlacionou negativamente com a PAS, enquanto que o índice de baixa frequência (LF) se correlacionou positivamente com a PAS, bem como a relação LF/HF.

Os fatores limitantes deste estudo incluem a obtenção da VFC no momento imediato após as sessões, estudos futuros com Holter 24 horas para comparação aos índices de VFC obtidos através do ECG ambulatorial podem auxiliar na confirmação ou oposição do comportamento do sistema nervoso autônomo observado nos animais deste estudo. Além disso, a instituição dos fármacos para o tratamento nos grupos variava de acordo com a necessidade individual de cada animal, constituindo um viés durante o estudo.

CONCLUSÕES

Os cães com DRC IV submetidos à HDI apresentaram elevada frequência de achados eletrocardiográficos anormais, incluindo arritmias cardíacas, e dentre elas, as arritmias supraventriculares, bem como valores de dispersão de onda P e QT maiores quando comparados a animais submetidos apenas ao tratamento clínico convencional.

Cães com DRC IV submetidos à HDI apresentaram desequilíbrios eletrolíticos mais pronunciados após as sessões (principalmente hipocalemia e hipermagnesemia) quando comparados aos animais que realizaram apenas tratamento clínico convencional. Entretanto, cães que foram submetidos ao

processo dialítico, obtiveram índices de VFC maiores quando comparados aos cães do tratamento clínico. Além disso, a HDI melhorou a bioquímica geral sanguínea ao reduzir os níveis séricos de uréia, creatinina e fósforo de maneira mais eficaz do que a fluidoterapia intravenosa isolada, levando a uma melhora no estado clínico destes pacientes.

CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram não ter interesses conflitantes.

FINANCIAMENTO

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil - (CAPES) – Código de Financiamento 88882.180546/2018-01.

REFERENCIAS

- [1] Polzin DJ. Chronic kidney disease in small animals. *Vet. Clin. Small Anim* 2011; 41:15-30.
- [2] Tse G, Yan BP, et al. Traditional and novel electrocardiographic conduction and repolarization markers of sudden cardiac death. *Europace* 2016; 19:1–10.
- [3] Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK. et al. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J* 1998; 135:733-738.
- [4] Okutucu S, Aytemir K, Oto A. P-wave dispersion: What we know till now? *Journal of the Royal Society of Medicine Cardiovascular Disease* 2016; 5:1-9.
- [5] Malik M, Batchvarov V. QT Dispersion. In: Camm AJ (ed). *Clinical Approaches to Tachyarrhythmias*. New York: Futura 2000; vol 12.
- [6] Ozben B, Toprak A, Koc M, et al. P Wave Dispersion Increases during Hemodialysis Sessions. *Nephron Clin Pract* 2009; 112:171c–176 c.
- [7] Von Borell E, Langbein J, Despres G, Hansen S, Lettrier C, Marchantforde J. et al. Heart rate variability as a measure of autonomic regulation of cardiac activity for assessing stress and welfare in farm animals: a review. *PhysiolBehav* 2007; 92:293–316.
- [8] Fukuta H, Hayano J, Ishihara S et al. Prognostic value of heart rate variability in patients with end-stage renal disease on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 318-325.
- [9] Ranpuria R., Hall M, Chan CT, et al. Heart rate variability (HRV) in kidney failure: measurement and consequences of reduced HRV. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 444–449.

- [10] IRIS Staging of CKD, 2017. Disponível em <http://iriskidney.com/guidelines/staging.html>. Acessado em 10 de dezembro de 2017.
- [11] Cowgill LD, Francey T. Hemodialysis and extracorporeal blood purification. In: Di Bartola SP. Fluid, Electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice. 2ed. Elsevier: United State of America, 2012, p.680-713.
- [12] Chew DJ, Di Bartola SP, Schenck PA. Insuficiência renal crônica. In: Canine and Feline Nephrology and Urology. 2ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2011, p.145-196.
- [13] Polzin DJ. Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care 2013; 23: 205-215.
- [14] Bloom CA, Labato MA. Intermittent hemodialysis for small animals. Vet. Clin. Small Anim. 2011; 41:115-133.
- [15] Cowgill LD. Urea kinetics and intermittent dialysis prescription in small animals. Vet. Clin. Small Anim 2011; 41:193-225.
- [16] Acierno MJ, Brown S, Coleman AE, et al. ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. J Vet Intern Med 2018; 1–20.
- [17] Tilley LP. Essentials of canine and feline electrocardiography. 3ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1992, 470 p.
- [18] Nijjer S, Ghosh AK, Dubrey SW. Hypocalcaemia, long QT interval and atrial arrhythmias. BMJ case reports 2010.
- [19] Bignotto LH, et al. Achados eletrocardiográficos em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise. J Bras Nefrol 2012; 34(3):235-242.
- [20] Weiss JN, Qu Z, Shivkumar K. Electrophysiology of Hypokalemia and Hyperkalemia. Circ Arrhythm Electrophysiol 2017; 10.
- [21] Yetkin E, Ileri M, Tandogan I, et al. Increased QT Interval dispersion after hemodialysis: role of peridialytic electrolyte gradients. Angiology 2000; 51: 499-504.
- [22] Cupisti A, Galetta F, Morelli E, et al. Effects of hemodialysis on the dispersion of the QTc interval. Nephron 1998; 78:429-432.
- [23] Korzets A, Ori Y, Herman M. Serum potassium levels and atrial fibrillation in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2001; 16:1090.
- [24] Wahr JA, Parks R, Boisvert D. Preoperative serum potassium levels and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. Multicenter study of Perioperative Ischemia Research Group. JAMA 1999; 281:2203–2210.
- [25] Tezcan UK, Amasyali B, Can I. et al. Increased P wave dispersion and maximum P wave duration after hemodialysis. Ann Noninvasive Electrocardiol 2004; 9: 34–38.
- [26] Szabo Z, Kakuk G, Fulop T et al. Effects of haemodialysis on maximum P wave duration and P wave dispersion. Nephrol Dial Transplant 2002; 17:1634–1638.
- [27] Mylonopoulou M, Tentolouris N, Antonopoulos S et al. Heart rate variability in advance chronic kidney disease with or without diabetes: mid term effects of chronic haemodialysis therapy. Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 3749-3754.

- [28] Giordano M, Manzella D, Paolisso G et al. Differences in heart rate variability parameters during the post dialytic period in type 2 diabetic and nondiabetic ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 3:566-73.
- [29] Axelrod S, Lishner M, Oz O, Bernheim J, Ravid M. Spectral analysis of fluctuations in heart rate: An objective evaluation of autonomic nervous control in chronic renal failure. *Nephron* 1987; 45:202–206.
- [30] Rubinger D, Revis N, Pollak A, Luria MH, Sapoznikov D. Predictors of haemodynamic instability and heart rate variability during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 8:2053-2060.
- [31] Converse RL Jr, Jacobsen TN, Jost CM. et al. Paradoxical withdrawal of reflex vasoconstriction as a cause of hemodialysis-induced hypotension. *J Clin Invest* 1992; 90: 1657–1665.
- [32] Forsstrom J, Heinonen E, Valimaki I, Antila K. Effects of haemodialysis on heart rate variability in chronic renal failure. *Scand. J. Clin. Lab. Invest* 1986; 46:665–670.

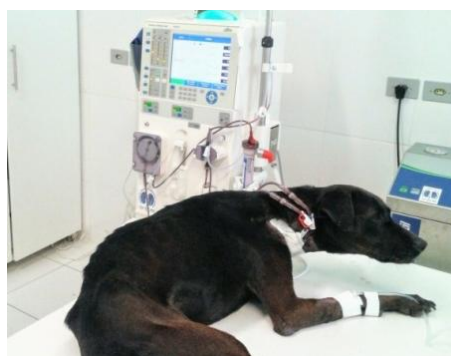


Figura 1: Cão com DRC IV durante sessão de HDI.

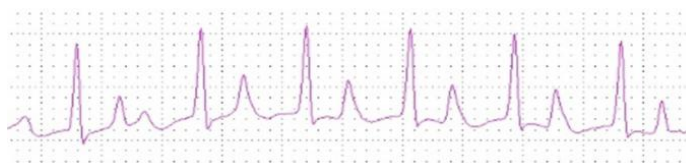


Figura 2: Arritmia supraventricular em cão com DRC IV após sessão de HDI.

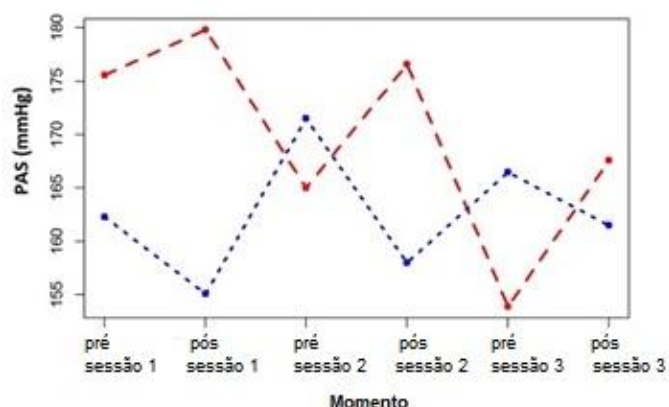


Figura 3: Valores médios de PAS de cães DRC IV submetidos ao tratamento clínico (linha vermelha) e grupo HDI (linha azul) pré e pós três sessões de tratamento.

Tabela 1: Principais arritmias encontradas em cães DRC IV submetidos ao tratamento clínico e HDI, pré e pós três sessões de tratamento.

		1ª Sessão		2ª sessão		3ª Sessão	
Arritmias		T. Clínico	HDI	T. Clínico	HDI	T. Clínico	HDI
TS	Pré		n=0	n=1	n=0	n=3	n=2
	Pós	n=2 n=2	n=0	n=2	n=2	n=3	n=2
BAV 1º grau	Pré		n=1	n=1	n=1	n=1	n=1
	Pós	n=1 n=1	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1
CAP isolada	Pré		n=0	n=1	n=0	n=0	n=0
	Pós	n=0 n=0	n=0	n=0	n=1	n=0	n=0
Sinus arrest	Pré		n=0	n=0	n=1	n=0	n=0
	Pós	n=0 n=0	n=1	n=0	n=3	n=0	n=0
TA paroxística.	Pré		n=0	n=0	n=0	n=0	n=1
	Pós	n=0 n=0	n=0	n=0	n=2	n=0	n=1
TA sustentada.	Pré		n=0	n=0	n=0	n=0	n=0
	Pós	n=0 n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=1
CVP isolado	Pré		n=1	n=0	n=0	n=0	n=1
	Pós	n=0 n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0

TS: taquicardia sinusal; BAV: bloqueio atrioventricular; CAP: contração atrial prematura; TA: taquicardia atrial; CVP: contração ventricular prematura.

Tabela 2: Médias e desvios padrões da FC e dos parâmetros eletrocardiográficos preditivos de arritmias de cães DRC IV submetidos ao tratamento clínico e HDI, pré e pós três sessões de tratamento.

		1ª Sessão		2ª sessão		3ª Sessão	
Parâmetros		T. Clínico	HDI	T. Clínico	HDI	T. Clínico	HDI
FC (bpm)	Pré	135,0±33,69	119,0±20,85	128,0±24,51	120,0±26,14	142,0±30,34	133,0±24,37
	Pós	129,0±33,38	124,0±24,30	128,0±28,20	138,0±31,65	141,0±30,89	140,0±36,83
P max (s)	Pré	0,059±0,005	0,059±0,005	0,059±0,007	0,058±0,007	0,058±0,007	0,059±0,007
	Pós	0,06±0,007	0,062±0,007	0,058±0,008	0,058±0,008	0,06±0,007	0,062±0,007
P min (s)	Pré	0,046±0,006	0,044±0,006	0,048±0,006	0,042±0,006	0,047±0,007	0,043±0,007
	Pós	0,05±0,006	0,049±0,006	0,046±0,006	0,043±0,006	0,049±0,006	0,044±0,006
dP (s)	Pré	0,014±0,009	0,014±0,004	0,011±0,006	0,015±0,008	0,011±0,006 ^{at}	0,016±0,005 ^{bt}
	Pós	0,01±0,003 ^{at}	0,013±0,004 ^{bt}	0,012±0,009	0,015±0,005	0,011±0,006 ^{at}	0,018±0,007 ^{bt}
QT max(s)	Pré	0,213±0,021	0,224±0,017	0,213±0,018	0,21±0,019	0,207±0,024	0,2±0,014
	Pós	0,212±0,020 ^{at}	0,233±0,018 ^{bt}	0,214±0,019	0,212±0,021	0,212±0,026	0,202±0,019
QT min(s)	Pré	0,198±0,020	0,208±0,017	0,199±0,021	0,191±0,017	0,19±0,024	0,182±0,012
	Pós	0,194±0,022	0,209±0,019	0,196±0,020	0,189±0,025	0,195±0,028	0,184±0,020
dQT(s)	Pré	0,015±0,005	0,016±0,005	0,014±0,007	0,019±0,007	0,017±0,006	0,018±0,008
	Pós	0,018±0,013 ^{at}	0,024±0,009 ^{bt}	0,017±0,008	0,02±0,005	0,017±0,008	0,017±0,005

bpm: batimentos por minuto; s: segundos; dP: dispersão da onda P; dQT: dispersão do intervalo QT. *Dentro de cada linha, diferentes letras sobrescritas (a, b) denotam diferenças significativas (p<0,05). *Teste de Mann-Whitney, **Teste t1.

Tabela 3: Médias e desvios padrões dos índices de VFC de cães DRC IV submetidos ao tratamento clínico e HDI, pré e pós as sessões de tratamento.

		1ª Sessão		2ª sessão		3ª Sessão	
Parâmetros		T. Clínico	HDI	T. Clínico	HDI	T. Clínico	HDI
FC(bpm)	Pré	135,0±37,5	120,7±32,23	139,7±33,25	133,3±32,39	135,3±22,63	132,5±28,95
	Pós	140,0±35,95	115,5±34,25	136,0±29,26	138,7±37,30	137,9±36,43	146,3±28,26
RR(ms)	Pré	470,2±112,2	528,8±141,78	452,1±117,18	475,0±124,78	453,3±76,0	474,0±119,94
	Pós	451,6±108,24	567,1±191,48	454,5±78,72	466,6±147,38	465,8±137,15	422,4±81,98
RMSSD(ms)	Pré	42,81±39,6	78,41±65,31	22,86±10,51	85,41±65,82	25,46±16,23 ^{at}	67,99±41,06 ^{bt}
	Pós	27,18±16,32 ^{at}	119,7±60,28 ^{bt}	31,51±14,80	85,51±78,33	40,63±24,77	42,14±33,45
SDNN(ms)	Pré	39,21±34,78	57,61±0,5	19,53±9,64	65,71±54,91	20,93±14,21 ^{at}	66,52±48,26 ^{bt}
	Pós	22,83±11,23 ^{at}	90,52±76,98 ^{bt}	30,52±15,64	76,46±53,42	29,38±22,15	38,28±31,85
LF(n.u)	Pré	30,3±17,25	22,65±15,48	35,68±22,02	32,11±26,44	31,2±17,28	32,13±20,12
	Pós	38,0±18,75 ^{bt}	22,64±11,74 ^{at}	28,25±13,52	35,75±20,88	29,55±16,59	32,64±21,36
HF(n.u)	Pré	69,27±17,21	76,99±15,41	63,68±21,6	67,46±26,2	68,22±17,14	67,51±19,86
	Pós	63,33±18,66	73,99±21,26	71,33±23,52	64,03±20,94	69,73±16,36	66,81±21,09
LF/HR	Pré	0,53±0,49	0,35±0,34	0,75±0,65	0,76±0,66	0,54±0,41	0,6±0,5
	Pós	1,12±1,02	0,41±0,40	0,6±0,50	0,73±0,63	0,48±0,32	0,64±0,57

Letras diferentes na mesma linha significam diferença estatística (p<0,05), *Mean Whitney; ** teste t1.

Tabela 4: Médias e desvios padrões dos exames laboratoriais e pressão arterial sistêmica (PAS) de cães DRC IV submetidos ao tratamento clínico e HDI, pré e pós as sessões de tratamento.

		1ª Sessão		2ª sessão		3ª Sessão	
Parâmetros		T. Clínico	HDI	T. Clínico	HDI	T. Clínico	HDI
K (mEq/L)	Pré		2,42±0,69 ^{a**}		2,52±0,57 ^{a*}	4,54±0,38 ^{b**}	2,8±0,86 ^{a**}
	Pós	4,3±0,74 ^{b**} 4,27±0,74 ^{b**}	2,08±0,42 ^{a**}	4,32±0,5 ^{b*} 4,46±0,44 ^{b**}	2,14±0,4 ^{a**}	4,42±0,73 ^{b**}	2,25±0,47 ^{a**}
Na (mEq/L)	Pré		145,7±5,0 ^{b***}		146,3±4,22 ^{b**}	143,7±1,82 ^{a*}	145,4±3,68 ^{b*}
	Pós	143,8±2,34 ^{a***} 143,9±3,34 ^{a***}	146,0±2,58 ^{b***}	143,4±1,07 ^{a**} 143,8±1,62 ^{a***}	146,2±3,12 ^{b***}	143,6±2,06 ^{a*}	145,9±2,55 ^{b*}
Mg (mg/dL)	Pré		3,73±0,61 ^{b*}		3,57±0,63 ^{b***}	1,85±0,64 ^{a***}	4,46±1,08 ^{b***}
	Pós	2,94±2,21 ^{a*} 2,38±1,99 ^{a*}	3,04±0,48 ^{b*}	1,81±0,52 ^{a***} 1,64±0,45 ^{a***}	3,13±0,36 ^{b***}	1,79±0,70 ^{a**}	3,69±1,21 ^{b**}
iCa (mmol/L)	Pré		0,79±0,23		0,82±0,28	0,74±0,15	0,83±0,15
	Pós	0,7±0,15 0,73±0,15	0,72±0,15	0,7±0,15 0,7±0,16	0,84±0,17	0,62±0,11 ^{a**}	0,83±0,15 ^{b**}
P (mg/dL)	Pré		23,3±22,6		8,95±3,66	13,9±5,31	11,39±3,44
	Pós	13,91±5,68 12,2±3,34 ^{b*}	9,28±9,2 ^{a*}	12,32±4,9 12,29±5,14 ^{b*}	5,84±2,69 ^{a*}	12,86±5,12 ^{b***}	5,37±1,38 ^{a***}
Cr (mg/dL)	Pré		8,07±3,7		6,97±2,63	8,75±3,65	7,13±2,13
	Pós	8,16±3,17 7,9±3,12 ^{b**}	4,44±1,66 ^{a**}	8,46±3,16 7,82±2,87 ^{b**}	3,89±1,86 ^{a**}	8,07±3,67 ^{b**}	3,35±1,79 ^{a**}
Uréia (mg/dL)	Pré		313,6±127,78		229,4±108,68	264,0±80,61	234,0±76,04
	Pós	260,0±71,14 255,8±73,15	191,0±85,95	259,2±63,73 261,6±77,45 ^{b*}	126,0±58,63 ^{a*}	255,5±69,15 ^{b**}	112,5±52,35 ^{a**}
HCO ₃ (mg/dL)	Pré		16,89±5,44		18,84±4,68	16,18±2,15	17,97±3,04
	Pós	14,9±1,69 16,34±1,49 ^{a***}	21,62±4,35 ^{b***}	16,43±2,92 17,03±1,49 ^{a***}	23,74±4,13 ^{b***}	16,36±2,27 ^{a**}	24,52±4,55 ^{b**}
pH	Pré		7,31±0,1		7,35±0,7	7,3±0,04	7,34±0,062
	Pós	7,29±0,04 7,31±0,04 ^{a**}	7,39±0,08 ^{a**}	7,32±0,04 7,33±0,04 ^{a**}	7,42±0,077 ^{b**}	7,32±0,04 ^{a**}	7,4±0,067 ^{b**}
PAS (mmHg)	Pré						
	Pós	175,0±27,75 180±29,0	162,0±35,53 155,0±29,21	165,0±24,71 176,0±25,0	171,0±25,82 158,0±31,10	154,0±34,58 167,0±31,66	166,0±24,04 161,0±26,04

*Dentro de cada linha, diferentes letras sobrescritas (a, b) denotam diferenças significativas (p<0,05).

*Teste de Mann-Whitney, **Teste t1, ***Teste t2.

ANEXOS

11. ANEXOS

Anexo 1

Quadro 2. Valores de referência de eletrocardiograma (ECG), exame físico, pressão arterial sistólica (PAS) e exames laboratoriais na espécie canina.

ECG (Tilley, 1992)	EXAME FÍSICO E PAS	EXAMES LABORATORIAIS	ELETRÓLITOS
P até 0,05s P: 0,04 mV	FC: 60 a 160 bpm (Feitosa, 2008)	VG%: 37-55 (Jain, 1993)	Na (mEq/L): 140-155 (Di Bartola, 2012)
PR: 0,06 a 0,13s	FR: 18 a 36 mpm (Feitosa, 2008)	Creatinina (mg/dL): <1,4 (IRIS, 2017)	K (mEq/L): 3,7-5,5 (Di Bartola, 2012)
QRS: até 0,06s	TPC: até 2s (Feitosa, 2008)	Uréia (mg/dL): 21,4-59,9 (Kaneko, 1997)	iCa (mmol/L): 1,2-1,5 (Di Bartola, 2012)
R: até 2,5 mV	T°C: 37,5 a 39,2 (Feitosa, 2008)	UPC: até 0,5 (IRIS, 2017)	P (mg/dL): 2,5-6,0 (Di Bartola, 2012)
QT: 0,15 a 0,25s	PAS: < 140 mmHg (Acierno et al., 2018)	HCO ₃ (mmol/L): 20,8- 24,2 (Di Bartola, 21012)	Mg (mg/dL): 1,5-2,5 (Di Bartola, 2012)
Onda T: até 25% R	----	pH: 7,35-7,46 (Di Bartola,2012)	----

FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória; TPC: tempo de preenchimento capilar, T°C: temperatura; PAS: pressão arterial sistólica; VG: volume globular; UPC: relação proteína/creatinina; HCO₃: bicarbonato; Na: sódio; K: potássio; iCa: cálcio ionizado; P: fósforo; Mg: magnésio.