

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

HEMODIÁLISE INTERMITENTE EM MODO *BYPASS* NO TRATAMENTO DA  
CRISE URÊMICA EM CÃES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA

MARIA GABRIELA PICELLI DE AZEVEDO

Botucatu – SP  
2023

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

**HEMODIÁLISE INTERMITENTE EM MODO *BYPASS* NO  
TRATAMENTO DA CRISE URÊMICA EM CÃES COM DOENÇA  
RENAL CRÔNICA**

MARIA GABRIELA PICELLI DE AZEVEDO

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

Orientador: Profa. Ass. Dra. Priscylla  
Tatiana Chalfun Guimarães-Okamoto

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Azevedo, Maria Gabriela Picelli de.

Hemodiálise intermitente em modo *Bypass* no tratamento da crise urêmica em cães com doença renal crônica / Maria Gabriela Picelli de Azevedo. - Botucatu, 2023

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

Orientador: Priscylla Tatiana Chalfun Guimarães-Okamoto  
Capes: 50501062

1. Cão - Doenças. 2. Dialise. 3. Uremia. 4. Terapia de substituição renal.

Palavras-chave: Cão; Diálise; Extracorpóreo; Substituição renal; Uremia.

**Nome do autor:** MARIA GABRIELA PICELLI DE AZEVEDO

**Título:** Hemodiálise intermitente em modo *Bypass* no tratamento da crise urêmica em cães com doença renal crônica

COMISSÃO EXAMINADORA

---

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

---

Prof<sup>a</sup>. Ass. Dr<sup>a</sup>. Alessandra Melchert  
Membro  
Departamento de Clínica Veterinária  
FMVZ – UNESP – Botucatu

---

Prof<sup>a</sup>. Titular Dr<sup>a</sup>. Regina Kiomi Takahira  
Membro  
Departamento de Clínica Veterinária  
FMVZ – UNESP – Botucatu

---

Prof. Associado Dr. Júlio César Cambraia Veado  
Membro

Clínica e Cirurgia Veterinárias  
Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG – Belo Horizonte

---

Prof. Dr. Rogério Giuffrida  
Membro  
Pós Graduação em Ciência Animal  
Universidade do Oeste Paulista- Unoeste – Presidente Prudente

Data da defesa: 03 de julho de 2023

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, a força que tiro dele me mantém de pé a cada novo dia, a minha família que eu devo muito, obrigada por todo amor. Aos meus pais João e Lia, vocês sem dúvida nenhuma são meu alicerce e exemplo de vida, amor, caráter e honestidade, obrigada por tudo.

Ao meu companheiro Helton, que muito me ajudou, entendeu e apoiou todos os momentos de lágrimas e alegrias, foi você que me levantou em muitos momentos, essa jornada foi muito mais feliz ao seu lado.

Agradeço a minha orientadora Prof<sup>a</sup>. Tatiana, por ter me guiado por esses anos, concluo minha jornada na pós-graduação muito feliz por minha evolução pessoal e profissional e muito disso eu devo a você.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Ao programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária da FMVZ-UNESP – Botucatu e a todo corpo docente e discente do Hospital Veterinário da clínica de pequenos animais e demais setores envolvidos.

A equipe do setor de pós-graduandos do setor de nefrologia e urologia de pequenos animais da FMVZ-UNESP – Botucatu, pois cada um me ensinou algo que me fez evoluir profissionalmente e pessoalmente.

A todos meus amigos, em especial a Bruna, Ivaldo, Jéssica Maria e Jéssica Batista, que mesmo longe nunca deixaram estar comigo.

Aos membros da banca examinadora, que tão gentilmente aceitaram participar e colaborar com a melhoria deste trabalho.

Em carinho a todos os animais que possibilitaram que este trabalho fosse desenvolvido, mas em especial para meus animais, a Maizena, que com toda certeza é meu pingote de luz e ao Paco meu novo amor.

Por fim, a todos aqueles que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização desta tese, o meu sincero agradecimento.

*Feito girassol, seja luz para si mesmo e redescubra o seu sol*

Autor desconhecido

## ABREVIATÓES

BE – *Base excess*

DRC – Doença renal crônica

HDI – Hemodiálise intermitente

HDI com *Bypass* - Hemodiálise intermitente com *Bypass*

HDI sem *Bypass* - Hemodiálise intermitente sem *Bypass*

iECA – Inibidores da enzima conversora de angiotensina

IRIS – Sociedade Internacional de Interesse Renal

PAS - pressão arterial sistólica

SC – Subcutâneo

SDD – Síndrome do desequilíbrio da diálise

T°C – Temperatura retal

TCA – Tempo de coagulação ativada

TFG – Taxa de filtração glomerular

URR - Taxa de redução de ureia

**LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1</b> - Prescrição da intensidade das sessões de hemodiálise intermitente por URR total e URR por hora para cães e gatos.....	15
---	----

**SUMÁRIO**

	<b>Página</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>2</b>
<b>CAPÍTULO I.....</b>	<b>3</b>
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>4</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>6</b>
<b>2.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA .....</b>	<b>6</b>
<b>2.1.1 DIAGNÓSTICO .....</b>	<b>6</b>
<b>2.1.2 TRATAMENTO.....</b>	<b>8</b>
<b>2.1.3 MORTALIDADE E PROGNÓSTICO .....</b>	<b>11</b>
<b>2.2 HEMODIÁLISE INTERMITENTE .....</b>	<b>11</b>
<b>2.2.1 ACESSO VASCULAR.....</b>	<b>13</b>
<b>2.2.2 MATERIAIS.....</b>	<b>13</b>
<b>2.2.3 PRESCRIÇÃO.....</b>	<b>14</b>
<b>2.2.4 ANTICOAGULAÇÃO .....</b>	<b>16</b>
<b>2.2.5 INTERCORRÊNCIAS.....</b>	<b>17</b>
<b>CAPÍTULO II - TRABALHO CIENTÍFICO .....</b>	<b>20</b>
<b>CAPÍTULO III - TRABALHO CIENTÍFICO .....</b>	<b>48</b>
<b>CAPÍTULO IV .....</b>	<b>55</b>
<b>4 DISCUSSÃO GERAL.....</b>	<b>56</b>
<b>5 CONCLUSÃO GERAL .....</b>	<b>60</b>
<b>6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>61</b>

AZEVEDO, M. G. P. Hemodiálise intermitente em modo *Bypass* no tratamento da crise urêmica em cães com doença renal crônica. Botucatu, 2023. 65p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (Unesp).

## RESUMO

Cães com doença renal crônica (DRC) em crise urêmica podem se beneficiar da hemodiálise intermitente (HDI). O objetivo desse estudo foi verificar a eficácia e segurança do técnica de hemodiálise intermitente com *Bypass*. Foram inclusos quatorze cães com DRC em crise urêmica, sete animais alocados em casa grupo, ambos submetidos à HDI diferindo apenas pela inclusão ou não do *Bypass*: Grupo HDI sem *Bypass* e o grupo HDI com *Bypass*. Sangue foi coletado nos momentos M0 (10 minutos pré-sessão) e M6 (10 minutos pós-sessão). Dados clínicos como frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura retal e pressão arterial sistólica foram avaliados nos momentos M0, M1 (30 min), M2 (60 min), M3 (120 minutos) e M6. Dados de fluxo sanguíneo no M1, M2, M3; tempo de coagulação ativada e dose de heparina no M0, M2, M3, M4 (180 min) e M5 (240 min). A temperatura retal aumentou em determinados momentos em ambos os grupos. A redução dos valores de ureia, creatinina e fósforo, hemácias e proteínas totais ocorreu em ambos os grupos no M6. No HDI com *Bypass* foi observado a redução dos valores de hemoglobina, hematócrito e plaquetas no M6. A hemogasometria venosa demonstrou aumento do pH, bicarbonato de sódio, *base excess* e redução do potássio no M6, o sódio não demonstrou diferença. O grupo HDI com *Bypass* apresentou peso significativamente menor em relação ao HDI sem *Bypass*, sem demonstrar diferenças significativas em relação ao tempo total de sessão e URR final de sessão. Conclui se que a hemodiálise intermitente em modo *Bypass* é segura e efetiva em cães com DRC em crise urêmica e reduz as chances de complicações em animais de menor porte ou complicações relacionadas a síndrome do desequilíbrio da diálise.

**Palavras-chaves:** Uremia, cão, diálise, substituição renal, extracorpóreo.

AZEVEDO, M. G. P. Intermittent hemodialysis in *Bypass* mode in the treatment of uremic crisis in dogs with chronic kidney disease. Botucatu, 2023. 65p. Thesis dissertation (doctorate degree) – School of Veterinary Medicine and Animal Science, Botucatu Campus, São Paulo State University (Unesp).

## **ABSTRACT**

Dogs with chronic kidney disease (CKD) in uremic crisis can benefit from intermittent hemodialysis (IHD). The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of intermittent hemodialysis technique with Bypass. Fourteen CKD dogs in uremic crisis were included in the study, allocated into two experimental groups: IHD group without Bypass and IHD group with Bypass. Each group had seven animals submitted differing only by the use or not of Bypass mode. Blood samples were collected at the moments M0 (10 min pre-session) and M6 (10 min post-session) Clinical parameters as heart rate, respiratory rate, rectal temperature, and systolic blood pressure were measured at M0, M1 (30 min), M2 (60 min), M3 (120 min), and M6. Data on blood flow at M1, M2, and M3; activated clotting time and heparin dose at M0, M2, M3, M4 (180 min), and M5 (240 min) were obtained. In both groups, rectal temperature increased at certain moments. The reduction in urea, creatinine, phosphorus, erythrocytes, and total proteins occurred in both groups at M6. In the IHD group with bypass, hemoglobin, hematocrit, and platelets values showed reduction at M6. Venous blood gas analysis showed an increase in pH, sodium bicarbonate, base excess, and a reduction in potassium at M6. Sodium showed no difference. The IHD group with bypass presented significant lower body weight compared to IHD group without bypass. Therefore, no significant differences were observed towards to the total time of the session and final session URR. Thus, this study concluded that IHD with Bypass mode is a safe and effective treatment modality in CKD dogs and reducing the chances of complications in smaller patients or even complications related to dialysis disequilibrium syndrome.

**Keywords:** Uremia, dog, dialysis, kidney, kidney Replacement, extracorporeal

# **CAPÍTULO I**

## 1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) possui uma alta prevalência na rotina clínica de pequenos animais e seu diagnóstico tem sido associado a prognóstico reservado (POLZIN, 2011). A DRC ocorre devido alterações estruturais ou/funcionais, em um ou ambos os rins, que perduram por períodos superiores a três meses (DUNAEVICH et al., 2020; QUIMBY, 2020).

Inevitavelmente junto a progressão da DRC, ocorre progressivamente a redução da taxa de filtração glomerular (TFG) e agravamento da azotemia com subsequente evolução para síndrome urêmica (POLZIN, 2011; QUIMBY, 2020). O surgimento de sinais clínicos e/ou complicações relacionadas a redução da função renal sugere o início do tratamento clínico individualizado baseando-se na prevenção e/ou tratamento das complicações decorrentes de redução da função renal, tratamento de quadros gastroentéricos, manejo da anemia, da hipertensão arterial, correção dos desequilíbrios ácido-básicos e hidroeletrólíticos, manejo da hiperfosfatemia (POLZIN, 2011; INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY, 2023a).

Antes da falha completa da terapia clínica na estabilização destes animais, as técnicas de substituição renal extracorpóreas devem ser indicadas, com o objetivo de estabilização e recuperação do paciente antes da evolução para o óbito (FISCHER et al., 2004; BLOOM; LABATO, 2011).

A hemodiálise intermitente (HDI) é uma técnica dialítica que vem sendo utilizada com crescente frequência em medicina veterinária (COWGILL; GUILLAUMIN, 2013; EATROFF, 2020; GERALDES et al., 2020; LE SUEUR et al., 2019a) e promove a remoção de fármacos e toxinas do organismo em casos de injúria renal aguda, doença renal crônica em crise urêmica ou em animais com doença renal crônica estágio IV em antes do insucesso da terapia clínica (BLOOM; LABATO, 2011), por meio de sessões de curta duração, até três vezes por semana (COWGILL; GUILLAUMIN, 2013).

Um dilema encontrado na medicina veterinária em casos de animais de alto risco que necessitam de fluxo sanguíneo mais baixo é o fato de que, a maioria das máquinas não fornece com precisão o fluxo ideal, assim, uma saída para este problema segundo Cowgill (2011), Cowgill e Francey (2012) e Dufayet e Cowgill (2021) é o aumento da velocidade do fluxo sanguíneo por minuto,

aliado ao revezamento de períodos em que ocorra a diálise com troca ativa concomitante com intervalos na qual o fluxo de dialisato é interrompido (*Bypass*).

A HDI é um procedimento padronizado para cães. Entretanto, tem-se a necessidade de adaptá-la de forma segura e efetiva para animais de pequeno porte (até 10 kg) e/ou em pacientes onde a velocidade do fluxo de sangue final seja limitante para realização da técnica, minimizando assim o risco do desenvolvimento de complicações como síndrome do desequilíbrio da diálise (SDD). Cowgill (2011) descreve a técnica no modo *Bypass* utilizando dialisadores F3 (Fresenius Medical Care®), porém esses dialisadores não estão mais disponíveis comercialmente. A adaptação deste modelo de *Bypass* surgiu pela falta de padronização para dialisadores Fresenius F4. Assim, há a necessidade da padronização da técnica da HDI em modo *Bypass* com o uso de dialisadores Fresenius F4 (Fresenius Medical Care®).

Deste modo, objetivou-se com esse trabalho verificar a eficácia e a segurança da hemodiálise intermitente em modo *Bypass* para o tratamento da crise urêmica em cães com doença renal crônica.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA

A DRC deve ser estadiada conforme as diretrizes propostas pela *International Renal Interest Society* (IRIS), pela mensuração dos valores de creatinina sérica e da dimetilarginina simétrica, e ainda subestadiada em relação à intensidade da proteinúria baseada na razão proteína: creatinina urinária e da pressão arterial sistólica (INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY, 2023a).

Este estadiamento deve ser baseado em duas avaliações, com um intervalo mínimo de duas semanas, com o paciente devidamente hidratado e em jejum alimentar de 12 horas. Para o subestadiamento, quando presente, a proteinúria causas pré- e pós-renais devem ser descartadas para correta interpretação e as amostras devem ser devidamente coletadas com intervalo de duas semanas. A pressão sanguínea deve ser aferida de duas a três vezes com um intervalo de duas semanas entre cada aferição (INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY, 2023a; POLZIN, 2013).

Fatores como idade, hipertensão, proteinúria, agentes infecciosos, doenças endócrinas, predileções por raças, injúria renal aguda e doenças cardíacas, entre outros estão associados a progressão da DRC (COWGILL et al., 2016), e conforme ocorre essa progressão, mesmo com a tentativa compensatória de hipertrofia dos néfrons remanescentes a capacidade excretória e de concentração urinária se torna ineficiente acarretando no acúmulo no organismo das substâncias que normalmente seriam excretadas (POLZIN; OSBORNE, 1995).

#### 2.1.1 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de DRC é confirmado pela visualização de alterações estruturais detectadas durante o exame ultrassonográfico (BRAGATO; BORGES; FIORAVANTI, 2017), ou alterações laboratoriais específicas da função renal persistentes ou mesmo por exame histopatológico (POLZIN, 2013).

Sinais clínicos podem incluir perda de peso e massa corporal magra, rins de tamanho reduzido à palpação renal (POLZIN, 2013), redução do apetite, emêse, letargia e com a progressão da uremia, destaca-se a possibilidade de gastrite urêmica, úlceras orais e disfunção plaquetária (LUNN, 2011), poliúria e polidipsia ocorrem devido à incapacidade dos rins de manterem o equilíbrio hídrico (BARTGES, 2012).

Animais com DRC apresentam alterações laboratoriais individuais (LANGSTON, 2011). A anemia hipoproliferativa normocítica normocrômica progressiva é relatado em animais com DRC, resultante da incapacidade de produção de eritropoetina pelos rins (FIOCCHI et al., 2017) e também pode estar relacionada com perdas sanguíneas pelo trato gastrointestinal, má nutrição e redução no tempo de vida dos eritrócitos (LANGSTON, 2011).

Segundo Fiocchi et al. (2017) com o avançar da idade, espera-se que animais não anêmicos desenvolvam tal alteração. A anemia nos animais com DRC contribui para a progressão da doença devido a hipóxia presente, o que intensifica o quadro clínico de letargia, anorexia e fraqueza (QUIMBY, 2016)

Outra alteração comum encontrada na bioquímica sérica é a azotemia (BARTGES, 2012). É caracterizada pelo excesso de ureia, creatinina e outros compostos nitrogenados não proteicos na circulação sanguínea (LANGSTON, 2011), e ocorre nestes animais devido à redução na TFG (BARTGES, 2012).

Fisiologicamente o fósforo é livremente filtrado pelo glomérulo e reabsorvido nos túbulos renais, assim, os rins desempenham um importante papel na regulação das concentrações séricas do fósforo e em quadros iniciais da DRC não é observado alterações séricas das concentrações de fósforo, no entanto, com a redução da TFG o organismo não é mais capaz de manter sua compensação e a hiperfosfatemia ocorre (LANGSTON, 2011). Como consequência, observa-se alterações como hiperparatireoidismo renal secundário, mineralização de tecidos e a própria progressão da DRC (POLZIN, 2011).

Em decorrência a DRC e da perda de tecido renal funcional, ocorre a retenção de ácidos metabólicos, aumento na produção de amônia e redução na recuperação de bicarbonato, o que provoca quadro de acidose metabólica (BARTGES, 2012; LANGSTON, 2011).

O glomérulo atua como um filtro durante a formação do ultrafiltrado plasmático, sendo a passagem de proteína restringida do ultrafiltrado devido ao seu tamanho molecular (VADEN; ELLIOTT, 2016). Desta forma, a determinação da proteinúria é reconhecida como um marcador de diagnóstico da DRC (CORTADELLAS; TALAVERA; FERNÁNDEZ DEL PALACIO, 2014) para o subestadiamento da DRC (INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY, 2023a).

### **2.1.2 TRATAMENTO**

O tratamento tem como objetivo prevenir ou tratar as complicações decorrentes de redução da função renal, manejar adequadamente doenças concomitantes e retardar a progressão do dano renal (POLZIN, 2011), por isso, todo tratamento deve ser individualizado para cada animal (INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY, 2023a).

Devemos interromper o uso de qualquer condição que cause o agravamento da lesão renal, como fármacos nefrotóxicos, infecções ou situações que causem desidratação (BARTGES, 2012).

Com a progressão da doença, ocorre a diminuição da TFG e consequente piora da azotemia, porém a concentração urinária é prejudicada nesses animais levando a desidratação com consequente sinais como inapetência, letargia, fraqueza, constipação e aumento da suscetibilidade a crises urêmicas (POLZIN, 2011; QUIMBY, 2020), dessa maneira, a fluidoterapia se torna essencial para animais doentes, quando não há uma reposição adequada de fluidos por meio da ingestão hídrica (LANGSTON, 2008), sendo muitas vezes necessária a hospitalização para a correta correção de fluidos e eletrólitos (LANGSTON, 2017).

A desidratação é corrigida por meios de fluidoterapia isotônica intravenosa ou subcutânea (SC) sempre que necessário (INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY, 2023b). É indicado a administração em longo prazo de fluidoterapia SC para animais com sinais de desidratação recorrentes (POLZIN, 2011; INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY, 2023b), também é recomendado oferecer alimentação úmida (QUIMBY, 2020) e de água

fresca e limpa, sempre disponível ao animal (INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY, 2023b).

As perdas normais de fluidos consistem em perdas sensíveis que constituem o volume perdido por vômitos, diarreia, drenagem da cavidade corporal, queimaduras que são repostos normalmente com a ingestão hídrica e alimentar, as perdas insensíveis incluem perdas que não são facilmente mensuráveis como perda de água pela respiração, fezes normais ou suor (LANGSTON, 2012). Em paciente saudáveis, a urina constitui a maior fonte de perda de fluidos (DAVIS et al., 2013; LANGSTON, 2012).

Para animais desidratados, o déficit de desidratação deve ser calculado com o peso corporal (kg), estimada a porcentagem de desidratação ( $\text{kg} \times \% \text{ de desidratação} = \text{ml de fluidos}$ ). A fluidoterapia de manutenção (2–6 mL/kg/ hora) é recomendada nos animais que não comem ou bebem, mas não apresentam depleção de volume, hipotensão ou perdas contínuas (DAVIS et al., 2013).

Caso o paciente apresente anúria e não apresente com sobrecarga de volume, a reposição deve ser feita apenas para a reposição de perdas insensíveis (DAVIS et al., 2013).

O objetivo do tratamento anti-hipertensivo, é a manutenção da pressão sistólica abaixo de 160 mm Hg, para minimizar os riscos de lesão em órgãos alvos (INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY, 2023a), e caso haja complicações em órgão alvo como cérebro, coração, olhos e rins, o controle da hipertensão deve ser realizado com medicações que desempenham um controle mais efetivo da pressão arterial sistólica (QUIMBY, 2016).

A IRIS (2023) recomenda a redução dietética do sódio coadjuvante ao uso de medicamentos inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA), ou iECA associada a bloqueadores dos canais de cálcio, e caso a terapia se mostre ineficiente, o uso associado de iECA's com bloqueadores dos receptores de angiotensina é indicado. É importante ressaltar que a terapia com iECA's deve ser cauteloso em animais desidratados, pois neste caso pode haver a redução da TFG (ACIERNO et al., 2018).

Para o tratamento da proteinúria, a terapia com iECA's é recomendada, por diminuir a resistência da arteríola glomerular eferente com consequente redução na pressão transcápsular glomerular, reduzindo o tamanho dos poros endoteliais dos capilares glomerulares, melhora no metabolismo lipoproteico,

redução do crescimento mesangial glomerular e inibição da degradação da bradicinina (POLZIN, 2011; VADEN; ELLIOTT, 2016), porém o uso do benazepril preferível ao enalapril, devido a sua excreção hepática e não renal (POLZIN, 2011).

O controle do fósforo é feito com a restrição da ingestão alimentar, e, se mesmo assim as concentrações séricas permanecerem elevadas, é indicado o uso de medicamentos quelantes de fósforo como hidróxido de alumínio, carbonato de alumínio ou carbonato de cálcio, sendo importante a monitoração das concentração de cálcio e fósforo a cada 4 - 6 semanas até estabilização dos valores (INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY, 2023b)

O tratamento da acidose metabólica deve ser iniciado quando a concentração de bicarbonato estiver inferior a 18 mmol/L, a correção deve ser feita com suplementação oral de bicarbonato sódio com objetivo de manutenção das concentrações sanguíneas entre 18 - 24 mmol/L (INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY, 2023b).

O tratamento do quadro anêmico deve ser iniciado quando o hematócrito do paciente estiver inferior a 20%, sendo o uso da darbopoetina recomendada por possuir ação menos antigênica quando comparado a eritropoetina recombinante humana (INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY, 2023a). A suplementação de ferro simultaneamente ao tratamento da darbopoetina é preconizada, pois a estimulação da eritropoiese demanda de altas índices de ferro, então a suplementação concomitante de ferro por via intramuscular é necessária (QUIMBY, 2016)

Os sinais gastrointestinais podem ser controlados com o uso de inibidores da bomba de prótons (ex. omeprazol) (QUIMBY, 2016), bloqueadores dos receptores H<sub>2</sub> (ex. ranitidina), bloqueadores dopaminérgicos (ex. metoclopramida), antagonista seletivo dos receptores 5-HT<sub>3</sub> (ex. ondasetrona), antagonistas do receptor de neuroquinina (ex. citrato de maropitant) e o sucralfato pode ser adicionado a terapia em casos de ulcerações (POLZIN, 2011).

A dieta tem o objetivo de manter o suporte nutricional adequado, de massa e condição corporal (BARTGES, 2012) devido a característica altamente catabólica da doença (WOOLEY; BTAICHE; GOOD, 2005). As dietas são

normalmente mais calóricas, fósforo restrito e de proteínas de alta qualidade (BARTGES, 2012; LANGSTON, 2008).

As terapias dialíticas são indicadas para cães com DRC IV em crise urêmica, quando o animal não responde satisfatoriamente ao tratamento clínico (BLOOM; LABATO, 2011; COWGILL; FRANCEY, 2012; COWGILL; LANGSTON, 1996).

### **2.1.3 MORTALIDADE E PROGNÓSTICO**

A prevalência da DRC aumenta com a idade, além disto, o dano ao néfron associado a DRC é irreversível e progressivo, sendo o principal objetivo nestes animais, identificar e manejar os fatores de riscos afim de tratar e prevenir a evolução da doença (ROURA, 2019).

Cães com DRC estágio III e IV progredem rapidamente dentro de alguns meses, portanto, prever o diagnóstico de um cão com DRC depende de condições individuais como, má condição corporal, proteinúria, hipertensão, hiperfosfatemia e anemia, além da associação a um pior prognóstico (QUIMBY, 2020).

A hemodiálise tem papel fundamental na terapia suporte dos animais a nos quais a terapia convencional não foi efetiva, as evidências clínicas em pacientes humanos sugerem que as terapias dialíticas evitam a morbidade relacionada a uremia, promovendo melhor estabilidade metabólica e recuperação (COWGILL; FRANCEY, 2012).

Cowgill e Francey (2012) relatam a sobrevivência por até um ano e meio de cães submetidos a HDI, porém complicações relacionadas ao acesso venoso ou anemia podem reduzir o suporte dialítico em seis meses.

## **2.2 HEMODIÁLISE INTERMITENTE**

A demanda pela hemodiálise intermitente (HDI) tem crescido sua demanda na rotina clínica ao longo dos anos (COWGILL; FRANCEY, 2012; PERONDI et al., 2018), sendo atualmente considerada como padrão avançado no tratamento da insuficiência renal aguda e DRC (DUFAYET; COWGILL, 2021).

Tem como objetivo realizar a purificação sanguínea por um circuito extracorpóreo, com o intuito de reduzir a azotemia, desequilíbrios eletrolíticos e ácido-básicos e sobrecarga de fluidos, alterações características da crise urêmica (BLOOM; LABATO, 2011; COWGILL; FRANCEY, 2012). É definida por sessões curtas e eficientes (BLOOM; LABATO, 2011).

Essa é uma terapia reservada a casos nos quais o tratamento clínico convencional, não demonstrou eficácia esperada (LANGSTON, 2002). Nenhuma terapia médica convencional reproduz com eficácia os resultados da HDI na correção dos desequilíbrios bioquímicos, hidroeletrolíticos e acidobásicos dos animais com quadros de insuficiência renal (COWGILL; FRANCEY, 2012).

Antes de considerar a utilização das terapias de substituição renal, alguns aspectos devem ser levados em consideração (LANGSTON, 2002). Considerar se o animais foi devidamente reidratado durante a terapia clínica, se a hipovolemia foi corrigida adequadamente com fluido ou vasopressores, e se mesmo devidamente hidratado o paciente apresentar piora clínica a HDI é indicada (BLOOM; LABATO, 2011). A HDI auxilia no suporte clínico do paciente até a recuperação do tecido renal ou melhora clínica, pois a mesma não causa reparação da função renal, apenas realiza algumas funções vitais, as quais os rins estão impossibilitados momentaneamente de executar (LANGSTON, 2002).

A indicação mais comum é para animais que apresentam o quadro de injúria renal aguda com azotemia severa ou progressiva, desequilíbrios eletrolíticos como hipercalemia, hipernatremia, hiponatremia e acidobásicos e oligúria/anúria não responsiva ao tratamento clínico adequado (BLOOM; LABATO, 2011; COWGILL, 2011). Em animais com DRC como o retorno da função renal não é possível, a HDI auxilia na manutenção da qualidade de vida (GERALDES et al., 2020; LE SUEUR et al., 2019, LANGSTON, 2002), sendo indicada para o controle progressivo da azotemia grave e crises urêmicas, hipercalemia, sobrecarga de fluidos ou para estabilização clínica previa ao transplante renal (BLOOM; LABATO, 2011).

O prognóstico dos animais tratados com terapias dialíticas é variável e depende muito da etiologia e das comorbidades que o paciente apresenta (EATROFF, 2020), mas, por mais que a HDI não seja uma técnica curativa para a DRC, foi demonstrado que cães com DRC estágio IV se beneficiam da

manutenção do equilíbrio de eletrólitos e ácido básicos e também com o controle da uremia promovidos pela HDI (GERALDES et al., 2020).

### **2.2.1 ACESSO VASCULAR**

O acesso vascular é grande parte do sucesso de uma sessão de hemodiálise, pois um cateter com um bom funcionamento permite um manejo eficaz do paciente (CHALHOUB; LANGSTON; POEPEL, 2011). Ao escolher um cateter deve-se levar em consideração seu lúmen e comprimento. Deve-se optar sempre para o lúmen mais adequado ao paciente, que permita um bom fluxo de sangue, alta eficácia da diálise e baixa chance de complicações (BLOOM; LABATO, 2011).

Na medicina veterinária, o acesso vascular se dá por meio do acesso venoso central (CHALHOUB; LANGSTON; POEPEL, 2011), podendo-se optar por cateteres temporários ou permanentes, sendo os temporários mais adequados nos quadros de intoxicações agudas, lesões agudas e agudas-crônicas e em animais instáveis, onde não é possível a implantação do cateter permanente (BLOOM; LABATO, 2011). O cateter temporário pode ser implantado percutaneamente apenas com anestesia local com o animal levemente sedado, e seu lúmen é preenchido com uma solução preparada de heparina (1000 UI/ml), durante os períodos onde o cateter não será utilizado (LANGSTON, 2002).

### **2.2.2 MATERIAIS**

Na HDI, utiliza-se de um circuito de sangue que se inicia no acesso vascular, linhas arteriais e linhas venosas e a solução de diálise presente no hemodialisador (AHMAD et al., 2007), logo um bom acesso venoso garante o sucesso da terapia (BLOOM; LABATO, 2011).

O circuito sanguíneo compreende a linha arterial (adulta 8 mm; pediátrica 6 mm e neonatal 4 mm) que leva o sangue do paciente até o hemodialisador e a linha venosa (adulta 8 mm; pediátrica 6 mm e neonatal 4 mm) que devolve o sangue ao paciente após este ser purificado no hemodialisador (AHMAD et al., 2007).

O hemodialisador atua como rim artificial e pode ser classificado segundo o tamanho de seus poros como de baixo fluxo (permitem a passagem de pequenos solutos) e alto fluxo (permitem a passagem de moléculas pequenas e médias) (BLOOM; LABATO, 2011).

Para pequenos animais o hemodialisador é selecionado segundo seu tamanho, assim, na seleção do hemodialisador, leva-se em conta o volume de sangue extracorpóreo, não devendo ultrapassar 10% do volume de sangue total do paciente para minimizar risco de hipotensão e hipovolemia, além de levar em consideração a capacidade de difusão, convecção e biocompatibilidade (COWGILL, 2011).

Cowgill (2011) recomenda que para cães e gatos < 6 kg que se utilize de hemodialisadores com área de superfície entre 0,2 e 0,4 m<sup>2</sup> (dialisadores neonatais ou pediátricos). Para cães entre 6 e 12 kg dialisadores com áreas de superfície de até 0,8 m<sup>2</sup>, 1,5 m<sup>2</sup> para cães de 12 a 20 kg e maiores que 2 m<sup>2</sup> para cães com mais de 30 kg.

O dialisato é formulado em cada sessão conforme a prescrição de diálise realizada. Componentes básico como a solução ácida (contendo sódio, potássio, cálcio, glicose, magnésio e cloreto), solução básica (concentrado de bicarbonato de sódio) junto a água ultrapura compõe o dialisato (BLOOM; LABATO, 2011; POEPEL; LANGSTON; CHALHOUB, 2011).

A solução contendo bicarbonato de sódio pode ocorrer precipitação com o cálcio e magnésio, por esse motivo eles são separados nas soluções comerciais e misturados posteriormente na máquina de hemodiálise intermitente (BLOOM; LABATO, 2011), logo o ajuste das concentrações de bicarbonato pode ocorrer independente da concentração de sódio prescrita (POEPEL; LANGSTON; CHALHOUB, 2011).

### **2.2.3 PRESCRIÇÃO**

Inicialmente as sessões de hemodiálise intermitente são menos intensas do que os tratamentos subsequentes, para isso, durante essas sessões há uma menor redução dos solutos, para isso a intensidade do tratamento dialítico pode ser ajustada alterando a taxa de fluxo sanguíneo, a taxa de fluxo de dialisato, a

depuração do hemodialisador, a taxa de ultrafiltração ou a duração da sessão de diálise para adequar tanto a intensidade da terapia quanto adequar-se ao tamanho do paciente (COWGILL, 2011).

A prescrição da diálise deve ser adaptada a cada paciente, levando em consideração as necessidades específicas como intensidade, tempo de sessão e frequência de sessão (DUFAYET; COWGILL, 2021).

A URR (taxa de redução de ureia) é uma maneira de se realizar a prescrição da terapia de substituição renal não contínua. Complicações como síndrome do desequilíbrio pode ser ocasionada devido à redução de ureia por hora de sessão muito alta. Afim de evitar essa complicação, a prescrição correta da URR deve ser feita seguindo o grau de azotemia do paciente (COWGILL, 2011).

O tempo em horas totais de tratamento apropriado é determinado dividindo a URR total pela URR por hora recomendada (COWGILL, 2011). A prescrição da URR total da sessão e da URR por hora seguem na Tabela 1.

**TABELA 1.** Prescrição da intensidade das sessões de terapia de substituição renal não contínua por URR total e URR por hora para cães e gatos.

<b>Tratamento inicial</b>	
Ureia < 428 mg/dL	URR <0.5 por animal não >0.1 URR/h
Ureia 428 – 642 mg/dL	URR 0.5-0.3 por animal não >0.1 URR/h
Ureia > 642 mg/dL	URR ≤0.4 por animal não > 0.05 – 0.07 URR/h
<b>Segundo tratamento</b>	
Ureia < 428 mg/dl	URR 0.6-0.7 por animal 0.12-0.15 URR/h
Ureia 428 – 642 mg/dl	URR 0.6-0.4 por animal não >0.05 - 0.1 URR/h
Ureia > 642 mg/dL	URR ≤0.4 por animal não >0.05-0.1 URR/h
<b>A partir do terceiro tratamento</b>	
Ureia < 321 mg/dL	URR >0.8 por animal >0.15 URR/h
Ureia 321 – 642 mg/dL	URR 0.5 - 0.6 por animal >0.15-0.1 URR/h

Ureia > 642 mg/dL

URR 0.5 - 0.6 por animal <0.1 URR/h

Adaptado de Cowgill (2011).

Em animais severamente urêmicos ou muito pequenos, a maioria das máquinas de diálise não fornece fluxo preciso em uma taxa de fluxo sanguíneo baixa, e aumentar a taxa de fluxo sanguíneo e diminuir o tempo de sessão seria um risco à vida do paciente, pois a redução dos compostos pode ocorrer de forma muito abrupta (COWGILL, 2011; COWGILL; FRANCEY, 2012). Nestes casos uma alternativa, é prolongar o tempo de sessão e reduzir a efetividade do fluxo sanguíneo alternando momentos em diálise ativa com momentos onde o fluxo sanguíneo se mantém porém o fluxo de dialisato é interrompido, com isso, nestes momentos a diálise ativa é interrompida (*Bypass*) (COWGILL; FRANCEY, 2012; DUFAYET; COWGILL, 2021).

Pode-se alternar momentos de 5 a 10 minutos de diálise com 5 - 20 minutos de *Bypass*, reduzindo assim a taxa de fluxo sanguíneo, a redução da ureia por hora de sessão e aumento de tempo total de sessão. Durante o *Bypass* o fluxo sanguíneo pode ser aumentado, reduzindo a chance de formação de coágulos dentro do circuito extracorpóreo sem o risco de diálise excessiva (COWGILL, 2011; COWGILL; FRANCEY, 2012).

#### 2.2.4 ANTICOAGULAÇÃO

Durante a HDI, o sangue do paciente é exposto a superfície do cateter de hemodiálise, linhas extracorpóreas e com a superfície de membrana do dialisador (ROSS, 2011b). Essa interação leva à ativação dos componentes da cascata de coagulação e agregação plaquetária dentro do circuito, promovendo a formação de coágulos sanguíneos (COWGILL, 2011).

Durante a sessão dialítica, deve ser administrado anticoagulantes no circuito extracorpóreo para evitar a formação de coágulos. A heparina e o citrato de cálcio são os anticoagulantes que podem ser utilizados. A heparina não fracionada pode ser administrada na dose de 25 - 50 UI/kg (BLOOM; LABATO, 2011).

O controle da anticoagulação é feito por meio do tempo de coagulação ativada (TCA), e o objetivo é manter o tempo entre 1,6 à 2 vezes a mais o tempo normal para a espécie ou aproximadamente 160 a 200 segundos. Sua administração é interrompida 30 minutos antes do final da sessão de HDI (BLOOM; LABATO, 2011).

Uma anticoagulação inadequada promove a formação de coágulos, um tratamento ineficiente e perda de sangue no circuito, já a anticoagulação excessiva pode promover sangramentos graves (COWGILL, 2011).

### **2.2.5 INTERCORRÊNCIAS**

Complicações decorrentes das terapias de substituição renal ocorrem tanto nos humanos quanto nos animais. Complicações mais sérias estão associadas com a interação do paciente com as membranas do circuito extracorpóreo, ao acesso vascular, a instabilidade hemodinâmica e ao desequilíbrios dos solutos, sendo difícil distinguir as complicações relacionadas a uremia, da intensidade ou de complicações do tratamento dialítico (COWGILL; FRANCEY, 2012).

No entanto, a medida que a uremia é controlada e que o paciente se adapta aos procedimentos, ocorre uma diminuição das complicações relacionadas as terapias extracorpóreas (COWGILL; FRANCEY, 2012).

Durante o processo dialítico, hipotensão e hipovolemia podem ocorrer como resultado da ultrafiltração ou decorrente de um grande volume extracorpóreo sanguíneo que podem persistir durante e entre os processos dialíticos (BLOOM; LABATO, 2011) e são agravados pelo tamanho do paciente, estado de hidratação, gravidade da uremia, presença de doença cardíaca concomitante ou condições mórbidas (por exemplo a anemia) e ao uso de alguns medicamentos (COWGILL; FRANCEY, 2012). O tratamento inclui a redução da ultrafiltração, fluidoterapia ou em casos graves a interrupção da HDI (BLOOM; LABATO, 2011).

Cowgill e Francey (2012) sugerem a monitoração da pressão arterial a cada 15 - 30 minutos durante toda a sessão.

O uso do cateter tem sido associado a infecções, casos de bacteremia e até septicemia, trombose e problemas de fluxo sanguíneo adequado (COWGILL; FRANCEY, 2012, BLOOM; LABATO, 2011).

Como forma de prevenir a formação de trombos na ponta do cateter, cada lúmen deve ser preenchido com uma solução de heparina entre as sessões de diálise (BLOOM; LABATO, 2011).

Além disto, podem ocorrer manifestações neurológicas graves quando ocorre a remoção abrupta dos solutos em animais com azotemia grave, esta situação é denominada de síndrome do desequilíbrio da diálise, podendo ocasionar edema cerebral, aumento da pressão intracraniana e potencial herniação do tronco cerebral, podendo os sinais clínicos aparecerem durante a sessão ou até mesmo 24 horas após (COWGILL; FRANCEY, 2012).

Mesmo em animais em uremia grave, o desequilíbrio da diálise pode ser evitado adaptando as prescrições de diálise para cada paciente com medidas de precaução com prescrições mais lentas e menos intensas, administração de manitol e alteração no perfil de sódio (COWGILL; FRANCEY, 2012).

### **3 Objetivo**

#### **3.1 Objetivos gerais**

Verificar a eficácia e a segurança do emprego da técnica de hemodiálise intermitente em modo *Bypass* em cães por meio da comparação com a técnica de hemodiálise intermitente sem *Bypass*, avaliando dados de sessão, exames laboratoriais e URR final.

#### **3.2 Objetivos específicos**

Identificar as diferenças entre os dados de sessão de ambas as técnicas, a fim de avaliar a segurança da técnica.

Avaliar e identificar as diferenças entre os dados obtidos de hemograma, bioquímico e hemogasometria entre as duas técnicas empregadas

Avaliar a eficácia de ambas as técnicas empregadas utilizando o URR final.

## **CAPÍTULO II - TRABALHO CIENTÍFICO**

## ARTIGO CIENTÍFICO

Artigo escrito de acordo com as normas da Journal of the American Veterinary Medical Association.

<https://avmajournals.avma.org/page/JAVMA-Original-Research>

### **Avaliação da terapia de hemodiálise intermitente em modo *Bypass* em cães com doença renal crônica em crise urêmica**

Maria G Picelli de Azevedo, DVM, MS<sup>a</sup>, Suellen Rodrigues Maia, DVM, MS<sup>a</sup>, Reiner Silveira de Moraes, DVM<sup>a</sup>, Silvano Salgueiro Geraldes, DVM, MS<sup>a</sup>, Henry D Mogollón García, DVM, PhD<sup>b</sup>, Alessandra Melchert, DVM, PhD<sup>a</sup>, Adriano Sakai Okamoto, DVM, PhD<sup>a</sup>, Raphael L Andreatti Filho, DVM, PhD<sup>a</sup>, Priscylla T Chalfun Guimarães-Okamoto, DVM, PhD<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Clínica Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", UNESP, Botucatu, São Paulo, Brasil

<sup>b</sup>Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, São Paulo, Brasil

Priscylla T C Guimarães-Okamoto. E-mail: [tatiana.okamoto@unesp.br](mailto:tatiana.okamoto@unesp.br)

## Resumo

O objetivo do estudo foi avaliar a segurança da hemodiálise intermitente em modo *Bypass* em cães com doença renal crônica em crise urêmica. Foram selecionados 14 cães sem distinção de sexo, idade, peso ou raça, com doença renal crônica em crise urêmica e alocados em dois grupos experimentais: Grupo HDI sem *Bypass* (submetidos a técnica de hemodiálise intermitente sem *Bypass*) e Grupo HDI com *Bypass* (submetidos a hemodiálise intermitente com *Bypass*). Foram coletados dados nos momentos 10 minutos pré-sessão(M0); 30 minutos(M1); 60 minutos(M2); 120 minutos(M3); 180 minutos(M4); 240 minutos(M5) e 10 minutos pós-sessão(M6) da primeira sessão de dialítica. Foi observada aumento dos valores de T°C em alguns momentos avaliados em ambos os grupos. O hemograma demonstrou redução nas hemácias, proteína total e plaqueta nos dois grupos, redução de hemoglobina e hematócrito reduziram no M6 no pós-diálise apenas no HDI com *Bypass*. Redução nos valores de ureia, creatinina e fósforo no M6 em ambos os grupos. Para ambos os grupos, não foi observada diferenças nos valores de sódio, mas foi demonstrado um aumento dos valores do pH sanguíneo, bicarbonato de sódio e base excess no M6. O peso do HDI com *Bypass* foi significativamente menor, demonstrar diferenças significativas em relação ao tempo total de sessão e URR final de sessão. Esta pesquisa demonstra grande relevância clínica, demonstrando a segurança e eficácia da técnica para animais com menor peso corporal e/ou severamente urêmicos e minimizou riscos de complicação como síndrome do desequilíbrio da diálise.

## Introdução

A doença renal crônica (DRC) é marcada por alterações laboratoriais específicas de função renal<sup>1</sup> e/ou por alterações estruturais detectadas pelo exame ultrassonográfico<sup>2</sup>. É estadiada e subestadiada segundo as diretrizes propostas pela *International Renal Interest Society*<sup>3</sup>. Normalmente estes animais apresentam-se estáveis, ainda assim podendo sofrer redução acentuada na função renal levando ao quadro de agudização da DRC, um quadro grave que requer hospitalização, associada a tratamentos de alto custo, incluindo as terapias dialíticas<sup>4</sup>.

O uso de terapias dialíticas na veterinária vem crescendo ao longo do tempo e desmontando ser um tratamento avançado para animais com DRC e injúria renal aguda<sup>5-7</sup>. Quadros de injúria renal aguda, desequilíbrios hidroeletrólíticos, azotemia severa e progressiva, e sobrecarga de fluidos não responsivos ao tratamento clínico e para manutenção da qualidade de vida de animais com DRC estágio IV, são indicações comuns para as terapias de substituição renal<sup>5,8-10</sup>. Para todos os animais, a prescrição da diálise deve ser adaptada levando-se em conta necessidades específicas de cada um como peso corporal, grau de azotemia, se há ou não comorbidades associadas, se é a primeira, segunda ou terceira sessão em diante, com isso a intensidade, tempo e frequência das sessões são adaptadas<sup>6</sup>.

Em virtude de quadros de uremia severa ou mesmo animais de pequeno porte (até 10 kg) e/ou em pacientes o fluxo de sangue final se torna menor, principalmente na primeira sessão de diálise, onde há maior probabilidade de ocorrência de síndrome do desequilíbrio e a maioria das plataformas não conseguem fornecer esse fluxo de forma precisa, e aumentar a taxa do fluxo sanguíneo diminuindo o tempo de sessão caracteriza um risco a vida do paciente<sup>9,11</sup>. Uma alternativa é reduzir a velocidade do fluxo sanguíneo, alternando momentos em diálise ativa com momentos de *Bypass* (momento

em que há a interrupção momentânea do fluxo de dialisato) não havendo nesses períodos trocas efetivas entre o sangue e o dialisato<sup>6,11</sup>. Dessa forma, o propósito deste estudo, consistiu em avaliar a segurança e eficiência da modalidade de hemodiálise intermitente em modo *Bypass* em cães com doença renal crônica em crise urêmica por meio da avaliação dos exames laboratoriais e parâmetros clínicos dos animais submetidos e esta modalidade.

### **Material e métodos**

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da UNESP (protocolo número 0084/2021).

### **Seleção de animais**

Os animais selecionados para esse estudo foram atendidos na rotina do Serviço de Nefrologia e Urologia Veterinária da Clínica Médica de Pequenos Animais, do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Unesp/Botucatu-SP.

Foram selecionados 14 cães sem distinção de sexo, idade ou raça, diagnosticados com DRC definida pela presença de alterações em ultrassonografia abdominal<sup>2</sup> e segundo as diretrizes da *International Renal Interest Society*<sup>3</sup> (2023) em crise urêmica refratários ao tratamento clínico previamente estabelecido. A crise urêmica foi identificada pela presença de sinais clínicos como; vômito, diarreia, inapetência, depressão, letargia e fraqueza, resultante de alterações bioquímicas e fisiológicas como consequência do declínio da função renal.

Foram excluídos do estudo, animais que durante a avaliação clínica apresentaram quadro clínico compatível com choque, clinicamente instáveis com sinais de insuficiência cardíaca, alterações pulmonares graves, severamente desidratados, hipotensos (PAS < 60 mmHg), hipotérmicos, com estado mental severamente alterado, animais em risco hemorrágico ou com hematócrito inferior a 18%.

Os animais foram alocados em dois grupos experimentais. O grupo HDI sem *Bypass* foi composto por sete cães com DRC em crise urêmica submetidos a técnica de hemodiálise intermitente sem *Bypass* segundo técnica descrita por Cowgill<sup>9</sup> (2011), com peso variando entre 16,2 e 48,5 kg. O grupo HDI com *Bypass* foi composto por sete cães com DRC em crise urêmica submetidos a hemodiálise intermitente com *Bypass* adaptado de Dufayet e Cowgill<sup>6</sup> (2021) com peso variando entre 8 a 16,1 kg. Ambos os grupos foram avaliados durante a primeira sessão de hemodiálise intermitente com e sem *Bypass* nos momentos pré início da hemodiálise intermitente, ao longo da sessão, após o término e avaliados clinicamente no dia seguinte a sessão para detecção de sinais clínicos relacionados a síndrome do desequilíbrio da diálise (náuseas, emese, tremores, agitação, nistagmo, crises convulsivas ou coma).

### **Tratamento clínico**

O tratamento clínico foi realizado em todos os animais submetidos ao estudo, e foi baseado na reposição volêmica com fluidoterapia intravenosa com solução de ringer lactato, conforme o descrito por Davis et al.<sup>12</sup> (2013).

O controle de emese foi feito com o antieméticos como ondansetrona (0,5 - 1 mg/Kg, IV, a cada 8 - 12 h) ou citrato de maropitant (1 mg/Kg, SC, a cada 24 horas) em casos mais graves. Para a redução da acidez gástrica foi utilizado omeprazol (1 mg/Kg, IV, a cada 24 horas).

A suplementação com eritropoietina recombinante humana (100 UI/Kg, SC, 3 vezes por semana) foi iniciada quando o hematócrito se apresentou inferior a 20%, acompanhada da suplementação de ferro injetável (100 mg por animal a cada 21 dias). Após atingir o hematócrito alvo (30%), a eritropoietina foi reduzida para duas vezes por semana conforme protocolo<sup>13,14</sup>.

A reposição de potássio (cloreto de Potássio 19,1%) foi realizada na fluidoterapia com solução de ringer com lactato nos animais que apresentavam valores abaixo de 5,5 mEq/L. A reposição de bicarbonato de sódio (bicarbonato de sódio 8,4%) foi realizada pela via IV após o fim da diálise nos animais que apresentaram acidose metabólica (valore de pH inferior a 7,2 e valores de bicarbonato sérico inferior a 12 mmol/L).

O controle da hipertensão foi realizado quando animal apresentou pressão arterial sistólica (PAS) superior a 160 mmHg<sup>3</sup> com anti-hipertensivos como, anlodipino (0,1 a 0,25 mg/kg 12 - 24 horas/VO) e/ou benazepril (0,25-0,5 mg/Kg a cada 12 - 24 horas/VO).

A terapia com hidróxido de alumínio foi iniciada quando as concentrações plasmáticas de fósforo permaneceram maiores que 4,6 mg/dL em animais com DRC II, maiores que 5 mg/dL em animais com DRC III e maiores do que 6 mg/dL em animais com DRC IV na dose de 30 a 90 mg/Kg por dia, dividida no número total de refeições associada à dieta terapêutica para animais nefropatas<sup>15</sup>.

### **Hemodiálise intermitente**

As sessões de hemodiálise intermitente foram realizadas no Centro de Diálise da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Unesp/Botucatu. Todos os animais foram cateterizados com cateter de duplo lúmen com 12 Fr e 20 cm (Joline GmbH &

Co®) em jugular externa direita, ficando o mesmo posicionado na cava cranial ou entrada do átrio direito, conforme técnica descrita por Bloom e Lobato<sup>8</sup> (2011).

Avaliação radiográfica latero-lateral do posicionamento do cateter foi realizada em todos os animais. Durante o processo dialítico os cães foram mantidos sobre uma mesa de inox com acolchoamento, com contenção manual quando necessário.

O tempo de coagulação ativado (TCA) de cada animal foi determinado pelo monitor de coagulação ativada segundo recomendação do fabricante. A anticoagulação foi realizada com heparina sódica na dose inicial de 50U/Kg, e suspensa sua reaplicação quando o tempo de coagulação apresentou tempo superior a 1,6 a 2 vezes ao intervalo de referência normal para espécie<sup>8</sup>.

Para o grupo HDI sem *Bypass* foram utilizados filtros hemodialisadores capilares com membranas de Polissulfona® Fresenius de 0,8 m<sup>2</sup>, 1 m<sup>2</sup> e 1,3 m<sup>2</sup> de área de superfície conforme recomendações de Cowgill<sup>9</sup> (2011); para o grupo HDI com *Bypass* foram utilizados filtros hemodialisadores capilares com membranas de Polissulfona® Fresenius com 0,8 m<sup>2</sup> de área de superfície<sup>9</sup>.

Foi utilizada máquina de hemodiálise modelo 4008F com controle de ultrafiltração (Fresenius Medical Care®), acoplada a uma unidade de tratamento de água com osmose reversa.

Todos os animais inclusos no estudo foram alocados na faixa de 400-700 mg/dL de ureia. A prescrição dialítica foi realizada em etapas:

Etapa 1: Foi definida a intensidade do tratamento pelo índice de redução de ureia (URR) total (URR total) e por hora (URR/h) e o tempo de sessão (horas), em seguida, a partir do peso do paciente foi determinado o volume total de sangue em litros a ser dialisado durante a sessão, o volume de sangue a ser dialisado por hora (L/h) e o volume de sangue a ser dialisado por minuto (ml/min)<sup>9</sup>.

Etapa 2: Nos animais onde o fluxo (ml/min) foi inferior a 60 ml/minuto, foi determinado um fluxo médio de 63 ml/min e este passou a ser considerado como o fluxo escolhido. Todos os animais onde essa modificação foi aplicada foram alocados no grupo HDI com *Bypass* (**Figura 1**).

Etapa 3: Após a determinação da prescrição da diálise (Etapa 1 e 2) foi determinado o “*Bypass*”. Cada hora de sessão foi denominada de ciclo (60 minutos), cada ciclo foi dividido em três momentos (cada momento possuindo 20 minutos). Dentro de cada momento foi calculado os minutos em diálise e os minutos sem trocas “*Bypass*” o que somados totalizam os 20 minutos de cada momento.

Para a determinação do volume de sangue que passou pelo dialisador em cada momento de *Bypass* dentro de cada ciclo, foi multiplicado o número de momentos (três) pela constante “80” (ml) para filtros Fresenius F4 (Fresenius Medical Care®) (área de superfície de 0,8 mm<sup>2</sup>) adaptado de Dufayet e Cowgil<sup>6</sup> (2021). Com a subtração desse resultado ao valor de volume de sangue total, foi obtido o volume de sangue a ser dialisado em cada ciclo (ml/ciclo) (**Figura 2**).

O valor de sangue dialisado em cada ciclo (ml/ciclo) foi dividido pela quantidade de momentos (três) (ml/momento), e esse resultado foi dividido pelo fluxo escolhido, fornecendo assim o tempo (em minutos) onde o sangue permaneceu em diálise dentro de cada momento. O tempo de *Bypass* foi obtido pela diferença entre o tempo total do momento (20 minutos) e o tempo de diálise em cada momento (Figura 3).

A solução dialisante foi composta por solução tampão de bicarbonato de sódio a 8,4% , solução de eletrólitos CPHD 22G/34 com glicose (Fresenius Medical Care®) para evitar quadros de hipoglicemia juntamente a água ultrapura. O sódio foi ajustado durante a sessão de terapia de substituição renal intermitente segundo Cowgill<sup>9</sup> (2011)

com o intuito de minimizar o risco de desenvolvimento da síndrome do desequilíbrio e/ou hipotensão. O fluxo da solução de dialisato foi de 500 mL/min para ambos os grupos<sup>9</sup>.

Foram utilizadas linhas artéria e venosa para hemodiálise humanas de 6 mm (pediátrico) ou 4 mm (neonatal). A seleção de qual tamanho de linha seria usada respeitou o limite máximo de 10% de volume de sangue total extracorpóreo, considerando se também o volume de sangue de preenchimento do hemodialisador<sup>16</sup>.

### **Parâmetros de monitoração de sessão**

Durante toda a sessão dialítica, foram avaliados dados de parâmetros clínico de todos os animais do HDI com *Bypass* e HDI sem *Bypass*. Dados como frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura retal (T°C) e pressão arterial sistólica (PAS) foram avaliados antes do início da sessão (M0), com 30 minutos (M1), 60 minutos (M2) e 120 minutos (M3) e 10 minutos após o fim da sessão (M6) (**Figura 4**).

Também foram analisados os dados de fluxo sanguíneo com 30 minutos (M1), 60 minutos (M2) e 120 minutos (M3). Os dados do TCA e a dose de heparina aplicada foram avaliados nos momentos pré-sessão (M0), 60 minutos (M2), 120 minutos (M3), 180 minutos (M4) e 240 minutos (M5) (Figura 4).

### **Exames laboratoriais**

As amostras foram coletadas e analisadas dos momentos pré (M0) e 10 minutos após (M6) a terapia de hemodiálise intermitente com e sem *Bypass* (Figura 4). Foi coletado um volume total de 5 mL de sangue pela venopunção de jugular, sendo 0,5 mL armazenados imediatamente em tubos estéreis com anticoagulante EDTA 7,5% para determinação do hemograma, 3,5 mL em tubos sem anticoagulante para obtenção de

soro após centrifugação a 2.059 RCF por 15 minutos para determinação das concentrações séricas de ureia, creatinina, proteína total, albumina e fósforo e 1 mL coletado para hemogasometria venosa em seringa com heparina lítica.

Os valores de eritrócitos, hemoglobina, volume corpuscular médio (VCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), plaquetas e leucócitos totais foram obtidos em analisador hematológico, a determinação das proteínas totais foi realizada manualmente em refratômetro. A diferenciação leucocitária foi realizada em esfregaço sanguíneo corado pelo corante hematológico de Wright e examinado ao microscópio no objetiva de imersão a óleo (x100). A hemogasometria foi realizada em aparelho de hemogasometria de bancada.

Todas as determinações bioquímicas do soro foram realizadas em equipamento automatizado de acordo com as especificações dos fabricantes dos reagentes e kits comerciais.

### **Análise estatística**

Os pressupostos de normalidade e homocedasticidade foram avaliados empregando-se o teste de Shapiro Wilk e Levene, respectivamente. A comparação entre momentos de cada grupo (M0 x M6), assim como entre os momentos dentro os grupos (M0 HDI sem *Bypass* x M0 HDI com *Bypass* e M6 HDI sem *Bypass* x M6 HDI com *Bypass*) das variáveis pertencentes ao hemograma, hemogasometria e bioquímico foi realizada empregando-se análise paramétrica (teste t pareado, teste t não pareado) e não-paramétrica (Wilcoxon e Mann-Whitney) conforme o caso. Os resultados foram apresentados como média  $\pm$  erro padrão da média e mediana (Q1 e Q3) quando as análises foram realizadas com testes paramétricos e não paramétricos, respectivamente. Diferenças significativas foram consideradas quando  $P < 0,05$ .

A comparação entre o HDI com *Bypass* e HDI sem *Bypass* para as variáveis peso, horas de sessão e URR e uma nova abordagem da variável do TCA, onde não foi considerado o tempo, foi realizada empregando-se o teste t não pareado e teste Mann-Whitney, respectivamente. Os resultados são mostrados como média  $\pm$  erro padrão da média. Diferenças significativas foram consideradas quando  $P < 0,05$ .

As variáveis de frequência cardíaca, frequência respiratória, T°C e PAS foram analisadas utilizando modelo misto de medidas repetidas no tempo. O grupo e o tempo, assim como a sua interação, foram considerados como efeitos fixos. Os resultados obtidos foram apresentados como média  $\pm$  erro padrão da média, diferenças significativas foram consideradas quando  $P < 0,05$ .

A comparação das diferenças da variável fluxo sanguíneo foi realizada empregando-se uma análise de inferência para modelos mistos lineares generalizados (GLMMs de SAS) (Proc Glimmix). As matrizes de covariância foram escolhidas a partir dos critérios de informação de AIC (Akaike's Information Criterion), AICC (Consistent Akaike's Information Criterion) e BIC (Bayesian Information Criterion). O grupo, tempo e grupo x tempo, foram considerados como efeitos fixos. O comando PDIFF foi utilizado para comparar as médias ajustado com o teste post hoc de Tukey. Os resultados são mostrados como média  $\pm$  erro padrão da média. Diferenças significativas foram consideradas quando  $P < 0,05$ .

As variáveis iCa, TCA e heparina foram analisadas empregando a análise descritiva.

## **Resultados**

Um total de 14 cães foram inclusos no estudo, o grupo HDI sem *Bypass* foi composto por sete cães, cinco machos e duas fêmeas com idade média de  $5.4 \pm 2.8$

anos, sendo quatro cães sem raça definida, um Labrador retriever, um Dogo Argentino e um American Pit Bull terrier. O HDI com *Bypass*, foi composto por sete cães, cinco machos e duas fêmeas com idade média de  $5,3 \pm 4,5$  anos, sendo quatro cães sem raça definida, um Rottweiler, um Bull terrier e um Chow-chow.

Os dados relacionados ao peso (kg), tempo de sessão (minutos) e URR final estão dispostos a seguir (**Tabela 1**).

O grupo HDI sem *Bypass* apresentou nos momentos M1, M2 e M3 velocidade de fluxo sanguíneo médio de  $63 \pm 6$  ml/min e o grupo HDI com *Bypass* velocidade de fluxo sanguíneo médio de  $63 \pm 6$  ml/min nos momentos M2 e M3 e média de  $66 \pm 6$  ml/min no M3, não sendo observadas diferenças estatísticas desses valores entre os grupos. O grupo HDI sem *Bypass* a média 2,25 ml/kg/min e o grupo HDI com *Bypass* média de 5,5 ml/kg/min.

O grupo HDI com *Bypass* passou em média 15 minutos em modo *Bypass* e 5 minutos em diálise por momento, totalizando a média de 45 minutos em modo *Bypass* e 15 minutos em diálise a cada hora de sessão.

Os dados clínicos avaliados por meio das variáveis como frequência cardíaca e respiratória e PAS não demonstraram diferenças significativas quando comparadas os grupos e ao tempo avaliado bem como a suas interações. Apenas foram observadas alterações da temperatura corporal (°C), estando esta maior no HDI sem *Bypass* (37,7 °C), no M6 em relação ao momento M1 (37,1 °C) (P= 0.0149). O HDI com *Bypass*, apresentou menor (36,9 °C) temperatura no M2 em relação ao momento M0 (37,6 °C) (P= 0.0084), e aumento (37,8°C) no momento M6 em relação a M1 (37,1 °C) (P= 0.0186) e M2 (36,9 °C) (P= 0.0027).

A ureia apresentou redução no momento M6 em ambos os grupos (P < 0.0001), a creatinina reduziu no momento M6 para o HDI com *Bypass* (P = 0.0031) e HDI sem

*Bypass* ( $P < 0.0001$ ), o fósforo sofre redução no momento M6 no HDI sem *Bypass* ( $P = 0.0014$ ) e no HDI com *Bypass* ( $P = 0.017$ ), já os valores de albumina não apresentaram diferenças em nenhuma das comparações realizadas (**Tabela 2**).

O pH sanguíneo apresentou aumento no momento M6 em relação ao momento M0 tanto no HDI sem *Bypass* ( $P = 0.0313$ ) quanto no HDI com *Bypass* ( $P = 0.0083$ ). O bicarbonato de sódio do apresentou aumento no momento M6 em relação ao momento M0 tanto no HDI sem *Bypass* ( $P = 0.0120$ ) quanto no HDI com *Bypass* ( $P = 0.0010$ ). O BE apresentou aumento no momento M6 em relação ao M0 tanto no HDI sem *Bypass* ( $P = 0.0060$ ) quanto no HDI com *Bypass* ( $P = 0.0009$ ). O sódio e o potássio não apresentaram diferenças estáticas em relação ao grupo e ao momentos avaliados (**Tabela 3**).

Os valores de hemácias ( $P = 0.0014$ ), hemoglobina ( $P = 0.0049$ ) e hematócrito ( $P = 0.0130$ ) apresentaram redução no momento M6 em relação ao M0 apenas no HDI com *Bypass*. Os valores de VCM e CHCM não apresentaram diferença em nenhuma das comparações realizadas (**Tabela 4**).

A proteína total apresentou redução em seus valores no M6 do HDI sem *Bypass* ( $P = 0.0254$ ) e no HDI com *Bypass* ( $P = 0.0017$ ). Os valores das plaquetas apresentaram redução no M6 do HDI sem *Bypass* ( $P = 0.0010$ ) e no HDI com *Bypass* ( $P = 0.0178$ ) e menores valores no M6 do HDI com *Bypass* em relação ao HDI sem *Bypass* ( $P = 0.0099$ ) (Tabela 4).

Os valores de leucócitos totais, segmentados, linfócitos não apresentaram diferença em nenhuma das comparações realizadas. Os valores de monócitos do HDI com *Bypass* ( $0.9857 \pm 0.2304$ ) foram estatisticamente maiores quando comparados ao HDI sem *Bypass* ( $0.3286 \pm 0.06442$ ) no M0 ( $P = 0.0177$ ).

O valor do TCA do grupo HDI sem *Bypass* foi maior (321,5 segundos) quando comparado ao valor do grupo HDI com *Bypass* (266,8 segundos) ( $P = 0.028$ ). Os valores descritivos de média e erro padrão da média dos valores de TCA, heparina e de iCa estão descritos em forma de material suplementar.

### **Discussão**

O presente trabalho estabeleceu pela primeira vez, o processo dialítico com filtros Fresenius F4 (Fresenius Medical Care®) pelo método de *Bypass* com sucesso em cães com DRC, e a necessidade do desenvolvimento dessa técnica surgiu devido a ausência de padronização do uso desse tipo de hemodialisador.

Muitas vezes paciente menores e/ou pacientes severamente urêmicos, são muitas vezes impossibilitados de serem tratados pela hemodiálise intermitente pois a maioria das plataformas (máquinas) de terapias de substituição renal extracorpóreas não fornecem com precisão fluxos sanguíneos mais baixos de forma segura, logo, uma opção é a realização do *Bypass*<sup>6,16</sup>.

Cowgill<sup>9</sup> (2011) descreve que o fluxo de sangue final sofre interferência direta do peso corpóreo, tempo programado de sessão e grau de intensidade da azotemia, portanto espera-se que com a mesma prescrição dialítica, animais com maior peso corpóreo possuam fluxo de sangue maior em relação a animais menores, a técnica de *Bypass* tem como propósito oferecer tratamentos seguros especialmente em animais de menor peso corpóreo ou severamente urêmicos. Mediante ao que foi proposto, a modalidade do *Bypass* se demonstrou semelhante a técnica sem o emprego do *Bypass*, pois proporcionou fluxo de sangue final e fluxo de sangue em ml/kg e manutenção de parâmetros vitais mesmo com a diferença de peso dos animais, demonstrando que a técnica de *Bypass* empregada neste estudo foi aplicada de forma segura.

A melhor forma de se avaliar a eficácia de uma sessão é mediante a avaliação do URR final segundo Dufayet e Cowgill (2021). Os resultados semelhantes de URR final de ambos os grupos, aponta que a modalidade de *Bypass* empregada foi eficaz no controle da purificação sanguínea e foi capaz de minimizar complicações como a síndrome do desequilíbrio da diálise (SDD).

A SDD compreende uma série de sinais clínicos neurológicos que podem ocorrer durante ou após a diálise<sup>17</sup> e são resultantes de mudanças rápidas nas concentrações séricas de sódio, ureia ou bicarbonato levando a quadros de edema cerebral e conseqüente manifestações neurológicas<sup>8</sup>, dessa forma quando alinhados fatores como estabilidade de valores de sódio, alcance de URR final e a ausência de sinais clínicos neurológicos horas após o fim da sessão, infere-se que a prescrição dialítica foi ajustada de forma segura<sup>16</sup>.

Apesar de ter permanecido um pouco acima do que se preconiza na literatura<sup>8</sup>, o valor do TCA do HDI com *Bypass* permaneceu mais próximo aos valores preconizados e não apresentou complicações relacionadas a sangramentos<sup>18</sup>.

A perda de sangue para o circuito extracorpóreo é esperada<sup>5,16, 19</sup> e pode ter sido acentuada no HDI com *Bypass* pelo maior volume de sangue que passa pelo dialisador em relação ao HDI sem *Bypass*, todavia é importante salientar que os resultados de exames laboratoriais da técnica de hemodiálise intermitente com *Bypass* ao que se diz respeito a anemia, azotemia, da correção da acidose metabólica, reduções dos catabólicos urêmicos como ureia, creatinina, fósforo, redução de plaquetas e proteína total plasmática no pós sessão se assemelham aos achados na literatura consultada<sup>5,8,9,16,19-21</sup>, confirmando que a técnica de *Bypass* apresentou efeitos benéficos nos pacientes.

Os resultados do presente estudo apoiam a hipótese de que a hemodiálise

intermitente em modo *Bypass*, revelou-se segura e eficaz em cães com DRC em síndrome urêmica sendo capaz de minimizar complicações como a síndrome do desequilíbrio da diálise, não acarretando prejuízos hemodinâmicos e laboratoriais nas condições em que foi executada.

### **Agradecimentos**

Os autores agradecem à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) - Código de Financiamento 001 pela bolsa de estudos.

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

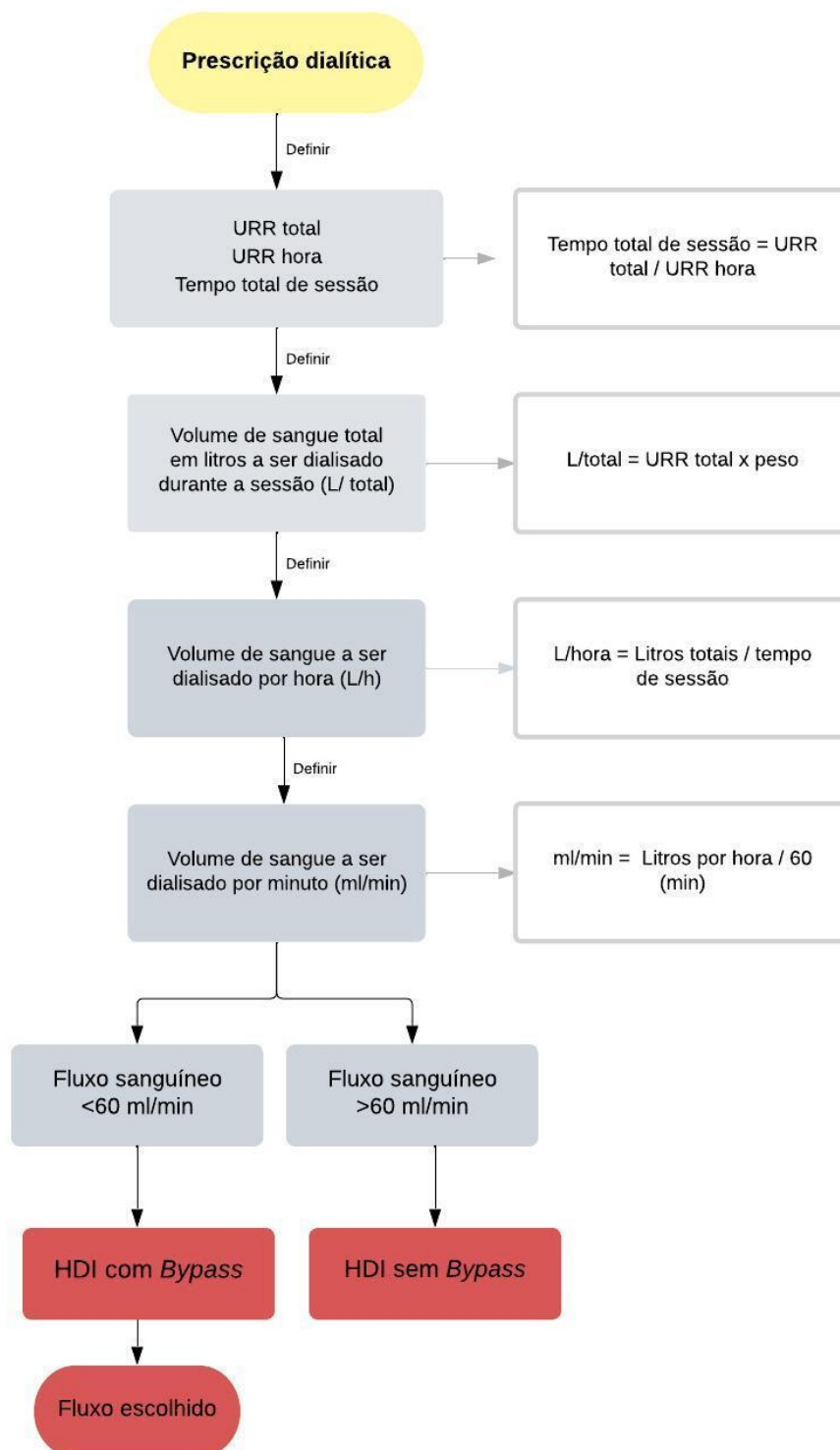
## Referências

1. Quimby J. Management of chronic kidney disease. In: Bruyette D, ed. *Clinical Small Animal Internal Medicine*. Vol 2. First Edit. John Wiley & Sons, Inc; 2020:1165-1173. doi:10.1016/j.mpmmed.2019.06.011
2. Bragato N, Borges NC, Fioravanti MCS. B-mode and Doppler ultrasound of chronic kidney disease in dogs and cats. *Vet Res Commun*. 2017;41(4):307-315. doi:10.1007/s11259-017-9694-9
3. International Renal Interest Society. IRIS Staging of CKD ( modified 2023 ). Published online 2023:1-5.
4. Dunaevich A, Chen H, Musseri D, et al. Acute on chronic kidney disease in dogs: Etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and survival. *J Vet Intern Med*. 2020;34(6):2507-2515. doi:10.1111/jvim.15931
5. Geraldles SS, Le Sueur ANV, Sant'Ana PB, et al. The Effect of Intermittent Hemodialysis on the Hematological and Serum Biochemistry Profile in Dogs With Chronic Kidney Disease. *Top Companion Anim Med*. 2020;38(18). doi:10.1016/j.tcam.2019.100389
6. Dufayet C, Cowgill LD. Reevaluation of Prescription Strategies for Intermittent and Prolonged Renal Replacement Therapies. *Adv Small Anim Care*. 2021;2:117-129. doi:10.1016/j.yasa.2021.07.001
7. Perondi F, Lippi I, Ceccherini G, Marchetti V, Bernicchi L, Guidi G. Evaluation of a prognostic scoring system for dogs managed with hemodialysis. *J Vet Emerg Crit Care*. 2018;28(4):340-345. doi:10.1111/vec.12736
8. Bloom CA, Labato MA. Intermittent Hemodialysis for Small Animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2011;41(1):115-133. doi:10.1016/j.cvsm.2010.11.001

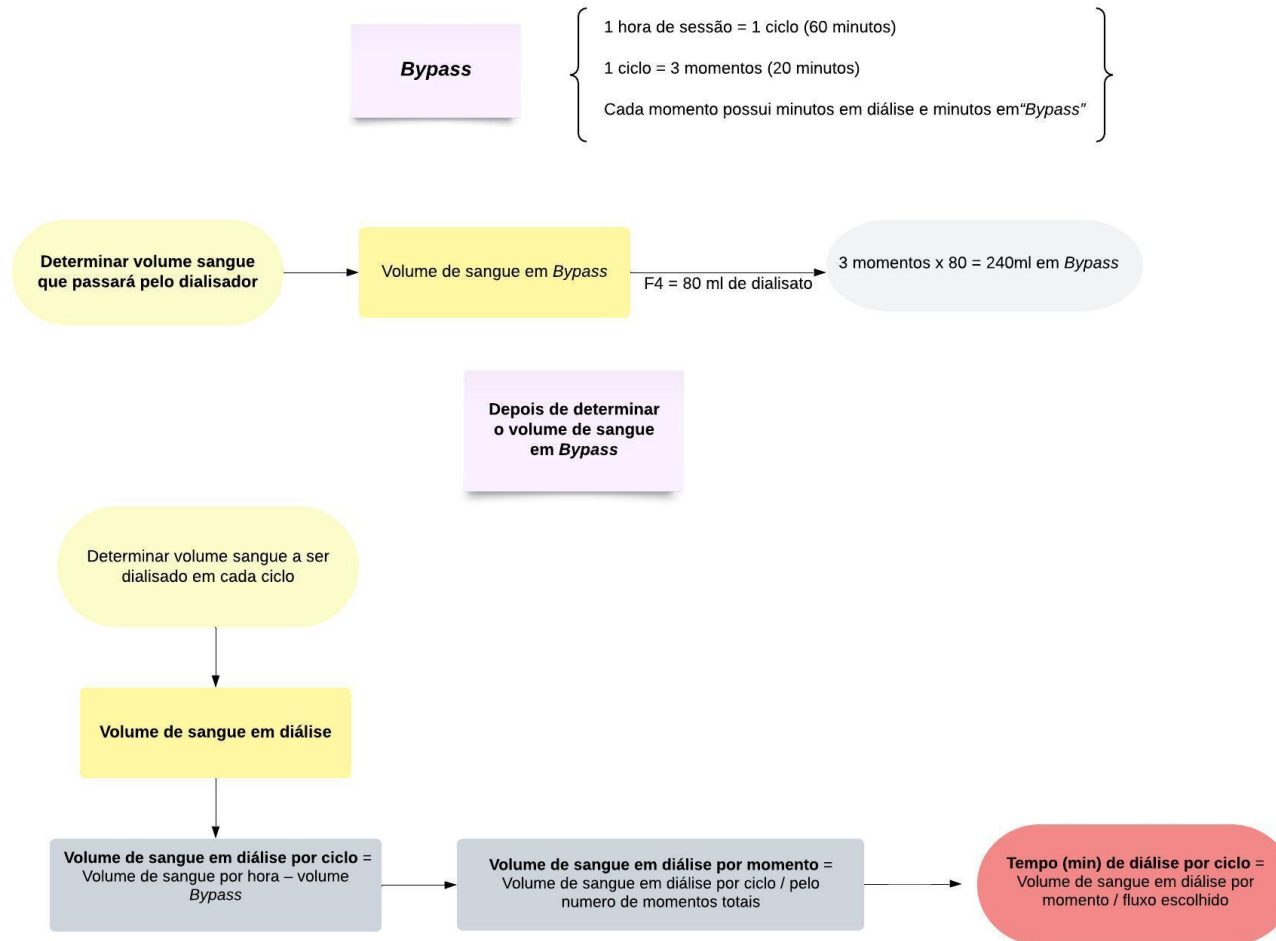
9. Cowgill LD. Urea Kinetics and Intermittent Dialysis Prescription in Small Animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2011;41(1):193-225.  
doi:10.1016/j.cvsm.2010.12.002
10. Le Sueur ANV, Geraldès SS, Melchert A, et al. Symmetric dimethylarginine concentrations in dogs with International Renal Interest Society stage 4 chronic kidney disease undergoing intermittent hemodialysis. *J Vet Intern Med.* 2019;33(6):2635-2643.  
doi:10.1111/jvim.15612
11. Cowgill LD, Francey T. Hemodialysis and Extracorporeal Blood Purification. In: *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice.* 4th ed. Elsevier Inc.; 2012:680-713. doi:10.1016/B978-1-4377-0654-3.00036-6
12. Davis H, Jensen T, Johnson A, et al. 2013 AAHA/AAFP fluid therapy guidelines for dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2013;49(3):149-159. doi:10.5326/JAAHA-MS-5868
13. Chew DJ, DiBartola SP, Schenck PA. Chronic renal failure. In: *Canine and Feline Nephrology and Urology.* 2 edition. Elsevier/Saunders; 2011:526.
14. Polzin DJ. Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. *J Vet Emerg Crit Care.* 2013;23(2):205-215. doi:10.1111/vec.12034
15. International Renal Interest Society. Treatment Recommendations for CKD in Dogs (2023). Published online 2023:1-16.
16. Cowgill LD, Francey T. Hemodialysis and Extracorporeal Blood Purification. In: *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice.* 4th ed. Elsevier Inc.; 2012:680-713. doi:10.1016/B978-1-4377-0654-3.00036-6
17. Mistry K. Dialysis disequilibrium syndrome prevention and management. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2019; 12:69–77. doi: 10.2147/IJNRD.S165925

18. Ross S. Anticoagulation in Intermittent Hemodialysis: Pathways, Protocols, and Pitfalls. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.* 2011;41(1):163-175.  
doi:10.1016/j.cvsm.2010.12.001
19. Picelli de Azevedo MG, Salgueiro Gerald S, Bilbao Sant'Anna P, et al. C-reactive protein concentrations are higher in dogs with stage IV chronic kidney disease treated with intermittent hemodialysis. *PLoS One.* 2022;17(9):1-13.  
doi:10.1371/journal.pone.0274510
20. Borin-Crivellenti S, Crivellenti LZ, Carvalho MB, Santana AE. Bone marrow cytological evaluation in dogs with chronic kidney disease. *Arq Bras Med Vet Zootec.* 2014;66(6):1751-1756.
21. Ross S. Anticoagulation in Intermittent Hemodialysis: Pathways, Protocols, and Pitfalls. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.* 2011;41(1):163-175.  
doi:10.1016/j.cvsm.2010.12.001

## Figuras



**Figura 1.** Fluxograma ilustrando as etapas 1 e 2 da prescrição dialítica para animais submetido a hemodiálise intermitente com *Bypass*.

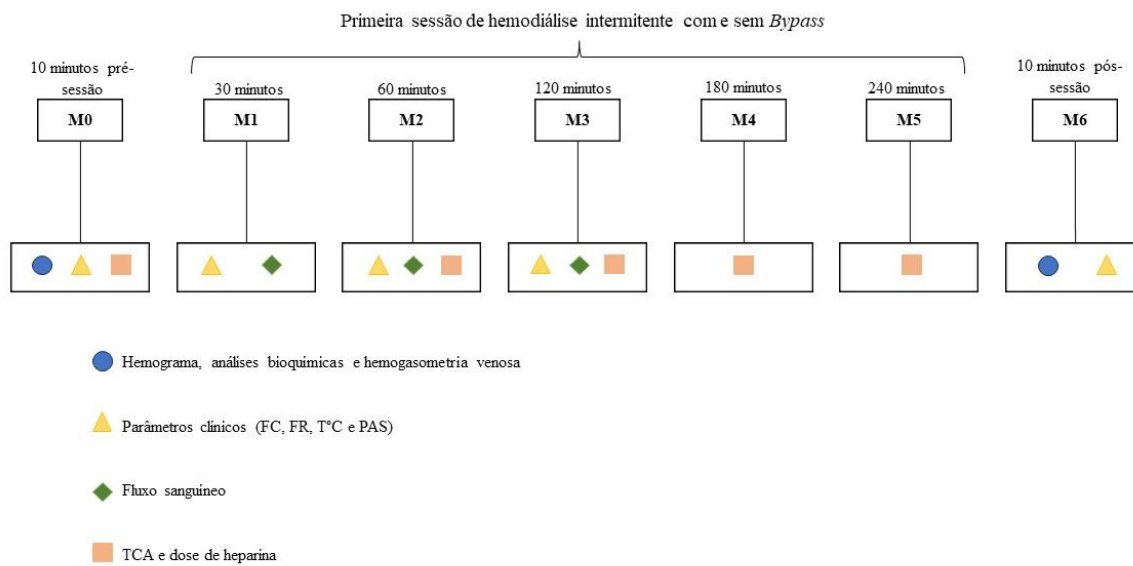


**Figura 2.** Fluxograma ilustrando as etapas 3 e 4 da prescrição dialítica dos animais submetido a hemodiálise intermitente com e sem

*Bypass.*



**Figura 3.** Representação esquemática dos momentos dentro de uma hora de sessão da hemodiálise intermitente com *Bypass*. A ilustração demonstra uma hora de sessão utilizando Fresenius F4®. A sessão compreende momentos de troca efetivas (vermelho) entre o sangue e o dialisato e momentos de *Bypass* (amarelo) onde as trocas são interrompidas. O tempo de *Bypass* e diálise pode variar conforme desejado respeitando os 20 minutos dentro de cada momento.



**Figura 4:** Linha do tempo experimental da obtenção e avaliação dos dados de sessão e amostras de sangue dos grupos HDI sem *Bypass* e do HDI com *Bypass*. M0 (10 minutos pré sessão); M1 (30 minutos de sessão); M2 (60 minutos); M3 (120 minutos de sessão); M4 (180 minutos de sessão); M5 (240 minutos) e M6 (10 minutos após o fim da sessão).

## Tabelas

**Tabela 1 - Valores do peso, tempo total de sessão e URR final dos grupos HDI sem *Bypass* e HDI com *Bypass*.**

Variável	HDI sem <i>Bypass</i>	HDI com <i>Bypass</i>	P value
Peso (kg)	28.01±3.30	12.02±0.9734	0.0006
Tempo sessão (minutos)	257.1 ± 27.66	265.7 ± 23.08	0.8160
URR final	0.57 ± 0.03	0.48 ± 0.04	0.1047

Valores expressos em média ± erro padrão da média. Foi considerada diferença estatística significativa quando  $P < 0,05$ .

HDI sem *Bypass* = cães com doença renal crônica em crise urêmica submetidos a hemodiálise intermitente sem *Bypass*; HDI com *Bypass* = cães com doença renal crônica em crise urêmica submetidos a hemodiálise intermitente com *Bypass*.

**Tabela 2 - Valores dos parâmetros do bioquímico (ureia, creatinina, fósforo e albumina), hemograma (hemácias, hemoglobina, hematócrito, VCM, CHCM, proteína plasmática total e plaquetas) e hemogasometria venosa (pH, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, BE, potássio e sódio) dos animais dos grupos HDI sem *Bypass* e HDI com *Bypass* nos momentos M0 e M6. Resultado da comparação entre momentos (P value M0-M6) e entre tratamentos (P value M0-M0 e P value M6-M6).**

Parâmetros	HDI sem <i>Bypass</i>			HDI com <i>Bypass</i>			Entre tratamentos	
	M0	M6	P value M0-M6	M0	M6	P value M0-M6	P value M0-M0	P value M6-M6
Ureia (mg/dL)	492.7 ± 42.91	208.8 ± 25.19	<0.0001	480.3 ± 17.6	248.3 ± 24	<0.0001	0.794	0.279
Creatinina (mg/dL)	11.15 ± 2.19	5.046 ± 1.45	0.003	8.57 ± 0.75	4.9 ± 0.53	<0.0001	0.289	0.926
Fósforo (mg/dL)	15.97 ± 2.05	5.94 ± 0.86	0.001	14.53 ± 2.28	8.21 ± 0.63	0.0171	0.648	0.065
Albumina (g/dL)	2.4 ± 0.1	2.3 ± 0.1	0.289	2.4 ± 0.2	2.1 ± 0.1	0.0625	0.959	0.807
Hemácias (10 <sup>6</sup> /μL)	<b>3.91 (3.15 – 17.55)</b>	<b>3.39 (3.13 – 4.02)</b>	0.187	4.67 ± 0.59	3.817 ± 0.50	0.001	0.588	0.661
Hemoglobina (g/dL)	<b>8.10 (7.47 – 12.1)</b>	<b>8.00 (7.25– 11.4)</b>	0.312	10.59 ± 1.03	8.41 ± 0.76	0.004	0.804	0.667
Hematócrito (vg)%	27 ± 2.23	26.29 ± 2.29	0.355	33 ± 3.37	26.29 ± 2.49	0.013	0.164	>0.999
VCM (fL)	65.6 ± 2.64	68.2 ± 2.1	>0.999	<b>72.6 (64.6– 72.8)</b>	<b>67.8 (67 – 72.3)</b>	0.068	0.240	0.662
CHCM (%)	33.7 ± 0.7	33.2 ± 0.5	0.427	33 ± 0.4	32.1 ± 0.4	0.131	0.495	0.136
Proteína total (g/dL)	7.77 ± 0.30	7.22 ± 0.211	0.025	7.514 ± 0.41	6.086 ± 0.30	0.001	0.625	0.009
Plaquetas (/μL)	158.5 ± 22.49	92.82 ± 23.04	0.001	261.6 ± 47.39	141.1 ± 28.02	0.017	0.112	0.211
pH	<b>7.30 (7.25 – 7.36)</b>	<b>7.42 (7.37 – 7.45)</b>	0.031	7.29 ± 0.03	7.36 ± 0.02	0.008	0.301	0.101
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	15.43 ± 1.30	20.27 ± 1.25	0.012	16.29 ± 1.30	20.26 ± 0.87	0.001	0.858	0.995
BE (mmol/L)	-10.22 ± 1.59	-3.43 ± 1.23	0.0060	-9.071 ± 1.66	-4.114 ± 1.90	0.0009	0.790	0.686

Potássio (mmol/L)	3.86 ± 0.17	3.44 ± 0.1	0.064	<b>3.64 (3.48 – 3.98)</b>	<b>3.59 (3.32 – 3.84)</b>	0.687	0.628	0.427
Sódio (mmol/L)	149 ± 5.1	151.3 ± 2.1 <sup>A</sup>	0.580	161.9 ± 5.2	153.3 ± 3.1	0.580	0.106	0.589

Valores em negrito expressos em Mediana e intervalo interquartis (25 – 75%). Demais expressos em média ± erro padrão da média. Foi considerada diferença estatística significativa quando  $P < 0,05$ .

HDI sem *Bypass*= cães com doença renal crônica em crise urêmica submetidos a hemodiálise intermitente sem *Bypass*; HDI com *Bypass*= cães com doença renal crônica em crise urêmica submetidos a hemodiálise intermitente com *Bypass*; VCM= volume corpuscular médio; CHCM= concentração de hemoglobina corpuscular média; HCO<sub>3</sub> = Bicarbonato; BE = Base excess.

### Dados suplementares

#### Valores de TCA e dose de heparina utilizada dos animais dos grupos HDI sem *Bypass* e HDI com *Bypass* nos momentos M0, M2, M4, M5 e M6.

Variável	Momento	HDI sem <i>Bypass</i>	n	HDI com <i>Bypass</i>	n
TCA (minutos)	M0	242 ± 14	6	178 ± 15	6
	M2	328 ± 15	7	291 ± 19	7
	M3	473 ± 65	4	338 ± 40	4
	M4	319 ± 18	5	272 ± 16	5
	M5	309 ± 16	2	267 ± 26	2
Heparina (UI/Kg)	M0	48 ± 3	7	48 ± 1	7
	M2	38 ± 5	6	35 ± 5	4
	M3	50 ± 0	1	30 ± 4	4
	M4	27 ± 2	2	25 ± 0	2
	M5	20 ± 0	2	17 ± 2	2

Valores em média ± erro padrão da média.

HDI sem *Bypass* = cães com doença renal crônica em crise urêmica submetidos a hemodiálise intermitente sem *Bypass*; HDI com *Bypass* = cães com doença renal crônica em crise urêmica submetidos a hemodiálise intermitente com *Bypass*. TCA= Tempo de coagulação ativada.

#### Valores de Cálcio iônico dos animais dos grupos HDI sem *Bypass* e HDI com *Bypass* nos momentos M0 e M6.

Variável	Momento	HDI sem <i>Bypass</i>	n	HDI com <i>Bypass</i>	n
Calcio iônico (mmol/L)	M0	0.83 ± 0.10	3	0.85 ± 0.12	6
	M6	0.96 ± 0.13	3	0.92 ± 0.12	7

Valores em média ± erro padrão da média.

HDI sem *Bypass* = cães com doença renal crônica em crise urêmica submetidos a hemodiálise intermitente sem *Bypass*; HDI com *Bypass* = cães com doença renal crônica em crise urêmica submetidos a hemodiálise intermitente com *Bypass*.

## **CAPÍTULO III - TRABALHO CIENTÍFICO**

## ARTIGO CIENTÍFICO

Normas da Revista: Veterinary research communication

<https://www.springer.com/journal/11259/submission-guidelines>

### **Suplementação intravenosa de cloreto de potássio em cães com doença renal crônica em crise urêmica submetidos a hemodiálise intermitente**

Maria Gabriela Picelli de Azevedo<sup>a</sup>, Suellen Rodrigues Maia<sup>a</sup>, Reiner Silveira de Moraes<sup>a</sup>, Silvano Salgueiro Geraldês<sup>a</sup>, Henry David Mogollón García<sup>b</sup>, Alessandra Melchert<sup>a</sup>, Regina Kiomi Takahira<sup>a</sup>, Adriano Sakai Okamoto<sup>a</sup>, Raphael Lucio Andreatti Filho<sup>a</sup>, Priscylla Tatiana Chalfun Guimarães-Okamoto<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Clínica Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", UNESP, Botucatu, São Paulo, Brasil

<sup>b</sup>Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, São Paulo, Brasil

Autor correspondente: Priscylla Tatiana Chalfun Guimarães-Okamoto. E-mail: tatiana.okamoto@unesp.br

ORCID:

Maria Gabriela Picelli de Azevedo: 0000-0002-5209-1018

Suellen Rodrigues Maia: 0000-0003-4599-6641

Reiner Silveira de Moraes: 0000-0002-1468-2968

Silvano Salgueiro Geraldês: 0000-0001-6274-8573

Henry David Mogollón García: 0000-0003-0820-5847

Alessandra Melchert: 0000-0002-8680-2121

Regina Kiomi Takahira: 0000-0003-3323-4199

Adriano Sakai Okamoto :0000-0002-0355-9841

Raphael Lucio Andreatti Filho: 0000-0003-4939-8024

Priscylla Tatiana Chalfun Guimarães-Okamoto: 0000-0003-1944-2426

**Resumo:** Cães com doença renal crônica podem apresentar uma diminuição acentuada na função renal, sendo a hemodiálise intermitente indicada quanto a terapia médica for ineficaz. O objetivo desse trabalho foi avaliar a suplementação de cloreto de potássio por via intravenosa, durante a primeira sessão de terapia dialítica. Foi avaliado o exame de hemogasometria venosa de onze animais em dois momentos (pré- e pós-dialise). Foi observado aumento nos valores de pH e HCO<sub>3</sub> no pós-dialise e redução nos valores de potássio no pós-dialise. A suplementação de potássio durante a sessão de hemodiálise intermitente é apropriada para prevenção de quadros de hipocalemia pós-dialise. Recomenda-se a avaliação hemogasométrica por até 24 horas após o término da sessão dialítica.

**Palavras-chave:** Rins, uremia, diálise, cão, hipocalemia.

## Introdução

A terapia de substituição renal é um termo que descreve a técnica que realiza de maneira artificial a função que é desempenhada pelos rins (Eatroff 2020). A hemodiálise intermitente (HDI) é uma modalidade de TSR extracorpórea e têm se tornado cada vez mais disponíveis na medicina veterinária, sendo reconhecida como terapias de alto padrão para o tratamento tanto da injúria renal aguda quanto da doença renal crônica (DRC) (Dufayet e Cowgill 2021), semelhante ao que é praticado na medicina (Pino e Humes 2019).

Pacientes em hemodiálise crônica na medicina podem apresentar quadros de hipocalemia no pós diálise, podendo ser associada ao maior risco de mortalidade dos pacientes (OHNISHI et al., 2019). Nestes pacientes, a suplementação de potássio ocorre preferencialmente por via oral, no entanto, em casos mais graves a suplementação por via intravenosa é preconizada (Choi e Ha 2013).

Durante o procedimento de HDI, o processo difusivo ocasiona a eliminação de solutos de menor peso molecular, como o potássio, do meio intravascular. Porém à medida que a sessão dialítica ocorre, a transferência do potássio intracelular para o meio intravascular pode ocorrer de forma mais lenta e essa transferência lenta pode gerar quadros de hipocalemia transitória ao final da sessão dialítica (Cowgill 2011; Cowgill e Francey 2012).

O objetivo desse trabalho foi avaliar a suplementação de cloreto de potássio por via intravenosa durante a primeira sessão de terapia com hemodiálise intermitente dialítica com a finalidade de minimizar o risco do quadro de hipocalemia ao final da sessão dialítica.

## Metodologia

Foram selecionados para este estudo dez cães atendidos pelo Serviço de Nefrologia e Urologia Veterinária da Clínica Médica de Pequenos Animais, do hospital veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Unesp/Botucatu-SP. Os animais foram selecionados sem distinção de raça, peso, sexo e com peso que variou entre sete e 26 kg. Todos os animais foram diagnosticados com DRC conforme as diretrizes propostas pela *International Renal Interest Society* (International Renal Interest Society 2023), apresentando sinais clínicos compatíveis com crise urêmica e potássio limítrofe que foram submetidos a HDI com e sem *Bypass* aliada a suplementação de cloreto de potássio em fluidoterapia intravenosa com solução de Ringer com Lactato em acesso periférico.

Foram excluídos do estudo cães que apresentaram choque hipovolêmico, séptico ou cardiogênico, com sinais de insuficiência cardíaca, alterações pulmonares graves, severamente desidratados, apresentando pressão arterial sistêmica < 60 mmHg, hipotérmicos (<32°C), com estado mental severamente alterado, com risco hemorrágico, hematócrito inferior a 18% e aqueles que apresentaram potássio sérico acima de 6 mmol/L, em quadro de oligúria/anúria ou que foram submetidos previamente a sessões de HDI.

A terapia médica suporte foi instituída em todos os animais do estudo previamente e foi baseada em fluidoterapia intravenosa com solução de ringer com lactato baseada no grau de desidratação (DAVIS et al. 2013). O controle dos sinais gastroentéricos foi realizado com antieméticos como cloridrato de ondansetrona, 0,5 – 1 mg/kg IV, BID ou TID) e/ou Citrato de maropitant (1 mg/kg SC, SID); com inibidores da bomba de prótons como omeprazol (0,7-1 mg/kg/IV ou VO, SID) para controle de secreção de ácido gástrico. A terapia hormonal com eritropoietina recombinante humana (100 UI/kg SC, três vezes por semana) foi iniciada quando o hematócrito se apresentou inferior a 20%, sempre associado à suplementação de ferro injetável (100 mg por animal / cada 21 dias) e foi reduzido para duas vezes por semana após atingir o hematócrito desejado (30%) (Chew et al. 2011; Polzin 2013).

Bicarbonato de sódio foi utilizado para correção da acidose metabólica nos dias em que não era realizada a HDI e foi prescrito na dose de 8 a 12 mg/kg, BID ou TID, VO. A terapia anti-hipertensiva foi realizada com anlodipino (0,1 – 0,25 mg/kg VO, SID ou BID) e/ou benazepril (0,25 – 0,5 mg/kg VO, SID).

Hidróxido de alumínio (30 - 100 mg/kg por dia dividida na alimentação) foi prescrito para controle da hiperfosfatemia.

A HDI foi realizada no Centro de Diálise da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Unesp/Botucatu. Foi utilizada máquina de hemodiálise modelo 4008F com controle de ultrafiltração (Fresenius Medical Care®, Jagariúna, São Paulo, Brasil), acoplada a uma unidade de tratamento de água com osmose reversa (MCA.OR.PF.01, Palhoça, Santa Catarina, Brasil).

A solução dialisante foi composta pela mistura da solução de bicarbonato de sódio (Bibag, Fresenius Medical Care®, Jagariúna, São Paulo, Brasil) da solução de eletrólitos com glicose (CPHD 22G/34 com glicose) (Fresenius Medical Care®, Jagariúna, São Paulo, Brasil) juntamente a água purificada proveniente do sistema de osmose reversa.

Para estes estudo foram utilizados hemodialisadores capilares com membrana helixone® (Fresenius Medical Care®, Jagariúna, São Paulo, Brasil) para animais de até 10kg (0,2m<sup>2</sup> de área de superfície), hemodialisadores capilares com membrana de polissulfana (Fresenius Medical Care®, Jagariúna, São Paulo, Brasil), em animais de 10-25kg (0,8m<sup>2</sup> de área de superfície) e acima de 25kg (1,0m<sup>2</sup> de área de superfície). Todos os animais foram cateterizados na jugular direita ou esquerda com cateter de duplo lúmen (Joline GmbH & Co) conforme o tamanho do paciente (animais até 10 kg cateteres de 8Fr e acima de 10 kg cateteres de 12Fr) e técnica descrita por Bloom e Labato (2011).

A prescrição dialítica, incluindo tempo de sessão e fluxo de sangue (ml/min), foi realizada seguindo as recomendações descritas por Cowgill (2011).

A suplementação do potássio (Cloreto de potássio 19,1%, EQUIPLEX®) foi realizada junto a fluidoterapia intravenosa com solução de Ringer com Lactato, pelo acesso venoso periférico. A concentração da solução final foi de 20 mEq de potássio para cada um litro de solução de Ringer com Lactato (TELLO; PEREZ-FREYTES, 2017), na taxa de 5 ml/kg/h durante toda a sessão de hemodiálise sendo suspensa ao fim da sessão. Após a adição de potássio na bolsa de Ringer com Lactato, a mesma foi homogeneizada seguindo as recomendações de Davis et al. (2013).

Após o fim da sessão de HDI todos os animais permaneceram em atendimento clínico suporte e monitoração de parâmetros vitais e encaminhados para internação noturna.

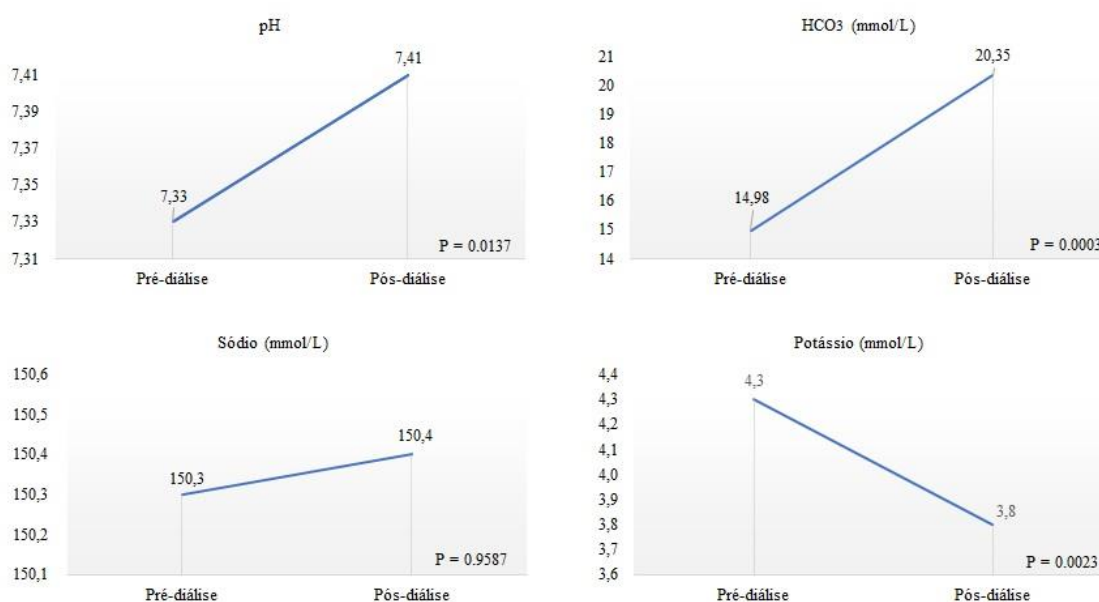
Foi coletado 1ml de sangue em seringa própria para hemogasometria por meio de venopunção de jugular externa em dois momentos; 30 minutos antes do início da HDI (Pré-diálise) e 10 minutos após o fim da sessão (Pós-diálise) para determinação de valores de pH, HCO<sub>3</sub> (mmol/L), K (mmol/L) e Na (mmol/L). O exame foi realizado em aparelho de hemogasometria de bancada.

Os pressupostos de normalidade e homocedasticidade foram avaliados empregando-se o teste de Shapiro -Wilk e Levene, respectivamente. A comparação entre os momentos (Pré x Pós), para a variáveis realizada empregando-se análise paramétrica (teste t pareado, teste t não pareado) e não pareado (Wilcoxon e Mann-Whitney) conforme o caso. Os resultados foram apresentados como média ± erro padrão da média e mediana (Q1 e Q3) quando as análises foram realizadas com testes paramétricos e não paramétricos, respectivamente. Diferenças significativas foram consideradas quando  $P < 0,05$ .

## Resultados

Um total de dez cães foram incluídos no estudo, sendo sete machos e três fêmeas, sendo 8 cães sem raça definida, um Chow-Chow, um Pastor Alemão e um Dachshund. O peso médio (kg) foi de  $18,1 \pm 5,3$  e idade média de  $6,4 \pm 2,9$  anos. Todos os animais incluídos no estudos apresentaram concentrações séricas de potássio entre 3,3 e 5,5 mmol/L no momento pré sessão dialítica.

Foi observado aumento dos valores de pH ( $p=0.0137$ ) e HCO<sub>3</sub> ( $p= 0.0003$ ) no momento pós-diálise em relação ao momento pré-diálise. O sódio não apresentou diferenças estatísticas significantes entre os momentos avaliados. Também foi observado redução nos valores de potássio sérico ( $p= 0.0023$ ) no momento pós-diálise em relação ao momento pré-diálise (Figura 1), tendo três animais apresentado quadro de hipocalemia com valor de potássio mínimo de 3,06 mEq/dL.



**Fig. 1** Valores de pH, HCO<sub>3</sub>, Sódio e Potássio dos animais submetidos a HDI com suplementação de cloreto de potássio por via intravenosa periférica nos momentos pré-diálise e pós-diálise.

## Discussão

Neste estudo evidenciou-se a ação benéfica da suplementação de potássio associada à HDI em cães com DRC, pois os valores de potássio sérico se mantiveram dentro da faixa de normalidade para a espécie (3,5 – 5,5 mEq/L) (Souza 2015), semelhante ao que é descrito por Dunaevich e colaboradores (2020) em cães com DRC em crise urêmica, ainda assim, a redução dos valores de potássio pode ter ocorrido pela remoção do potássio intravascular pela HDI, elucidando a redução dos valores no pós-diálise (Cowgill 2011), dessa maneira mesmo que tenha sido realizada a suplementação com cloreto de potássio pela fluidoterapia paralelamente, considera-se que sem a suplementação, quadros de hipocalcemia poderiam ocorrer.

Além da redução pela HDI o potássio pode sofrer redução durante a suplementação de bicarbonato de sódio proveniente do dialisato, uma vez que o bicarbonato de sódio atua no meio intracelular à medida que influi para dentro da célula promove a transferência intracelular de potássio, levando a diminuição dos valores de potássio sérico (DiBartola 2001), assim a redução no pós-diálise também pode ser associada a correção da acidose metabólica.

Horas após a sessão, o organismo tende a se reequilibrar podendo levar a transferência tardia de potássio do meio intracelular para o intravascular acarretando uma hipercalemia rebote (Cowgill 2011), em virtude desse reequilíbrio a monitoração do potássio sérico horas após o fim da sessão para distinguir hipocalcemia persistente de hipocalcemia transitória ou mesmo identificar quadros de hipercalemia rebote é benéfica e pode ser o foco de futuras discussões.

A acidose metabólica é caracterizada pela diminuição dos valores de pH, redução plasmática de bicarbonato de sódio e aumento de íons H<sup>+</sup> (DiBartola 2012), sendo comum em animais com DRC (Kogika e De Moraes 2017). Semelhante ao que foi observado por Dunaevich et al. (2020) os valores de pH sanguíneo e HCO<sub>3</sub> menores em paciente com DRC em processo de agudização, corrobora com os achados desse estudo no momento pré-diálise, e a correção da acidose metabólica no momento pós-diálise está relacionada ao reequilíbrio eletrolítico, ocasionado pelo fornecimento de bicarbonato de sódio através do dialisato (Cowgill 2011; Geraldes et al. 2020).

Por fim, a suplementação de potássio durante a sessão de HDI, se realizada de forma adequada é apropriada para prevenir quadro de hipocalcemia pós-diálise e não promove problemas ao paciente.

Recomenda-se a avaliação hemogasométrica por até 24 horas após o fim da terapia dialítica para avaliação de condutas clínicas adicionais s necessário. Como não foi possível avaliar a flutuação dos valores de potássio horas após a sessão dialítica, fazem-se necessário mais estudos nessa área para maiores recomendações.

#### **Declaração de conflito de interesse**

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

#### **Referencias**

Bloom CA, Labato MA (2011) Intermittent Hemodialysis for Small Animals. *Vet Clin North Am Small Anim.* 41(1):115–133. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.11.001>

Chew DJ, Dibartola SP, Schenck PA (2011) Chronic renal failure. In: Chew DJ, Dibartola SP, Schenck PA (Ed) *Canine and feline nephrology and urology*, 2ª ed, Elsevier/Saunders, St. Louis, pp 526

Choi HY, Ha SK (2013) Potassium balances in maintenance hemodialysis. *Electrolyte and Blood Pressure*, 11(1): 9–16. <https://doi.org/10.5049/EBP.2013.11.1.9>

Cowgill LD (2011) Urea Kinetics and Intermittent Dialysis Prescription in Small Animals. *Vet Clin North Am Small Anim.* 41(1):193–225. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.12.002>

Cowgill LD, Francey T (2012) Hemodialysis and Extracorporeal Blood Purification. In: Dibartola SP (Ed) *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*, 4ª ed, Elsevier Inc, St. Louis pp 680-713

Davis H, Jensen T, Johnson A, Knowles P, Meyer R, Rucinsky R, Shafford H (2013) AAHA/AAFP fluid therapy guidelines for dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc.* 49(3): 149–159. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5868>

Dibartola SP (2001) Management of hypokalaemia and hyperkalaemia. *J. Feline Med. Surg.* 3: 181–183. <https://doi.org/10.1053/jfms.2001.0147>

Dibartola SP (2012) Metabolic Acid-Base Disorders. In: Dibartola SP (Ed) *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*, 4ª ed, Elsevier Inc, St. Louis pp 253-286

Dufayet C, Cowgill LD (2021) Reevaluation of Prescription Strategies for Intermittent and Prolonged Renal Replacement Therapies. *Advances in Small Animal Care.* 2: 117–129. <https://doi.org/10.1016/j.yasa.2021.07.001>

Dunaevich A, Chen H, Musseri d, Kuzi S, Mazaki-Tovi M, Aroch I, Segev G (2020) Acute on chronic kidney disease in dogs: Etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and survival. *J Vet Intern Med.* 34(6): 2507–2515. <https://doi.org/10.1111/jvim.15931>

Eatroff AE (2020) The Role of Dialysis. In: Bruyett D (Ed.) *Clinical Small Animal Internal Medicine*, 1ª ed, Wiley Blackwell, Nova Jersey, pp 1175–1180

Geraldes SS, Le Sueur ANV, Sant'Ana PB, de Azevedo MGP, Takahira RK, Melchert A, Lourenço MLG, Mamprim MJ, Guimarães-Okamoto PTC (2019) The Effect of Intermittent Hemodialysis on the Hematological and Serum Biochemistry Profile in Dogs With Chronic Kidney Disease. *Topics in Companion An Med.* 38(18): 1-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcam.2019.100389>

Kogika MM, De Moraes HÁ (2017) A Quick Reference on Hypokalemia. *Vet Clin Small Anim.* 47(2): 229–234. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.10.010>

Ohnishi T, Kimachi M, Fukuma S, Akizawa T, Fukuhara S (2019) Postdialysis hypokalemia and all-cause mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 14(6): 873–881, <https://doi.org/10.2215/CJN.07950718>.

Pino CJ, Humes HD (2019) Extracorporeal Renal Replacement. In: Atala A et al. (Eds). *Principles of Regenerative Medicine.* 3 ed. London: Elsevier Inc. p. 1149–1163.

Polzin DJ (2013) Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. *J Vet Emerg Crit Care.* 23(2): 205–215. <https://doi.org/10.1111/vec.12034>

Souza SS (2015) Fundamentos dos desequilíbrios eletrolíticos e acidobásicos. In: Jericó MM, Andrade Neto JP, Kogika MM (Ed) *Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos*, 1ª ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, pp 928–934

### **Afirmações e Declarações**

Os autores agradecem à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) - Código de Financiamento 001 pela bolsa de estudos.

Os autores não têm interesses financeiros ou não financeiros relevantes para divulgar.

Os autores contribuíram para a concepção e desenho do estudo foram Maria Gabriela Picelli de Azevedo e Priscylla Tatiana Chalfun Guimarães-Okamoto. A preparação do material, a coleta e a análise dos dados foram realizadas por Maria Gabriela Picelli de Azevedo, Suellen Rodrigues Maia, Reiner Silveira de Moraes, Silvano Salgueiro Geraldês, Henry David Mogollón García, Regina Kiomi Takahira, Adriano Sakai Okamoto, Raphael Lucio Andreatti Filho e Alessandra Melchert. A primeira versão do manuscrito foi escrita por Maria Gabriela Picelli de Azevedo e Priscylla Tatiana Chalfun Guimarães-Okamoto e todos os autores comentaram as versões anteriores do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

Os conjuntos de dados gerados durante e/ou analisados durante o estudo atual estão disponíveis com o autor correspondente mediante solicitação razoável.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da UNESP sobre o protocolo número 0084/2021.

## **CAPÍTULO IV**

#### 4 DISCUSSÃO GERAL

Dufayet e Cowgill (2021) descreveram que o *Bypass* tem o intuito de oferecer a terapia dialítica com segurança para animais menores. A adaptação deste modelo de *Bypass* surgiu pela falta de padronização para dialisadores Fresenius F4 (Fresenius Medical Care®).

Durante o *Bypass* ocorre a alternância de momentos de troca efetivas entre o sangue e o dialisato com momentos em que não ocorram tais trocas, permitindo que animais menores possam ser dialisados com maior segurança (COWGILL, 2011; DUFAYET E COWGILL, 2021). Porém contrário ao que é descrito por Cowgill (2011), fluxo de sangue no grupo submetido ao *Bypass* foi semelhante ao fluxo do grupo sem *Bypass* apesar da diferença de peso apresentada entre eles.

A SDD pode ocorrer durante ou mesmo após a sessão de diálise e é caracterizada por quadros de edema cerebral e manifestações neurológicas resultante da redução abrupta de sódio, ureia e bicarbonato (COWGILL; FRANCEY, 2012; MISTRY, 2019). Diante disso, em animais severamente urêmicos a prescrição dialítica deve ser realizada de maneira que a remoção das toxinas seja realizada de forma gradual (BLOOM; LABATO, 2011).

Quando analisado a manutenção dos parâmetros clínicos e laboratoriais juntamente com a ausência de sinais clínicos neurológicos relacionados a SDD, nota-se que a hemodiálise intermitente com *Bypass*, foi eficaz e não gerou danos orgânicos aos animais.

A melhor forma de se avaliar a eficácia de uma sessão dialítica é mediante do URR final (COWGILL 2022). Em nosso estudo foi demonstrado que ambos os grupos apresentam uma paridade nos valores do URR final, comprovando que o os momento de *Bypass* controlaram de forma adequada as trocas entre o sangue e o dialisato minimizando assim os riscos de desenvolvimento da SDD.

O potássio sérico permaneceu dentro da faixa de normalidade para a espécie (SOUZA, 2015) apesar disso, a suplementação de potássio foi realizada em alguns casos com intuito de prevenir possíveis quadros de hipocalemia após a sessão, visto que durante o processo difusivo, íons de potássio tender e ser retirados do sangue para o dialisato (BLOOM; LABATO, 2011).

Apesar da suplementação com cloreto de potássio por via intravenosa, os valores finais do potássio sérico foram menores em relação aos iniciais, corroborando ao que é descrito por Cowgill (2011) onde a redução do potássio pela diálise é esperada, entretanto, apesar dessa redução não se observou quadros de hipocalemia (valores de potássio sérico inferior a 3,5 mEq/L) (SOUZA 2015), assim sendo, acredita-se que sem a suplementação de cloreto de potássio paralela a terapia dialítica, quadros de hipocalemia poderia ter ocorrido.

Concomitante a remoção pela diálise, a redução do potássio sérico pode ser associada a correção da acidose metabólica, tendo em vista que o uso de bicarbonato de sódio promove a transferência intracelular de potássio com consequente redução de valores séricos (DIBARTOLA, 2001).

O risco de uma redução acentuada da função renal ocorre em cães assim como em gatos e humanos. Além do mais, a agudização da DRC normalmente requer acompanhamento veterinário intensivo com ferramentas que possam

garantir melhor prognóstico tanto a curto quanto a longo prazo (COWGILL; FRANCEY, 2012; DUNAEVICH et al., 2020). Quando a terapia médica não é capaz de corrigir as alterações decorrentes da queda acentuada da função renal de maneira eficaz, a terapia de substituição renal se torna uma ferramenta indispensável no tratamento médico (COWGILL, 2011).

A anemia é uma alteração laboratorial comumente encontrada em cães com DRC em processo de agudização (BARTGES, 2012; DUNAEVICH et al., 2020). Acredita-se que a redução dos valores de hemácias, hemoglobina e hematócrito seja relacionada a anemia não regenerativa observada em cães com DRC (BORIN-CRIVELLENTI et al., 2014), à diminuição da vida útil dos eritrócitos em decorrência da uremia (HAMZA; METZINGER; MEUTH, 2020) e à perda sanguínea pelo trato gastrointestinal (POLZIN, 2011).

Além disso, já é estabelecido que a perda sanguínea para o circuito extracorpóreo e o uso de heparina sódica como anticoagulante, mesmo em doses corretas, são fatores que agravam o quadro anêmico (BLOOM; LABATO, 2011; GERALDES et al., 2020). A trombocitopenia pós dialítica observada está relacionada a destruição mecânica pelo circuito extracorpóreo ou pelo uso da heparina sódica (GERALDES et al., 2020; ROSS, 2011b)

A redução do valor da proteína total plasmática no momento pós a sessão dialítica pode ocorrer em decorrência da infusão de *flushs* de solução fisiológica diretamente no circuito extracorpóreo ou mesmo pela infusão de fluidoterapia intravenosa pelo acesso periférico, sendo uma alteração já observada em estudos anteriores (GERALDES et al., 2020).

No leucograma, a diferença observada nos valores de monócitos entre os grupos não demonstra relevância clínica e foram associados à variação normal para a espécie, já que estes valores se encontraram dentro da faixa de normalidade nos momentos avaliados (WEISER, 2012).

A azotemia e a hiperfosfatemia observadas neste estudo já foram descritas anteriormente nesses animais (BLOOM; LABATO, 2011; DUNAEVICH et al., 2020) e a redução desses compostos pela terapia dialítica já está bem estabelecida na literatura (COWGILL, 2011; GERALDES et al., 2020; LE SUEUR et al., 2019; PICELLI DE AZEVEDO et al., 2022).

Normalmente animais com DRC em crise urêmica apresentam quadro de acidose metabólica (DUNAEVICH et al., 2020; KOGIKA; DE MORAIS, 2017) e a correção desse quadro em animais submetidos a terapias dialíticas ocorre em decorrência do fornecimento de bicarbonato de sódio pelo dialisato (COWGILL, 2011; GERALDES et al., 2020).

## 5 CONCLUSÃO GERAL

O resultado deste estudo fornece evidências de que a hemodiálise intermitente em modo *Bypass* é segura e igualmente eficiente no tratamento de animais com doença renal crônica em crise urêmica para a correção de distúrbios metabólicos em animais com menor peso corporal e na minimização de complicações como a SDD.

A suplementação de potássio durante as sessões de hemodiálise intermitente em cães é benéfica e não acarreta complicações se realizada de forma correta. Recomenda-se que a avaliação com hemogasometria venosa seja realizado por um período de 24 horas após o término da sessão para avaliar a necessidade de correções eletrolíticas.

Novos estudos na área são indicados para avaliar a oscilação do potássio nas horas que sucedem a sessão dialítica.

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACIERNO, M. J.; BROWN, S.; COLEMAN, A. E.; JEPSON, R. E.; PAPICH, M.; STEPIEN, R. L.; SYME H. M.; ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine.*, v.32, n.6, p.1803–1822, 2018.

AHMAD, S., AHMAD, S., MISRA, M.; HOENICH, N., DAUGIRDAS J. T. Aparelho de Hemodiálise. In: DAUGIRDAS, J. T.; BLAKE, P. G. *Manual de Diálise*. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. Cap. 4, p. 54–57.

BARTGES, J. W. Chronic Kidney Disease in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*. v. 42, n. 4, p. 669–692, 2012.

BLOOM, C. A.; LABATO, M. A. Intermittent Hemodialysis for Small Animals. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*. v. 41, n. 1, p. 115–133, 2011.

BORIN-CRIVELLENTI, S.; CRIVELLENTI, L. Z.; CARVALHO, M. B.; SANTANA, A. E. Bone marrow cytological evaluation in dogs with chronic kidney disease. *Arquiva Brasileiro Medicina Veterinaria Zootecnia*. v. 66, n. 6, p. 1751–1756, 2014.

BRAGATO, N.; BORGES, N. C.; FIORAVANTI, M. C. S. B-mode and Doppler ultrasound of chronic kidney disease in dogs and cats. *Veterinary Research Communications*. v. 41, n. 4, p. 307–315, 2017.

CHALHOUB, S.; LANGSTON, C. E.; POEPEL, K. Vascular Access for Extracorporeal Renal Replacement Therapy in Veterinary Patients. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. v. 41, n. 1, p. 147–161, 2011.

CORTADELLAS, O.; TALAVERA, J.; FERNÁNDEZ DEL PALACIO, M. J. Evaluation of the Effects of a Therapeutic Renal Diet to Control Proteinuria in

Proteinuric Non-Azotemic Dogs Treated with Benazepril. *J Vet Intern Med.* v. 28, p. 30–37, 2014.

COWGILL, L. D. Urea Kinetics and Intermittent Dialysis Prescription in Small Animals. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, v. 41, n. 1, p. 193–225, 2011.

COWGILL, L. D.; POLZIN, D.J.; ELLIOTT, J.; NABITY, M.B.; SEGEV, G.; GRAUER, G.F.; BROWN, S.; LANGSTON, C.; VAN DONGEN, A.M. Is Progressive Chronic Kidney Disease a Slow Acute Kidney Injury? *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice.* v. 46, n. 6, p. 995–1013, 2016.

COWGILL, L. D.; FRANCEY, T. Hemodialysis and Extracorporeal Blood Purification. In: DIBARTOLA, S. P. *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice.* 4. ed. Filadélfia: Elsevier Inc., 2012. Cap. 29. p. 680-713

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

COWGILL, L. D.; LANGSTON, C. E. Role of hemodialysis in the management of dogs and cats with renal failure. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice.* v. 26, n. 6, p. 1347–1378, 1996.

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

DIBARTOLA, S. P. Management of hypokalaemia and hyperkalaemia. *Journal of Feline Medicine and Surgery.* v. 3, n. 4, p. 181–183, 2001.

DUFAYET, C.; COWGILL, L. D. Reevaluation of Prescription Strategies for

Intermittent and Prolonged Renal Replacement Therapies. *Advances in Small Animal Care*. v. 2, p. 117–129, 2021.

DUNAEVICH, A.; CHEN, H.; MUSSERI, D.; KUZU, S.; MAZAKI-TOVI, M.; AROCH, I.; SEGEV, G. Acute on chronic kidney disease in dogs: Etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and survival. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. v. 34, n. 6, p. 2507–2515, 2020.

EATROFF, A. E. Management of Chronic Kidney Disease. In: BRUYETT, D. *Clinical Small Animal Internal Medicine*. 1. ed. Nova Jersey: Wiley Blackwell, 2020. v. 2, p. 1175–1180.

FIOCCHI, E. H.; COWGILL, L. D.; BROWN, D. C.; MARKOVICH, J. E.; TUCKER, S.; LABATO, M. A.; CALLAN, M. B. The Use of Darbepoetin to Stimulate Erythropoiesis in the Treatment of Anemia of Chronic Kidney Disease in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. v. 31, n. 2, p. 476–485, 2017.

FISCHER, J. R.; PANTALEO, V.; FRANCEY, T.; COWGILL, L. D. Veterinary hemodialysis: Advances in management and technology. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, v. 34, n. 4, p. 935–967, 2004.

GERALDES, S. S.; LE SUEUR, A. N. V.; SANT'ANA, P. B.; DE AZEVEDO, M. G. P.; TAKAHIRA, R. K.; MELCHERT, A.; LOURENÇO, M. L. G.; MAMPRIM, M. J.; GUIMARÃES-OKAMOTO, P. T. C. The Effect of Intermittent Hemodialysis on the Hematological and Serum Biochemistry Profile in Dogs With Chronic Kidney Disease. *Topics in Companion Animal Medicine*. v. 38, n. 18, 2020.

HAMZA, E.; METZINGER, L.; MEUTH, V. M.-L. Uremic Toxins Affect Erythropoiesis during the Course of Chronic Kidney Disease : A Review. *Cells*. v. 9, p. 1–18, 2020.

INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY. IRIS Staging of CKD ( modified

2023). p. 1–5, 2023a.

INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY. Treatment Recommendations for CKD in Dogs (2023). p. 1–16, 2023b.

KOGIKA, M. M.; DE MORAIS, H. A. A Quick Reference on Hypokalemia. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. v. 47, n. 2, p. 229–234, 2017.

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

LANGSTON, C. Managing Fluid and Electrolyte Disorders in Renal Failure. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*. v. 38, n. 3, p. 677–697, 2008.

LANGSTON, C. Hemodialysis. In: JOE BARTGES; DAVID J. POLZIN. *Nephrology and Urology of Small Animals*. Iowa: John Wiley & Sons Ltd, 2011. p. 255–285.

LANGSTON, C. Managing Fluid and Electrolyte Disorders in Renal Failure. In: DIBARTOLA, S. P. Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice. 4. ed. Filadélfia: Elsevier Inc., 2012. p. 544-556

LANGSTON, C. Managing Fluid and Electrolyte Disorders in Kidney Disease. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. v. 47, n. 2, p. 471–490, 2017.

LE SUEUR, A. N. V.; GERALDES, S. S.; MELCHERT, A.; TAKAHIRA, R. K.; COYNE, M.; MURPHY, R.; SZLOSEK, D.; GUIMARÃES-OKAMOTO, P. T. C. Symmetric dimethylarginine concentrations in dogs with International Renal Interest Society stage 4 chronic kidney disease undergoing intermittent hemodialysis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. v. 33, n. 6, p. 2635–2643,

2019.

LUNN, K. F. The Kidney in Critically Ill Small Animals. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*. v. 41, n. 4, p. 727–744, 2011.

MISTRY, K. Dialysis disequilibrium syndrome prevention and management. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. v. 12, p. 69–77, 2019.

PICELLI DE AZEVEDO, M. G.; GERALDES, S. S.; SANT'ANNA, P. B.; BATISTA, B. P.; MAIA, S. R.; DE MORAES, R. S.; SCHMIDTID, E. M. S.; DE SOUZA, F. F.; MELCHERT, A.; FERREIRA, J. C. P.; DADALTO, C. R.; GARCÍA, H. D. M.; GUIMARÃES-OKAMOTO, P. T. C. C-reactive protein concentrations are higher in dogs with stage IV chronic kidney disease treated with intermittent hemodialysis. *PloS one*. v. 17, n. 9, p. 1–13, 2022.

POEPEL, K.; LANGSTON, C. E.; CHALHOUB, S. Equipment Commonly Used in Veterinary Renal Replacement Therapy. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*. v. 41, n. 1, p. 177–191, 2011.

POLZIN, D. J. Chronic Kidney Disease in Small Animals. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*. v. 41, n. 1, 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.

POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A. Conservative medical management of chronic renal failure. In: OSBORNE, C. A.; FINCO, D. R. *Canine and feline nephrology and urology*. Filadélfia: Williams & Wilkins, 1995. p. 508–538.

QUIMBY, J. Management of chronic kidney disease. In: BRUYETTE, D. ***Clinical Small Animal Internal Medicine***. First Edit ed. Nova Iorque: John Wiley & Sons,

Inc, 2020. v. 2p. 1165–1173.

QUIMBY, J. M. Update on Medical Management of Clinical Manifestations of Chronic Kidney Disease. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. v. 46, n. 6, p. 1163–1181, 2016.

ROSS, S. Anticoagulation in Intermittent Hemodialysis: Pathways, Protocols, and Pitfalls. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. v. 41, n. 1, p. 163–175, 2011b.

ROURA, X. *IRIS Kidney - Education - Risk Factors*. 2019. Disponível em: <[http://www.iris-kidney.com/education/risk\\_factors.html](http://www.iris-kidney.com/education/risk_factors.html)>. Acesso em: 19 nov. 2020.

SOUZA, S. S. Fundamentos dos desequilíbrios eletrolíticos e acidobásicos. In: *Tratado de Medicina Interna de Caes e Gatos*. 1. ed. Rio de Janeiro: GUANABARA KOOGAN LTDA, 2015. p. 928–934.

VADEN, S. L.; ELLIOTT, J. Management of Proteinuria in Dogs and Cats with Chronic Kidney Disease. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. v. 46, n. 6, p. 1115–1130, 2016.

WEISER, G. Introdução aos leucócitos e ao leucograma. In: THRALL, M. A.; GLADE, W.; ALLISON, R. W.; CAMPBELL, T. W. *Hematologia e bioquímica clínica veterinária*. 2 ed ed. São Paulo: EDITORA ROCA LTDA, 2012. p. 256–266.

WOOLEY, J. A.; BTAICHE, I. F.; GOOD, K. L. Metabolic and nutritional aspects of acute renal failure in critically ill patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutrition in Clinical Practice*. v. 20, n. 2, p. 176–191, 2005.