

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

**AVALIAÇÃO DE SESSÕES DE
HEMODIÁLISE EM CÃES PORTADORES DE
INJÚRIA RENAL AGUDA ASSOCIADA À
INFECÇÕES.**

SABRINA DE ALMEIDA MOREIRA

Botucatu – SP

2013

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

**AVALIAÇÃO DE SESSÕES DE
HEMODIÁLISE EM CÃES PORTADORES DE
INJÚRIA RENAL AGUDA ASSOCIADA À
INFECÇÕES.**

SABRINA DE ALMEIDA MOREIRA

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

Orientador: Prof.Adj. Antonio Carlos
Paes

Co-Orientador: Prof. Adj. Pasqual
Barretti

Co-orientador: Prof.Ass. Dr. Priscylla
Tatiana C. Guimarães

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

Moreira, Sabrina de Almeida.

Avaliação de sessões de hemodiálise em cães portadores de injúria renal aguda associada à infecções / Sabrina de Almeida Moreira. - Botucatu, 2013

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Orientador: Antonio Carlos Paes

Coorientador: Pasqual Barretti

Coorientador: Priscylla Tatiana C. Guimarães Okamoto

Capes: 50502034

1. Cão - Doenças. 2. Rins - Doenças. 3. Hemodiálise. 4. Insuficiência renal aguda - Complicações e sequelas.

Palavras-chave: Cão; Hemodiálise; Injúria renal aguda.

Nome do autor: Sabrina de Almeida Moreira

**Título: AVALIAÇÃO DE SESSÕES DE HEMODIÁLISE EM CÃES
PORTADORES DE INJÚRIA RENAL AGUDA ASSOCIADA À INFECÇÕES.**

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Adj. Antonio Carlos Paes

Presidente e Orientador

Departamento de Higiene Veterinária e Saúde Pública Animal.

UNESP – FMVZ – Botucatu

Prof. Ass. Dr. Alessandra Melchert

Membro

Departamento de Clínica Veterinária

UNESP – FMVZ – Botucatu

Prof. Ass. Dr. Júlio César Cambraia Veado

Membro

Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária

Faculdade de Veterinária – UFMG – Belo Horizonte

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Maria Aparecida e José Carlos, que me ensinaram os mais valiosos ensinamentos na vida, de como ser uma boa pessoa, de acreditar na minha capacidade e der fé sempre. Meu amor por vocês não pode ser escrito com palavras.

Ao meu marido Emerson Legatti, por todo amor dedicado, pela paciência, tolerância e pelo companheirismo nas trajetórias difíceis. Amo você.

Aos meus filhos de quatro patas, Loís, Dimi e Clark, pelo amor mais puro que tornam minha vida mais feliz e completa.

À Deus e aos amigos que não posso ver mas que me protegem e me encaminham sempre na direção certa.

Agradecimentos

À Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu, Reitoria da UNESP e do diretor da FMVZ, Prof. Luiz Carlos Vulcano, que juntos forneceram apoio financeiro para a estruturação física e aquisição de equipamentos que viabilizaram este estudo.

À Faculdade de Medicina e ao Serviço de Diálise do Hospital das Clínicas de Botucatu que generosamente doaram duas máquinas de hemodiálise à FMVZ para a realização deste estudo.

Ao meu orientador Prof. Dr. Antonio Carlos Paes, por ser meu alicerce dentro desta Universidade, pela amizade, pelo apoio incondicional às minhas idéias, que possibilitou a realização de um sonho e pelos mais valiosos ensinamentos, meu eterno reconhecimento, amizade e respeito.

Ao meu co-orientador, Prof. Dr. Pasqual Barretti, por todo meu aprendizado em nefrologia, paciência, dedicação e incentivo para o meu crescimento, apoio nos momentos críticos e difíceis da minha caminhada e por ter acreditado na minha capacidade. Serei eternamente grata.

À Profa. Dra. Jaqueline Caramori por ter me acolhido de braços abertos, pelo apoio e ensinamentos.

Ao Prof. Dr. Luis Cuadrado Martin e Prof. André Luis Balbi pelos ensinamentos e pelo apoio.

Ao departamento de Higiene Veterinária e Saúde Pública que me acolheu tão bem, a todos os professores em especial a Profa. titular Jane Megid pelos ensinamentos e conselhos.

Aos residentes e funcionários do MI, que durante esse tempo de caminhada me ajudaram na realização deste trabalho, em especial a Karen Caffaro que além de ser meu braço direito sempre foi uma amiga muito querida.

À chefe do serviço de diálise do HC de Botucatu, Edwa Bucuvic, pelo acolhimento, apoio e incentivo. E à amiga Edwa Bucuvic, presente valioso que veio junto com o mestrado.

À equipe de enfermagem da hemodiálise do HC de Botucatu, da qual tenho o orgulho de ter participado como técnica de enfermagem, como aluna da graduação e posteriormente do mestrado. Muito obrigada a todos os enfermeiros, técnicos de enfermagem e residentes, pelo carinho e apoio. Obrigada pela amizade, Ana Hilda, Jane, Marcela, Lau, Simone, Dani e tantos outros.

Ao meu amigo querido e socorrista nos momentos de máquina quebrada, Vinícius. Sem você com certeza esse trabalho não teria se concretizado.

À minha amiga Maira, pelos muitos papos, risos e taças de vinho que me propiciaram ser uma pessoa mentalmente saudável e mais feliz. Já estou sentindo sua falta.

À todos meus amigos queridos que alegam meu dia a dia.

Aos animais participantes deste estudo, que me ajudaram no aprendizado e a ser uma médica veterinária melhor.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características iniciais dos animais estudados.....	46
Tabela 2 – Média da taxa de redução (RR), desvio padrão e intervalo de valores dos solutos ureia, potássio, sódio, fósforo, cálcio e bicarbonato séricos obtidos durante as sessões de HD.....	48
Tabela 3 - Médias e desvios-padrão dos parâmetros bioquímicos séricos creatinina (mg/dL), cálcio (mg/dL), sódio (mEq/L) e bicarbonato (mmol/L) nos momentos pré e pós HD.....	48
Tabela 4 – Medianas, intervalos interquartílicos e valores de p para os parâmetros bioquímicos séricos ureia (mg/dL), fósforo (mg/dL) e potássio (mEq/L) e pH nos momentos pré e pós HD.....	48
Tabela 5 – Médias, desvios-padrão e valores de p da contagem total de plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$) nos momentos pré e pós HD.....	49
Tabela 6 – Medianas, intervalos interquartílicos e valores de p da contagem total de leucócitos ($\text{cél}/\text{mm}^3$) e hemoglobina (g/ dL) nos momentos pré e pós HD.....	50

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -Sistema de estadiamento proposto para IRA em cães e gatos.....	27
Figura 2 – Determinação da URR total e horária baseada no grau de uremia e número de sessões de HD.....	36
Figura 3 – Determinação do volume de sangue por quilo de peso corpóreo que deverá ser processado durante a sessão de HD a partir da URR desejada.....	37
Figura 4 - Cateter venoso de duplo lúmen para HD estabelecido por punção percutânea em jugular direita do cão.....	43
Figuras 5, 6, 7. - Cães durante a realização da sessão de HD.....	63

SUMÁRIO

RESUMO.....	3
ABSTRACT.....	4
1. INTRODUÇÃO.....	5
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	8
Injúria Renal Aguda (IRA).....	8
Etiologia.....	8
Fisiopatologia da IRA.....	14
Diagnóstico.....	16
Terapêutica.....	20
1. Débito urinário e equilíbrio eletrolítico.....	20
2. Alterações hemodinâmicas, ácido-base e eletrolíticas.....	23
3. Suporte nutricional.....	25
4. Terapia de substituição renal (TSR).....	26
5. Hemodiálise.....	28
5.1. Cateter venoso central.....	29
5.2. Dialisador.....	31
5.3. Qualidade da água.....	33
5.4. Solução dialisante.....	33
5.5. Prescrição de HD.....	34
5.6. Intercorrências intradialíticas.....	38
Prognóstico.....	39
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	41
Animais.....	41
Local do experimento.....	41
Delineamento.....	41
Tratamento hemodialítico.....	42
Seguimento clínico e laboratorial.....	44

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	45
5. RESULTADOS.....	46
Características iniciais dos animais.....	46
Avaliação da eficiência da HD.....	46
Avaliação hematológica.....	49
Intercorrências intradialíticas.....	50
6.DISSCUSSÃO.....	50
7.CONCLUSÃO.....	53
8. BIBLIOGRAFIA.....	54
9. TRABALHO CIENTÍFICO.....	
10. ANEXO 1.....	82
11. ANEXO 2.....	83
12. ANEXO 3.....	85

MOREIRA, S.A. **Avaliação de sessões de hemodiálise em cães portadores de injúria renal aguda associada à infecções.** Botucatu, 2013; 85 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

RESUMO

Com o objetivo de avaliar a eficiência e segurança da hemodiálise (HD) em cães portadores de injúria renal aguda (IRA) associada à infecção, foram avaliadas 29 sessões de hemodiálise (HD) realizadas em cães atendidos no ambulatório de enfermidades infecciosas. No atendimento primário os animais possuíam uréia sérica acima de 100mg/dL, creatinina sérica acima de 5mg/dL e sintomas de IRA. Esses animais receberam reposição de volume com fluidoterapia até a normovolemia em seis horas. Após 24 horas, a HD diária foi indicada para os animais que apresentaram aumento da creatinina sérica. O tratamento foi suspenso quando o valor sérico da creatinina no momento pós-diálise e pré-diálise do dia subsequente permaneceram estáveis ou quando o animal apresentou instabilidade hemodinâmica. Foi realizada avaliação laboratorial diária, (creatinina, ureia, potássio, sódio, fósforo, cálcio, bicarbonato e pH séricos, pré e pós-diálise). Os resultados mostraram diminuição das concentrações séricas de creatinina, ureia, sódio, fósforo e potássio em todas as sessões de HD, aumento nos valores de pH e bicarbonato séricos e não foram observados diferenças significativas nos valores de cálcio sérico. A taxa de redução de ureia (URR) obtida nas sessões de hemodiálise variou de 0,13 a 0,54. Os valores de hemoglobina e contagem de plaquetas diminuíram em todas as sessões de HD. As diferenças nos valores de leucócitos pré e pós HD não mostraram diferença estatística. Complicações intradialíticas foram hipotensão (17,24%), alterações neurológicas com vocalização e agitação (3,44%), vômito (13,79%) e queda da SpO₂(24,14%). A mortalidade observada no decorrer do tratamento ocorreram por complicações respiratórias e sepse. Não foi observada mortalidade intradialítica. Em conclusão a HD mostrou-se eficaz em promover o controle metabólico nesses pacientes com poucas complicações clínicas intradialíticas, o que a torna um método seguro em pacientes gravemente enfermos.

Palavras – Chave: Injúria renal aguda, hemodiálise, cães.

MOREIRA, S.A. **Evaluation of hemodialysis sessions in dogs with acute kidney injury associated the infections.** Botucatu, 2013; 85 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

ABSTRACT

With the objective of assessing the efficiency and safety of hemodialysis (HD) in dogs with acute renal injury (ARI) associated with the infection, were studied 29 hemodialysis performed in dogs treated in outpatient clinic of infectious diseases. At initial evaluation the animals had serum urea above 100mg/dL, serum creatinine greater than 5 mg/dL and symptoms of IRA. The animals received volume replacement with fluid until the normovolemia in six hours. After 24 hours, daily hemodialysis (HD) was indicated to animals that showed increase of serum creatinine. HD treatment was discontinued when the value of post dialysis serum creatinine and the next pre dialysis measurement remained stable or when the animal presented hemodynamic instability. The animals were monitored daily by laboratory examination (pre and post dialysis serum creatinine, urea, sodium, potassium, phosphorus, calcium, bicarbonate and pH). The results showed decrease of serum creatinine, urea, sodium, fosphorus and potassium in all the HD sessions; increase of pH values and no significant differences in the values of serum calcium. The urea reduction tae (URR) ranged from 0.13 to 0.54. The values of hemoglobin levels and the platelet count decreased in all sessions of HD. The values of leukocytes before and after HD showed no statistical difference. Intradialytic complications were hypotension (17.24 %), neurological changes with vocalization and agitation (3.44 %), vomiting (13.79 %) and decrease in SpO₂ (24.14 %). Mortality was not experienced during HD session. The mortality observed was due to respiratory complications and sepsis. In conclusion, HD was effective in promoting metabolic control in patients with few clinical intradialytic complications which makes it a safe method in severely ill patients.

Key – Words: Acute renal injury, hemodialysis, dogs.

1. INTRODUÇÃO

Injúria renal aguda (IRA) ou insuficiência renal aguda, como é mais conhecida, é uma síndrome caracterizada pelo declínio abrupto da função renal que resulta na incapacidade parcial ou total dos rins de excretar resíduos metabólicos e controlar o equilíbrio eletrolítico e ácido básico. (GRANT & FORRESTER, 2008).

Ross (2011) descreveu a IRA em quatro fases. A primeira fase, ou de iniciação, ocorre durante e imediatamente após o insulto para os rins, quando os danos patológicos renais são iniciados. A segunda é chamada de extensão, durante a qual a isquemia, hipóxia, inflamação e lesão celular contínua, levam à apoptose celular, necrose ou ambas. As alterações clínicas e laboratoriais podem não ser evidentes. A terceira ou fase de manutenção, é caracterizada por uremia, azotemia, ou ambas e pode durar de dias a semanas. Oligúria (<0,5 mL de urina por kg de peso corporal por hora) ou anúria (ausência de produção de urina) pode ocorrer durante esta fase, embora a produção de urina seja altamente variável. A quarta é a de recuperação, durante a qual ocorre melhora da azotemia e regeneração dos túbulos renais, nessa fase pode ocorrer evidente poliúria como resultado restauração parcial da função tubular renal e da diurese osmótica devido à acumulação de solutos. A função renal pode se restabelecer plenamente, ou o animal pode permanecer com uma disfunção renal residual.

Os animais portadores de IRA severa, geralmente oligúricos, em geral morrem dentro de quatro a seis dias por complicações da uremia, antes que haja tempo para regeneração renal ou reparação da lesão e alívio da uremia (VEADO, 2000).

A estratégia terapêutica convencional para os animais com IRA baseia-se na administração de grandes quantidades de fluido intravenoso e diuréticos na tentativa de forçar a excreção do excesso de solutos acumulados pela diurese. Com a progressão da doença, esse método conservador torna-se cada vez menos eficiente com piora os sinais sistêmicos da doença, em virtude da diminuição da função renal (COWGILL & LANGSTON, 1996).

O tratamento dialítico está indicado quando a uremia é severa e refratária às terapias convencionais. (COWGILL e FRANCEY, 2006).

A hemodiálise (HD) foi realizada pela primeira vez e experimentalmente em cães em 1913 e evoluiu para se tornar a base da gestão da doença renal crônica terminal

em humanos. O uso clínico da HD em cães tem sido descrito por quase esse mesmo período, mas apenas nos últimos dez anos saiu da obscuridade clínica para integrar a gestão da uremia aguda em cães e gatos. A HD altera a composição do sangue expondo-o indiretamente a uma solução artificial, solução dialisante, através de uma membrana semipermeável. A troca de fluidos e solutos ocorre através dos mecanismos de difusão, convecção e ultrafiltração pressórica, e a magnitude dessas trocas dependem de características físicas do soluto e da estrutura da membrana de diálise. (DAUGIRDAS, 2008; COWGILL & FRANCEY, 2006).

Poucos estudos avaliaram os resultados clínicos da HD em cães, porém o âmbito experimental mostra estudos em que o método hemodialítico mostrou-se efetivo e seguro, tanto do ponto de vista do acesso venoso, quanto do procedimento em animais acima de cinco quilos de peso corpóreo. Meneses *et al*, (2010), com o intuito de desenvolver um modelo experimental de HD em cães, estudou animais entre sete e quatorze quilos e concluiu que a HD em cães é um método viável e seguro, que pode contribuir para o tratamento clínico em cães com Insuficiência Renal. Melchert (2005) comparou, experimentalmente, a eficácia do tratamento conservador e do hemodialítico em cães com peso corpóreo acima de seis quilos com IRA induzida por gentamicina e obteve como resultado a redução do risco de óbito em animais tratados com hemodiálise, em estudo que mostrou, ainda, que a HD associou-se com a baixa frequência de complicações decorrentes do procedimento, mesmo em animais com baixo peso corporal.

Adin & Cowgill (2000) realizaram estudo clínico retrospectivo com 36 cães portadores de leptospirose e azotemia grave, tratados com terapia conservadora (22 animais) e tratamento hemodialítico (14 animais). Dos 14 animais tratados com HD, 12 sobreviveram, e dos 22 animais que receberam tratamento conservador, 16 sobreviveram, concluindo que o tratamento com HD parece melhorar o prognóstico para cães com azotemia grave.

Eatroff, *et al* (2012), em estudo que avaliou o desfecho a longo prazo de 135 cães e gatos com IRA por diferentes causas tratados com HD intermitente entre os anos de 1997 a 2010, revelaram que, dentre 93 cães submetidos a HD, com o número médio de tratamentos de quatro sessões, com intervalo entre elas de um a dois dias, a taxa de sobrevida global no momento da alta hospitalar foi de 53%, sendo que após 30 dias, essa taxa caiu para 42% e após 365 dias a taxa de sobrevida global foi de 33%. Para

todas as causas de mortalidade o tempo médio de sobrevivência para os cães foi de nove dias. Os autores concluíram que cães e gatos com IRA tratados com HD intermitente têm taxas de sobrevivência semelhantes à de pacientes humanos e embora tenha havido uma alta taxa de mortalidade antes da alta hospitalar, os pacientes que sobreviveram após o momento da alta tiveram alta probabilidade de sobrevivência em longo prazo.

No contexto clínico poucos estudos avaliaram a eficiência da HD na população de animais portadores de IRA gravemente enfermos. O presente trabalho pretendeu avaliar a eficiência e a segurança do tratamento hemodialítico em cães portadores de IRA associada à infecção.

2. REVISÃO DE LITERATURA

Injúria Renal Aguda (IRA)

A IRA é consequência de um espectro grande de doenças que levam a um rápido declínio na função renal e culmina na retenção de produtos urêmicos, desequilíbrio eletrolítico, ácido – base e dos fluidos corporais, ou seja, insuficiência renal aguda (LANGSTON, 2010). A IRA reflete apenas um subconjunto de pacientes com maior morbidade e mortalidade. O termo Injúria Renal Aguda (IRA) foi aprovado na Medicina Humana para melhor refletir o amplo espectro de doenças agudas dos rins e para reforçar o conceito que engloba um contínuo dano funcional e de parênquima renal. Essas condições podem ser clinicamente imperceptíveis nos estágios iniciais e quase sempre evoluem para a necessidade de terapia substitutiva renal (TSR) (COWGILL e LANGSTON, 2011).

Etiologia

A apresentação da IRA pode incluir condições pré-renais e pós-renais que podem ser independentes ou associadas à doença renal intrínseca, dependendo da origem funcional, extensão e duração do início dos sintomas da doença. O paciente na maioria das vezes é diagnosticado com uremia aguda, deve ser diferenciado posteriormente em lesão pré renal, renal intrínseca, ou ainda em componentes pós renais com adequada avaliação diagnóstica. (COWGILL e LANGSTON, 2011).

Nos animais , a causa mais comum de IRA é a nefrotoxicidade e isquemia, seguida das doenças glomerulares e intersticiais. (LABATO, 2001).

Segundo Elliot & Grauer (2007) o declínio da função renal está associado a causas como uma injúria isquêmica, um insulto tóxico ou ainda de origem infecciosa como ocorre na leptospirose. As causas da IRA podem ser divididas quanto sua origem,

em pré-renal, renal, pós-renal e idiopática, pois em cerca de 20% dos casos não é possível detectar a sua causa. (GRANT & FORRESTER, 2008).

A IRA pré-renal é rapidamente reversível se corrigida a causa e resulta principalmente da redução na perfusão dos rins, causada por uma série de eventos que culminam com a diminuição do volume sanguíneo circulante e, portanto do fluxo sanguíneo renal, como por exemplo, a desidratação, hemorragias, insuficiência cardíaca e uso de diuréticos. (ELLIOT & GRAUER, 2007)).

A IRA renal, causada por fatores intrínsecos ao rim, é classificada de acordo com o principal local afetado, como túbulos, interstício, vasos ou glomérulos. As causas mais comuns de dano tubular são de origens isquêmicas ou tóxicas, embora a necrose tubular aguda (NTA) possa ser de origem pré-renal pela redução severa do fluxo sanguíneo renal a ponto de causar necrose das células tubulares. As nefrotoxinas representam depois da isquemia a causa mais frequente de IRA. Os antibióticos aminoglicosídeos, os contrastes radiológicos e os quimioterápicos, como por exemplo a cisplatina, estão entre as drogas que podem causar dano tubular diretamente. Já as drogas imunossupressoras, os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), podem causar IRA por induzirem alterações renais hemodinâmicas. A IRA devido à nefrite intersticial é mais comumente causada por reações alérgicas a drogas, menos comumente por doenças auto-imunes e infecciosas, embora a leptospirose seja um bom exemplo de uma doença que leva a IRA renal por nefrite intersticial. (SANTOS *et al*, 2003).

A IRA pós-renal ocorre na vigência de uma obstrução do trato urinário. As obstruções das vias urinárias podem ser consequência de obstruções intraluminais (cálculos, tumores vesicais, etc.), extraluminais (hipertrofia prostática, bexiga neurogênica, etc.) e ainda podem ocorrer obstruções intratubulares por precipitação de cristais como oxalato de cálcio, ácido úrico, ou ainda drogas como aciclovir e sulfonamidas, dentre outras. A reversibilidade da IRA pós-renal está relacionada com o tempo de duração da obstrução. (SANTOS *et al*, 2003).

Segundo Cowgill & Langston (2011), condições clínicas que causam lesão estrutural direta para a vasculatura, os glomérulos, o epitélio tubular ou interstício renal podem causar todo o espectro da IRA. Lesão estrutural intrínseca ao rim geralmente promove IRA mais grave que não será prontamente revertida com a restauração do

volume de líquidos ou correção do déficit hemodinâmico. A IRA pode se desenvolver pela continuidade de déficit funcional hemodinâmico, eventos isquêmicos evidentes ou exposição a drogas e toxinas exógenas que afetam diretamente os rins. Doenças renais intrínsecas ou doenças sistêmicas com manifestações renais secundárias também promovem IRA. Isquemia renal também pode ser causada por trombose de artérias e veias renais, coagulação intravascular disseminada, transfusões de sangue incompatíveis ou trombos sépticos. Vasculite, pancreatite, hipoproteïnemia, acidente vascular cerebral e torções gátricas representam risco elevado para o desenvolvimento de lesão isquêmica hemodinamicamente mediada. Causas hemodinamicamente mediadas provocam aproximadamente 40% dos casos de IRA em pacientes humanos. A IRA hemodinamicamente mediada é reportada variavelmente, porém parece ser menos comum nos animais. Em uma grande série de casos de cães com uremia grave, recebendo terapia de substituição renal, etiologias hemodinâmicas representavam menos de 10% das causas identificadas. Em gatos as causas hemodinâmicas foram reconhecidas em apenas 13% dos casos. Esta diferença na incidência entre animais e pessoas pode refletir os casos de IRA responsivos à reposição de volume que não foram adequadamente reportados com IRA em estudos com animais.

Nos países da América do Norte e europeus, a intoxicação por etilenoglicol é a segunda causa mais comum de IRA nefrotóxica em animais de companhia e a exposição geralmente é devida ao uso de anticongelante para automóveis. (COWGILL e FRANCEY, 2005).

Os aminoglicosídeos (neomicina, gentamicina, tobramicina, ampicacina, netilmicina e estreptomicina) são cátions com baixa capacidade de ligação as proteínas e são livremente filtradas no glomérulo. Eles demonstram nefrotoxicidade hierárquica, conforme descrito acima, de acordo com o número de cátions e capacidade de ser transportadas através das células (PANNU e NADIM, 2008).

A anfotericina B é antimicrobiano de polieno que perturba a integridade das membranas celulares e aumenta sua permeabilidade. Ela também reduz o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular devido a vasoconstrição arterial. A permeabilidade da membrana alterada aumenta o metabolismo celular e promove a privação de oxigênio levando a necrose celular. A toxicidade da anfotericina B é

potencializada pela dose e duração da terapia, doença renal preexistente, depleção de sódio e uso concomitante de drogas nefrotóxicas. (TABER e MUELLER, 2006).

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) se tornaram terapia essencial no tratamento de animais com dor crônica e inflamação, devido à disponibilidade de produtos veterinários eficazes e de fácil administração. Consequentemente a incidência de IRA induzida por AINEs aumentou nos cães e gatos que têm predisposição, bem como nos animais com consumo de produtos sem supervisão veterinária. AINEs inibem seletivamente ou não seletivamente as ciclo-oxigenases renais que mediam a produção de prostaglandinas para manter o fluxo sanguíneo arteriolar aferente e a taxa de filtração glomerular nos estados de hipoperfusão. A toxicidade renal direta associada a utilização de AINEs em sobredosagem ou tempo prolongado provoca isquemia renal e necrose papilar. (TABER e MUELLER, 2006).

Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) impedem a vasoconstrição da arteríola eferente renal mediada pela angiotensina II, resultando em diminuição da resistência arteriolar aferente, pressão capilar glomerular e taxa de filtração glomerular. Azotemia aguda e descompensação da doença renal subjacente são observados em cães e gatos após a administração de inibidor da ECA. A gravidade da alteração da função renal é variável e normalmente ocorre em animais com doença renal crônica (DRC) preexistente ou com predisposições hemodinâmicas (depleção de sódio, insuficiência cardíaca congestiva e uso de diuréticos) quando a manutenção da taxa de filtração glomerular basal é dependente da vasoconstrição mediada pela angiotensina II. (PANNU e NADIM, 2008).

A ingestão de uvas e uvas-passa por cães associada à IRA foi primeiramente notificada em 1999. O vômito é uma característica comum que ocorre horas após a ingestão. Uvas ou uvas-passa não digeridas podem ser observadas no conteúdo do vômito ou da diarreia. A azotemia se desenvolve em alguns cães dentro de 24 horas após a ingestão. Em estudo com 10 cães intoxicados, hipercalcemia estava presente em 65% dos cães. Degeneração tubular proximal e necrose foram observadas na histopatologia renal. Foram observados pigmento intracelular em seis dos 10 casos. A composição química do pigmento ainda é indeterminada. Aproximadamente 50% dos cães intoxicados sobreviveram destes 65% tiveram a azotemia resolvida. Nem toda ingestão de uva ou uva-passa leva à intoxicação em cães, sendo que a quantidade

ingerida parece estar diretamente ligada à intoxicação. (MORROW, 2005) (EUBIG, 2005).

A leptospirose é uma zoonose re-emergente de distribuição mundial, considerada também uma das principais antropozoonoses de importância para os órgãos de saúde pública, pois acomete animais domésticos e silvestres, e, acidentalmente, afeta o homem causando prejuízos econômicos, principalmente em países tropicais e subtropicais. A leptospirose canina também apresenta distribuição mundial, porém é mais frequente nas áreas tropicais e subtropicais com elevada pluviosidade e na estação chuvosa. (GREENE, 2012).

As leptospirosas patogênicas vivem nas células epiteliais dos túbulos renais proximais dos animais portadores e, nos doentes, podem ser encontradas em todos os órgãos. O fato das leptospirosas escolherem as células tubulares renais como abrigo, se deve ao isolamento imunológico que este lugar oferece, ou seja, os anticorpos, que são proteínas, não conseguem ultrapassar a barreira glomerular, e poucos antimicrobianos conseguem penetrar nessas células. Com o rim dos animais infectados, esses microrganismos são eliminados para o meio ambiente com a urina, contaminando o solo, o lixo, coleções hídricas, córregos, riachos e rios (ABDULKADER & SILVA, 2010).

O cão portador renal crônico de leptospirosas aparentemente não apresenta doença renal, embora estudos histológicos destes animais mostrem lesões compatíveis com nefrite intersticial. Segundo estudos sorológicos, a morbidade da leptospirose canina em áreas urbanas está entre 18 e 20%, seja no Brasil ou em outros países. (GOLDSTEIN, 2010).

Com a produção adequada de anticorpos o hospedeiro limpa as espiroquetas da maioria dos órgãos, mas as leptospirosas podem persistir nos rins e serem eliminadas na urina por dias ou meses. Sem a produção adequada de anticorpos os danos aos órgãos são mais graves, e incluem síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e sepsis. (GREENE, 2012).

A pielonefrite aguda é uma infecção causada por bactérias ou fungos que leva a inflamação intersticial difusa e necrose epitelial tubular. O organismo infectante mais comum é a *E. coli*, mas outros organismos isolados incluem *Staphylococcus* spp,

Proteus, *Streptococcus* spp, *Enterococcus* spp, *Klebsiella* spp e *Pseudomonas*. Fatores como anormalidades estruturais e anatômicas podem aumentar o risco de pielonefrite, assim como procedimentos como cateterismo vesical, distúrbios de micção, deficiências imunológicas (diabetes mellitus, hiperadrenocorticism, quimioterapia imunossupressora, etc.) (LANGSTON e BOYD, 2007).

A IRA associada à significativa proteinúria pode ocorrer secundariamente as diversas de doenças. Proteinúria pode acontecer devido á lesão tubular aguda, doença glomerular, infecção do trato urinário superior ou inflamação deste. A doença glomerular crônica é diagnosticada tardiamente quando os sinais de uremia aguda aparecem, porém a doença glomerular seguida de falha renal pode ocorrer secundariamente a quadros infecciosos ou doenças inflamatórias. A infecção causada por *Borrelia burgdorferi* tem sido associada com proteinúria glomerular e IRA fatal dentro de uma a duas semanas. Embora a *Borrelia* não tiver sido identificada definitivamente nos rins, presume-se que uma reação imunológica antígeno-anticorpo esteja envolvida na patogênese da doença. (HUTTON, 2008).

A infecção aguda causada por *Ehrlichia canis* pode causar glomerulopatia de lesões mínimas com proteinúria e IRA. (CODNER, 1992). A leishmaniose também pode ser causa de glomerulonefrite aguda grave seguida de IRA. A leishmaniose é uma infecção causada por um protozoário transmitido pela picada do mosquito palha. O microorganismo invade os macrófagos e acomete múltiplos órgãos, como fígado, baço, medula óssea, linfonodos, rins e pele. (ZATELLI, 2003).

Infecções adquiridas, imunomediadas, neoplásicas, ou doenças degenerativas expressas primariamente nos rins podem causar insuficiência renal intrínseca. De acordo com a extensão e a gravidade da lesão, essas patologias podem causar IRA que deverá ser diferenciada quanto à etiologia nefrotóxica ou isquêmica (COWGILL e LANGSTON, 2011).

Fisiopatologia da IRA

Na IRA isquêmica ou nefrotóxica, estão envolvidos basicamente mecanismos de alterações estruturais e bioquímicas que culminam em comprometimento vascular e celular, descamação do epitélio tubular e obstrução intraluminal, vazamento transtubular do filtrado glomerular e inflamação. (SANTOS *et al*, 2003; NELSON & COUTO, 2006)

Segundo Cowgill & Elliot (2004) e Nelson & Couto (2006), os rins são suscetíveis aos efeitos de isquemia e agentes tóxicos em virtude das características anatômicas e fisiológicas singulares. O grande fluxo sanguíneo renal (aproximadamente 20% do débito cardíaco) resulta em liberação elevada de substâncias tóxicas oriundas do sangue para os rins, quando comparado com outros órgãos. Afirmam também que o córtex renal é particularmente suscetível a substâncias tóxicas por receber 90% do fluxo sanguíneo renal e conter a grande área de superfície endotelial dos capilares glomerulares.

Uma isquemia renal leva a uma provável IRA quando associada à hipóxia, e a insuficiência de substrato podem reduzir as reservas de ATP das células dos túbulos causando parada da bomba de sódio e potássio, edema e morte celular. (NELSON & COUTO, 2006; FORRESTER, 2003). A isquemia causa uma resposta inflamatória no rim por três mecanismos: depleção de trifosfato de adenosina (ATP), aumento do fator de hipóxia induzida (HIF) e de moléculas reativas a oxigênio. O esgotamento de ATP durante a isquemia renal provoca danos mitocondriais e consequente aumento na produção de citocinas inflamatórias e moléculas reativas a oxigênio. As citocinas induzem quimiocinas que recrutam macrófagos, polimorfonucleares e linfócitos T o que gera um processo de retroalimentação positiva onde as células inflamatórias recrutadas produzem mais citocinas exacerbando a resposta inflamatória e causando maior lesão nas células epiteliais tubulares e endotélio vascular (GARWOOD, 2009).

As drogas nefrotóxicas e hormônios como IECA, são capazes de modificar a filtração glomerular por induzir alterações em vários dos determinantes deste processo, esse desequilíbrio resulta em vasoconstrição das arteríolas aferentes e eferentes e contração da célula mesangial, levando a redução do coeficiente de filtração glomerular

(Kf). Outro aspecto importante é a via final comum pela qual os hormônios realizam suas ações, que envolve a elevação do cálcio intracelular nas células da vasculatura renal, elevação do tônus da musculatura lisa e vascular consequentemente, contribuindo para a vasoconstrição, a qual pode ser minimizada com a utilização de bloqueadores de canais de cálcio. (SANTOS *et al*, 2003).

A IRA é caracterizada em quatro fases distintas: iniciação, extensão, manutenção e recuperação. A fase de iniciação começa após um insulto renal (isquêmico, nefrotóxico ou outro) e continua até que haja uma alteração da função renal definida como diminuição da produção de urina e azotemia. As intervenções terapêuticas nessa fase podem evitar o desenvolvimento da IRA estabelecida. A segunda é chamada de extensão, durante a qual a isquemia, hipóxia, inflamação e lesão celular contínua, levam à apoptose celular, necrose ou ambas. As alterações clínicas e laboratoriais podem não ser evidentes. A fase de manutenção é caracterizada pela perpetuação de lesões tubulares e o estabelecimento da disfunção do nefro devido à resposta inflamatória e hipóxia que propagam os danos aos rins simultaneamente ou independente do insulto iniciador. Embora intervenções terapêuticas nessa fase possam salvar a vida do paciente, não são mais capazes de impedir a gravidade das lesões renais e a garantir a recuperação. Na fase de manutenção a produção de urina pode ser aumentada ou diminuída e a urina assemelha-se ao filtrado glomerular com poucas modificações tubulares. Na fase de recuperação, ocorre reparação das lesões renais e melhora da função renal. As lesões tubulares podem ser reversíveis se a membrana basal tubular estiver íntegra e houver células epiteliais viáveis. Em animais oligúricos ou anúricos, essa fase é caracterizada pelo aumento da produção de urina acompanhada variavelmente pela diminuição da concentração de sódio urinário. Em animais não oligúricos a produção de urina não é um bom marcador de recuperação renal. A reparação pode não ser completa, mas a hipertrofia funcional dos nefros íntegros pode garantir a recuperação da função renal. Essa reparação pode levar semanas ou meses, mas se a lesão for extensa a ponto de a reparação e a hipertrofia funcional não conseguirem compensar o restabelecimento da função, esse paciente passa a ser portador de falência renal crônica. (NELSON & COUTO, 2006; ELLIOT & GRAUER, 2007)).

Yang (2007) descreveu o mecanismo de lesão da célula tubular renal pela leptospirose. A *Leptospira spp* possui em sua membrana externa uma lipoproteína

chamada de Lip 32, muito antigênica, que em contato com a célula tubular renal se liga ao receptor Toll-like receptor 2 (TRL 2), após esse evento ocorre a ativação do fator nuclear kappa B (NFkB) que expressa genes inflamatórios a partir de RNA mensageiro e aumenta a produção de óxido nítrico sintetase induzível (NOs), proteínas com quimiotaxia á monócitos (MCP) e fator de necrose tumoral alfa (TNF α). A quimiocina CCL2/MCP-1 é um dos fatores mais importantes no início da infiltração de células monocíticas na nefrite intersticial, enquanto o TNF- α , uma citocina inflamatória, é uma mediadora de endotoxemia. A elevação dos níveis dos fatores citados acima leva a lesão celular por recrutamento de células inflamatórias e culmina em nefrite túbulo intersticial.

Outro mecanismo de lesão nos rins e também em outros órgãos se deve à ação de uma glicoproteína (GLP) isolada de cepas virulentas, que é capaz de inibir a Adenosina Trifosfatase Sódio - Potássio (Na,K,ATPase) principalmente nos túbulos renais. (SEGURO *et al*, 2008). Younes & Ibraim (1997) mostraram a ação da GLP experimentalmente em tecido de coelho *in vitro* sobre a Na,K,ATPase, ao observar que quando a GLP era adicionada à cultura de células, a atividade da Na,k,ATPase diminuía proporcionalmente, o que explica a hipocalemia encontrada nos casos de IRA não oligúrica na leptospirose.

Diagnóstico

Definições precisas para IRA ainda não foram estabelecidas na Medicina Veterinária. Embora a IRA seja definida como perda aguda da função dos nefros, critérios que definam com exatidão a diminuição da função renal e o tempo dessa lesão ainda não foram estabelecidos nos animais. Em seres humanos um esquema para essa classificação foi proposto para resolver essa questão, que é o esquema RIFLE (risco, injúria, falência, perda da função e estágio final da doença renal). Infelizmente esse esquema é difícil de ser aplicado em pacientes veterinários, pois as informações anteriores a IRA como níveis séricos de creatinina e produção de urina raramente estão disponíveis. (ROSS, 2011).

Um sistema de pontuação utilizando diversos parâmetros clínicos e laboratorial para a previsão do prognóstico da IRA em cães submetidos à HD foi recentemente descrito, (Figura 1), que visa facilitar a estratificação funcional, classificação e tomada de decisão terapêutica, porém esse esquema deve ser considerado preliminar pois permanece sujeito às revisões consensuais e modificações que incluam biomarcadores mais adequados para proporcionar mais especificidade e sensibilidade. O estágio I define animais com histórico clínico, laboratorial (biomarcador, glicosúria, cilindrúria, sedimento inflamatório, microalbuminúria, etc.) ou de imagem com evidência de IRA, que não são azotêmicos e/ou cuja apresentação clínica seja facilmente resolvida com a correção volêmica e ainda animais com progressivo aumento na creatinina sérica (0,3mg/dL) em intervalo entre horas ou de um dia para o outro, mesmo dentro dos valores de referência. Os animais que se enquadram no estágio II possuem IRA documentada caracterizada por azotemia leve, históricos clínicos e outras anormalidades laboratoriais, esse critério inclui animais com aumento no valor de base da creatinina sérica associada à Doença Renal Crônica preexistente. Os estágios III, IV e V englobam animais com IRA documentada e graus progressivamente maiores de lesão do parênquima renal e falha funcional. Todos os estágios foram subestadiados com base na produção de urina (IRA oligúrica ou não oligúrica) e na necessidade de diálise (COWGILL, 2011).

O exame clínico de um animal com IRA deve incluir uma estimativa clínica de hidratação, avaliação do estado cardiovascular e respiratório, avaliação do débito urinário, aferição da pressão arterial e avaliação da dor, seja renal, abdominal ou devido à rabdomiólise comumente encontrada nos quadros da Leptospirose (ROSS, 2011; DAHER *et al* 2010).

Na avaliação laboratorial do animal com leptospirose seguido de IRA, o hemograma evidencia leucocitose intensa com neutrofilia e desvio para a esquerda, acompanhada de trombocitopenia com contagens abaixo de 40.000 cél/ μ L na dependência da gravidade do quadro de vasculite que gera pequenas hemorragias nos órgãos, e das taxas de uréia que podem exacerbar as lesões vasculares o que aumenta ainda mais o consumo de plaquetas. As provas de função hepática mostram elevação dos níveis de alanina-aminotransferase (ALT) indicando a destruição de hepatócitos. A bilirrubina direta sérica chega a valores acima de 20 mg/dL, o que piora a função renal conduzindo a IRA para a forma anúrica o que aumenta as chances de óbito. A

glutamiltransferase (GGT) também aparece em níveis séricos aumentados em praticamente todos os casos de leptospirose (GREENE, 2012, FREIRE *et al*, 2008).

A creatinina, que é um produto do metabolismo da creatina e fosfocreatina musculares constante, é livremente filtrada nos glomérulos pois não se liga a proteínas e é minimamente reabsorvida ou secretada nos túbulos renais, ou seja, apesar de não possuir toxicidade seu *clearance* reflete a taxa de filtração glomerular, o que faz dela um marcador da função renal. Logo, os níveis de creatinina sérica aparecem elevados e refletem proporcionalmente a gravidade da IRA, mas não sua capacidade de recuperação renal. Os níveis de ureia aumentam com a diminuição da função renal, mas ao contrário da creatinina, é influenciada por inúmeros fatores extra-renais como estado nutricional, função hepática, hidratação, entre outros, que fazem da concentração de ureia um marcados inespecífico de dano renal, mas é útil na avaliação da gravidade do estado urêmico, fornecendo base para acompanhamento tanto da função renal como da adequação nutricional e do catabolismo (DEPNER, 2001).

Um exame de imagem que pode auxiliar no diagnóstico da IRA é a ultrassonografia, que mensura o tamanho dos rins, que podem estar aumentados ou normais, determina a ecogenicidade, geralmente hiperecogênico devido à inflamação, e a preservação da arquitetura renal. Exames como tomografia computadorizada e ressonância magnética não fornecem maiores informações além da ultrassonografia e possuem a desvantagem da necessidade de anestesia (ROSS, 2011).

A IRA produz alterações características nas concentrações séricas de cálcio, fósforo, potássio, sódio, bicarbonato e demais eletrólitos, e essas variações acompanham a fase da IRA, ou seja, conforme a IRA se intensifica, os valores desses íons acompanham as alterações coma mesma severidade, o que não é comum na Doença Renal Crônica. Mais de 75% dos cães e gatos com IRA são hiperfosfatêmicos (VADEN *et al*. 1997; WORWAG & LANGSTON 2008).

As concentrações de cálcio no soro estão diminuídas em 25% dos animais com IRA, porém os sinais de hipocalcemia raramente se desenvolvem em fasciculações musculares e tetania, mas pode ser necessária a reposição de cálcio. É importante salientar que o cálcio total sérico não indica fielmente o cálcio ionizado, animais com cálcio total normais podem apresentar cálcio ionizado deficiente (SCHENCK & CHEW 2005; KOGIKA *et al*. 2006).

Apesar do perfil da maioria das causas de IRA ser de hipercalemia, mesmo nas apresentações não oligúricas, na leptospirose observa-se hipocalemia, o que pode ser forte indício para tal diagnóstico, este padrão acontece devido à ação de uma glicoproteína presente na bactéria que inibe a Na,K,ATPase o que impede a manutenção das concentrações extracelulares de potássio. Porém com o progresso da IRA e o aumento da sua gravidade, se a mesma se tornar oligo/anúrica, a hipercalemia pode aparecer (LEVETT, 2001).

A concentração de bicarbonato sérico geralmente está diminuída, e esse déficit aumenta na medida em que a IRA se agrava. A acidose metabólica deve ser corrigida com infusão lenta de bicarbonato de sódio sempre que necessária, ou seja, déficit de base menor que -10, a fim de evitar suas consequências como hipercalemia e o catabolismo (COWGILL, 2011).

A urinálise completa deve ser realizada em todo paciente com IRA. A apresentação inicial IRA intrínseca apresenta dificuldade de concentração e de diluição da urina, ou seja, a densidade urinária se mostra em um intervalo fixo, entre 1.008 e 1.018. A densidade urinária entre 1,012 e 1,029 para cães e 1,012 e 1,034 para gatos na presença de azotemia indica falha hemodinâmica, ou seja, algum componente pré-renal como desidratação, hipovolemia e hipotensão sobreposto à injúria renal intrínseca. Glicosúria na ausência de hipoglicemia pode aparecer devido a lesão tubular e ao déficit de reabsorção, e indica frequentemente necrose tubular (OSBORNE *et al*, 1995).

Os cilindros podem aparecer no exame do sedimento urinário e nesse caso indicam lesão ou necrose tubular. As enzimas tubulares epiteliais como a gama-glutamyltranspeptidase (GGT) e N-acetil-beta-Dglucosaminidase (NAG), vem sendo estudados na urina dos cães pela sua capacidade de diagnosticar lesão ou necrose tubular precocemente, porém o NAG parece ser mais sensível e específico para a lesão epitelial e o reconhecimento precoce do dano renal, mas ainda não é usado na rotina diagnóstica humana ou veterinária. Outros biomarcadores estão em estudo com a promessa de maior sensibilidade e especificidade, como a molécula de injúria renal 1 (KIM 1), a interleucina 18 (IL18) e a lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL). (BRUNKER *et al.*, 2009; VAIDYA *et al.* 2009).

A biópsia renal só esta indicada nos casos de IRA quando é impossível determinar a causa de base do processo, devido aos riscos envolvidos no procedimento (OSBORNE *et al*,1996)

Terapêutica

O manejo da IRA é baseado em corrigir e prevenir as consequências clínicas de acordo com a evolução de cada etapa da lesão renal e eliminar a causa primária. A abordagem médica mudou muito pouco nos últimos 20 anos e não mostrou resultados diferentes. As terapias de substituição renal têm proporcionado o mais significativo avanço na resolução dos sinais clínicos, porém desfechos melhores só poderão ser observados com uma maior disponibilidade desses métodos na prática veterinária. (LANGSTON 2010).

1 - Débito urinário e equilíbrio hídrico.

O paciente com IRA pode apresentar poliúria ou produção de urina normal no início da doença, porém com a progressão da lesão renal a oligúria ou anúria acontecem com frequência. (COWGILL, 2011).

Alterações na volemia são comuns nos pacientes com IRA, o déficit de volume é um frequente alvo terapêutico no atendimento desses animais, seja por vômito, diarreia ou poliúria. A determinação do estado de hidratação do animal é de extrema importância nesse momento, e para isso usamos um conjunto de sinais clínicos que nos ajudam a classificar o nível de hidratação, como a frequência cardíaca, peso corpóreo, pressão arterial, tempo de preenchimento capilar, ausculta pulmonar, volume do pulso, turgor da pele, umidade das mucosas e presença de secreção serosa nasal, além de sinais laboratoriais como valores de proteínas plasmáticas e hematócrito. Ainda podemos utilizar a determinação da volemia de forma mais específica com pressão venosa central (COWGILL e FRANCEY 2006)

Oligúria e anúria representam risco de morte para o paciente com IRA. A oligúria é comumente definida com produção de urina menor que 0,27ml/kg/h ou 6,5ml/kg/dia, considerando anúria a não produção de urina ou débito menor que 0,08ml/kg/h. Anúria ou oligúria causadas por falência hemodinâmica respondem com produção de urina assim que a reposição volêmica é realizada e a pressão arterial restaurada. (COWGILL e FRANCEY, 2005). O fluido de escolha para reposição volêmica inicial nas desidratações mais leves é a solução fisiológica por via intravenosa nas primeiras 2 a 4 horas, com cuidado especial para os animais que apresentem oligúria, doença cardiovascular e sepse, a fim de evitar a sobrecarga hídrica e a congestão circulatória. Se ocorrer desidratação associada a hipovolemia grave e hipotensão ou hemorragias onde a capacidade de oxigenação esteja comprometida, a reposição de cristalóide deve ser na taxa de 90ml/kg/h em cães, e o uso de soluções colóides sintéticas deve ser considerado na taxa de 10 a 20ml/kg em *bolus* associado ao cristalóide. Fluido adicional à correção da desidratação pode ser administrado com cautela se o déficit inicial estimado foi insuficiente para restaurar a normotensão e promover a formação de urina. (LANGSTON, 2008). Em animais com normo ou poliúria a fluidoterapia deve permanecer ajustada a dose para as taxas de manutenção, perdas sensíveis e insensíveis (DIBARTOLA, 2006).

Nos casos em que a IRA progride e a oligúria aparece, a retenção de solutos, hiper-idratação, hipercalemia e acidose metabólica rapidamente colocam em risco a vida do paciente e a oligúria ou anúria devem ser alvo da terapia para sua reversão. A administração de fluidos e medicações pelas vias enteral e parental se tornam problemáticas em animais oligúricos ou anúricos apesar da necessidade contínua dessas terapias. Como consequências da permanência da fluidoterapia em animais oligúricos ou anúricos estão a sobrecarga hídrica, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva e edema pulmonar. (MEHTA et al. 2002; DE VRIESE, 2003). O desejo de promover a diurese em animais oligúricos ou anúricos solidificou o uso empírico de diuréticos (manitol, furosemida) e vasodilatadores (dopamina). Recentemente a validade dessas práticas empíricas foram contestadas devido a evidências quanto a ineficácia e a exposição do paciente a riscos associados ao uso de diuréticos e vasodilatadores na prática clínica. Se adiada a partir de algumas horas após a fase de iniciação do insulto renal, o uso de diuréticos pode alterar o curso, a morfologia e o desfecho da IRA

negativamente. Frequentemente estes riscos são superados pela necessidade de gerir outras complicações mais graves decorrentes da hipervolemia (LAMEIRE *et al.* 2009).

O uso de manitol na prática clínica como diurético osmótico é comum, apesar de não haver base científica que documente seu uso associado a prevenção ou ao melhor desfecho da IRA. Os efeitos terapêuticos do manitol incluem expansão do líquido extracelular (LEC), diminui a resistência vascular, aumenta o fluxo sanguíneo renal e consequentemente a taxa de filtração glomerular e reduz o edema celular. Seu uso pode promover a produção de urina quando a fluidoterapia falhar, na dose de 0,25 a 1g/kg via intravenosa em *bolus* lento, porém os efeitos adversos devem ser controlados como a sobrecarga hídrica, edema pulmonar, hiperosmolaridade e hipernatremia. (LAMEIRE *et al* 2009).

Quanto à furosemida, conhecido diurético de alça, não há na Medicina Veterinária estudos prospectivos, randomizados que avaliem a eficácia do seu uso no paciente com IRA estabelecida. Estudos em animais normais demonstram a capacidade da furosemida em aumentar o débito urinário, mas não é possível extrapolar essas observações para animais com IRA, mas confirmam as observações em pacientes humanos com IRA, que a furosemida promove um aumento inconsistente na formação de urina. (MEHTA *et al*, 2002). A conversão de um estado oligúrico em não oligúrico pode facilitar o manejo da terapia, no entanto o uso da furosemida não deve ser considerado milagroso, mesmo quando promove diurese, a ponto de deixar o clínico desatento a quantidade de volume infundido para que a hipervolemia não ocorra. Não há indicação para o uso da furosemida em animais com IRA não oligúrica, exceto nos casos de hiper-idratação e hipercalemia. (COWGILL & LANGSTON, 2011).

A dopamina é um agonista dopaminérgico, com efeito, dose dependente, que pode promover vasodilatação pré-glomerular, e aumento do fluxo sanguíneo renal provocando diurese em doses baixas (0,5 a 3 µg/kg), porém em doses mais elevadas ou administração prolongada pode provocar estimulação de receptores α e β adrenérgicos levando a vasoconstrição renal e maior dano em animais com IRA. A estreita margem terapêutica e os efeitos de sobreposição de dose associada a cinética eliminação renal desconhecida em animais com IRA tornam seu uso arriscado nessa população de pacientes. (SIGRIST 2007).

Em casos de anúria refratária a terapia medicamentosa, a hemodiálise ou a diálise peritoneal são a única alternativa para a gestão da hipervolemia e dos distúrbios eletrolíticos. O processo dialítico permite a ultrafiltração, que retira volume do paciente, restabelecendo a euvolemia além de facilitar a administração de fluidos, medicamentos e dietas enterais e parenterais. (COWGILL & FRANCEY 2005).

2 - Alterações hemodinâmicas, ácido-base e eletrolíticas.

A ocorrência de vômitos é frequente devido à irritação gástrica causada pela uremia, que culmina em desidratação e hipovolemia. A hipertermia desencadeada por mediadores inflamatórios e leptospiremia causa vasodilatação. A poliúria ocorre geralmente nos quadros de IRA menos grave, devido à natriurese pela diminuição da reabsorção de sódio e glicose e também pela resistência à vasopressina na medula renal. Hemorragias podem ocorrer devido à vasculite, trombocitopenia e uremia. A soma desses fatores, desidratação, hipovolemia, vasodilatação e hemorragias, culminam em hipotensão, diminuição do fluxo sanguíneo renal, isquemia e necrose tubular. (DAMINET *et al*, 2008).

A terapia anti-emética e a proteção gástrica são necessárias na administração dos desequilíbrios de volume, ácido base e eletrolíticos e no sucesso do suporte nutricional. Antagonistas de receptores H2 como a ranitidina são comumente utilizados e causam redução na produção de ácido gástrico, mas não são suficientes na gestão da gastrite urêmica. O uso de omeprazol, inibidor da bomba de prótons, reduz a produção de ácido gástrico por até 24 horas com melhor eficiência que a ranitidina. O sucralfato, um sal de alumínio, se liga fortemente a proteína exposta em úlceras gástrica formando barreira protetora, também estimula a produção de muco, bicarbonato e prostaglandina na mucosa e melhora a integridade microvascular e o fluxo de sangue na mucosa gástrica, e portanto é recomendado na terapia de gestão de úlceras e irritação gástricas. O uso de anti-eméticos de ação central deve ser adotado, como a metoclopramida e a ondasetrona, recentemente aprovada para o uso em cães, o maropitant mostrou eficácia superior às outras drogas anti-eméticas em animais com IRA. (SEDLACEK *et al*. 2008).

A inibição da Na,K,ATPase por glicoproteínas potencializa o déficit de potássio urinário, levando a quadro de hipocalemia em animais com IRA não oligúrica na Leptospirose. A poliúria também pode ser explicada pela ação da GLP que causa diminuição da reabsorção de sódio e natriurese, além de resistência à vasopressina na medula renal. A hipercalemia nos cães com leptospirose ocorre somente nos casos de IRA oligo-anúrica, ou seja, nos quadros terminais mais graves e com pior prognóstico. (SEGURO *et al*, 2008). Nos quadros de hipercalemia pode ocorrer fraqueza muscular, redução da contratilidade cardíaca, perturbações na condução do impulso elétrico cardíaco, arritmias cardíacas e perturbações neurológicas. As alterações eletrocardiográficas devido a hipercalemia podem aparecer com níveis de potássio sérico a partir de 6,5mEq/L, e incluem bradicardia, diminuição na amplitude da onda P, prolongamento do intervalo PR, complexo QRS ampliado, ausência de onda P e depressão do segmento ST. Com concentrações séricas de potássio superiores a 8 mEq/L arritmias potencialmente fatais podem ocorrer associadas a taquicardia ventricular paroxística, fibrilação ventricular e assistolia. (DIBARTOLA & MORAIS, 2006).

Para a correção da hipercalemia moderada podemos utilizar estratégias terapêuticas como a fluidoterapia, a correção da acidemia e o aumento do fluxo urinário, mas se a hipercalemia for severa e resultar em alterações eletrocardiográficas, drogas que diminuam a concentração sérica de potássio ou que revertam as alterações na condução cardíaca devem ser utilizadas. (ELLIOT & GRAUER, 2007). As drogas que podem ajudar a diminuir a concentração sérica de potássio são: o bicarbonato de sódio, pela correção da acidemia, pois faz o potássio se mover para o meio intracelular, ou pode-se utilizar insulina regular com glicose, que também visa movimentar o potássio para dentro das células e o gluconato de cálcio que segue a mesma lógica de utilização, porém deve ser utilizado somente em animais com alterações eletrocardiográficas que demonstrem risco de morte. (HOPPER, 2007). Existem ainda resinas trocadoras de potássio, como o poliestirenosulfonato de cálcio, que são administradas por via oral, que reduzem a concentração sérica de potássio, ao invés de apenas movimentá-lo entre compartimentos celulares. Se a terapia convencional falhar em promover a resolução rápida e duradoura da hipercalemia, a hemodiálise está indicada como única alternativa, pois é o único método que atinge a eliminação total da carga excessiva de potássio. (SANTOS *et al.*, 2003)

O principal sítio da regulação da homeostase ácido base é o rim. A acidose metabólica desenvolve a partir da produção excessiva de ácidos metabólicos não voláteis, déficit de filtração da carga de ácidos e diminuição da reabsorção de bicarbonato. A acidose metabólica grave produz taquipnéia, diminuição da contratilidade cardíaca, da pressão arterial, do fluxo sanguíneo hepático, além de vasodilatação arterial periférica e vasoconstrição venosa. A acidemia provoca também resistência à insulina, levando a oxidação de aminoácidos e ao catabolismo protéico que agrava a azotemia e o desperdício de energia proteica. A correção da acidose metabólica deve ser considerada para a manutenção dos níveis de bicarbonato sérico entre 18 e 20 mEq/L, e a reposição pode ser realizada através da via intravenosa ou enteral. (DIBARTOLA 2006).

Hiperfosfatemia devido à dificuldade de eliminação renal do fosfato é comum em animais com IRA e a terapia é baseada no uso de quelantes de fósforo por via oral como o hidróxido de alumínio, ou o carbonato de cálcio na ausência de hipercalcemia. Quelantes sintéticos que não são absorvidos pelo trato gastrointestinal, como o cloridrato de sevelamer, já são comuns na prática clínica em humanos, mas ainda não difundida na medicina veterinária devido ao custo elevado. (DAMINET *et al*, 2008).

3 - Suporte nutricional

O apoio nutricional nos quadros de IRA é imprescindível na recuperação e sobrevivência dos animais, deve atenuar o catabolismo, o hipermetabolismo e manter a massa corporal magra. Não é fácil atingir esses objetivos, já que o paciente apresenta vômitos e anorexia. O suporte dietético enteral ou parenteral deve ser instituído o mais cedo possível nesses pacientes a fim de evitar o desperdício de energia proteica, aliviar a azotemia, minimizar os distúrbios eletrolíticos e mineral e favorecer a reparação e regeneração do tecido renal. Contrariando a prática histórica, a alimentação enteral também é recomendada em animais onde o vômito não foi completamente controlado. Devem ser fornecidos na dieta enteral, níveis calóricos e proteicos que supram o hipermetabolismo, para que o emagrecimento e a caquexia não ocorram, pois estas

condições corporais impactam negativamente no prognóstico do paciente. (FIACCADORI & CREMASCHI, 2009).

4 - Terapia de substituição renal (TSR).

A TSR compreende técnicas extracorpóreas, como a HD intermitente, técnicas de diálise contínua por HD e a diálise peritoneal. Nos últimos 20 anos tornaram-se o padrão avançado de terapia em animais urêmicos. Apesar da expansão dos interesses nas TSR sua disponibilidade permanece regional e reduzida. A IRA é a indicação mais comum de TSR em cães e gatos. (LANGSTON 2008).

Sem a disponibilidade das TSR, animais que não respondem a terapia clínica estão destinados a morrer de complicações da uremia antes que a reparação da lesão renal aconteça. As indicações incontestáveis da TSR incluem, hipervolemia grave, hipercalemia, graves distúrbios ácido base e eletrolíticos, anúria e uremia, porém permanece ignorado o momento para o início da diálise e a modalidade ideal a ser instituída. (COWGILL & FRANCEY 2006).

Adin & Cowgill (2000) realizaram estudo clínico retrospectivo com 36 cães portadores de Leptospirose e azotemia grave, tratados com terapia conservadora (22 animais) e tratamento hemodialítico (14 animais). Dos 14 animais tratados com HD, 12 sobreviveram, e dos 22 animais que receberam tratamento conservador, 16 sobreviveram, esses resultados colaboram com a afirmação de que o tratamento com HD parece melhorar o prognóstico para cães com azotemia grave, considerando que os animais destinados a TSR eram animais clinicamente mais graves.

Cowgill (2011), baseado em sua experiência clínica instituiu diretriz pela qual a TSR deve se iniciar antes do aparecimento da uremia grave associada às fases IV e V da IRA (Figura 1). O atraso no início da terapia dialítica causado pelas tentativas conservadoras frustradas piora a condição clínica do animal e aumentam o risco de morte devido á complicações da uremia. Não existe contra indicações específicas para TSR em uremias leve, como estratégia profilática para impedir a progressão da IRA e diminuir a letalidade da doença associada à uremia aguda e a terapia clínica agressiva. (FIEGHEN *et al.* 2009).

A HD aumentou a eficiência e reduziu o trabalho médico intensivo comparado com outros métodos dialíticos como a diálise peritoneal e a terapia de substituição renal contínua (CRRT), além de ser a modalidade dialítica melhor estabelecida na literatura para pequenos animais. (ROSS & LABATO 2006).

Cowgill (2011) descreveu baseado em trabalhos retrospectivos, que a taxa de sobrevivência de cães com leptospirose tratados somente com terapia conservadora foi de 52 a 82%, enquanto a taxa de sobrevivência da mesma população de animais tratados com terapia dialítica foi de 76 a 86%.

A falha na recuperação renal após duas a quatro semanas após o início da terapia conservadora é utilizada como ponto de referência da irreversibilidade da função renal. Com a disponibilidade da HD esse critério deverá ser reavaliado. Muitos animais que aparentam falha renal irreversível podem recuperar a função se mantidos em hemodiálise por mais de quatro semanas. Não há biomarcadores válidos para a previsão da recuperação renal individual, mas muitas vezes é possível ter uma perspectiva de melhora ao analisar a evolução da cinética da ureia e da creatinina no decorrer das sessões de hemodiálise. (SEGEV *et al* 2008).

Estágios da IRA ^a	Creatinina sérica (mg/dL)	Descrição clínica
Estágio I	< 1,6	IRA não azotêmica ou IRA responsiva reposição de volume. Histórico, evidência clínica, laboratorial ou de imagem de IRA. Progressivo aumento não azotêmico na creatinina sérica; $\geq 0,3$ mg/dL em 48 horas.
Estágio II	1,6 - 2,5	IRA leve: histórico, evidência clínica, laboratorial ou de imagem de IRA ou azotemia leve ou progressiva.
Estágio III	2,6 - 5,0	IRA moderada a severa: IRA documentada e piora progressiva da azotemia e falência renal funcional.
Estágio IV	5,1 - 10,0	
Estágio V	> 10,0	

^a Cada fase da IRA foi substanciada com base na produção de urina em (O) oligúrica ou (NO) não oligúrica e na necessidade de terapia renal substitutiva (TRS).

Figura 1. Sistema de estadiamento proposto para IRA em cães e gatos.(Adaptado de Cowgill, L.D. Nephrology and Urology os Small Animal. 2011.)

5– Hemodiálise.

Em 1913, os cientistas americanos Abel, Rowtree e Turner realizaram a primeira sessão de HD em cães, e em 1924 a primeira HD humana foi realizada pelo médico alemão Georg Haas. A utilização na Medicina Veterinária deste método terapêutico teve origem em 1980, no hospital veterinário da Universidade da Califórnia em Davis, onde 10 anos depois foi criada a primeira unidade de hemodiálise para animais de companhia. (HASS, 2008).

A maioria das técnicas utilizadas na prática da hemodiálise veterinária são adaptadas da Medicina Humana, com algumas alterações devido principalmente ao tamanho relativamente menor dos pacientes veterinários. (SEGEV, 2010).

A HD é definida como um procedimento terapêutico baseado na circulação sanguínea extracorpórea do paciente que permite a filtração do sangue através de um “rim artificial”, o dialisador, com a finalidade de remover toxinas urêmicas, estabelecer o equilíbrio ácido base e hidro-eletrolítico adequados, bem como aumentar a esperança de vida dos pacientes que apresentam uremia grave ao oferecer uma oportunidade de recuperação (SEGEV, KASS, *et al.*, 2008).

A palavra diálise refere-se ao movimento de solutos e água, através de uma membrana semipermeável de acordo com os gradientes de concentração, ou seja, a composição do sangue é modificada pela transferência de soluto e água através de forças como a difusão e convecção (COWGILL e GUILLAUMIN, 2013). A solução dialisante, é formulada para favorecer o movimento dos produtos urêmicos, e de moléculas como a creatinina, para fora do plasma sanguíneo, mantendo os seus níveis fisiológicos adequados, assim como, repor substâncias permeáveis, como o bicarbonato (FISCHER, 2004).

A HD além de corrigir a uremia e os distúrbios eletrolíticos e ácido básico, permite a ultrafiltração com maior eficiência que a diálise peritoneal, que é essencial na remoção de volume que ocorre no paciente oligo-anúrico, devido à hiperidratação iatrogênica, consequente edema pulmonar e também nos casos de insuficiência cardíaca congestiva (ELLIOT, 2000). A terapêutica dialítica reduz a maioria das consequências clínicas da uremia aguda e amplia a expectativa de vida dos animais com IRA (LANGSTON, 2002).

Para a realização de um tratamento hemodialítico é necessária a presença de um aparelho de hemodiálise, soluções dialisantes adequadas a cada caso, bem como cateteres venosos centrais que permitam um acesso vascular adequado. Associado a estes componentes, é fundamental a presença de pessoal especializado. (FISCHER, 2004).

5.1.Cateter venoso central

O cateter venoso central deve permitir um elevado fluxo de sangue, do paciente para o circuito extracorpóreo de forma contínua e constante, além de um fluxo da circulação extracorpórea para o paciente sem complicações. O fluxo sanguíneo adequado é parte essencial no processo de depuração do sangue durante o processo dialítico. (FRANCEY, 2010).

Segundo alguns autores, para a colocação de um cateter não tunelizado, não é normalmente necessária qualquer sedação, exceto em algumas situações, nas quais o animal está muito agitado ou agressivo, enquanto outros defendem a administração de sedação e até anestesia, por segurança, na maioria dos casos (FRANCEY, 2010). No entanto, em qualquer uma das opiniões, deve-se realizar a anestesia local, utilizando fármacos como a lidocaína, ou outros. No caso de ser necessário o acesso direto ao vaso, utiliza-se como anestésico, o propofol (LANGSTON, 2010).

Quando se pretende um acesso vascular imediato, como em situações agudas, este pode ser adquirido com cateteres de poliuretano ou de silicone, colocados por via percutânea com uma ligeira sedação e anestesia local. Estes cateteres temporários, ou também designados como cateteres não-tunelizados, são apropriados para sessões de HD que durem no máximo de duas a quatro semanas. Deste modo, quando se torna necessário estender o tratamento, deve ser considerada a colocação de um cateter permanente tunelizado (FRANCEY, 2010).

O cateter venoso central utilizado para os tratamentos hemodialíticos, deve ser de duplo lúmen e colocado na veia jugular externa, através de técnica percutânea (técnica de Seldinger) ou cirúrgica, pois é o único vaso que proporciona um fluxo

sanguíneo adequado e seguida, a ponta do cateter deverá avançar até ao átrio direito ou veia cava cranial, e no caso de se tratar de um cateter permanente, a porção extravascular deste é tunelizada por via subcutânea. A veia jugular externa direita deve ser o local de preferência para o acesso venoso, pois o trajeto até ao átrio direito é mais simples. No entanto, pode-se utilizar o lado esquerdo se a veia jugular externa direita apresentar condições não desejáveis. Após a colocação do cateter deve-se realizar exame radiográfico para confirmar a localização do mesmo e ajustá-lo caso necessário (CHALHOUB, LANGSTON e POEPPEL, 2011).

Para manter o cateter patente e viável durante todo o curso do tratamento dialítico, é necessária uma adequada manutenção do mesmo. Esta requer um cuidado meticuloso do orifício de saída, utilização restrita para indicações não dialíticas e manipulação asséptica do mesmo. Devem-se destacar procedimentos necessários para assegurar a viabilidade do cateter venoso central, dentro dos quais se destacam, a sua manipulação asséptica; uso de luvas e máscara; limpeza do orifício de saída do cateter; verificação da presença ou não de áreas inflamadas, edemaciadas, com odor ou presença de descarga de secreções na saída do cateter, e aplicação de soluções anticoagulantes, uma vez que a formação de trombos é uma das complicações mais comuns na sua utilização, inviabilizando a sessão dialítica. (CHALHOUB, LANGSTON e POEPPEL, 2011).

Entre as sessões de diálise, o cateter deve ter seu lúmen preenchido com solução anticoagulante para evitar a formação de trombos o que inviabiliza sua utilização. Heparina não fracionada é geralmente a solução mais utilizada, na concentração de 500 – 1000 U/ml para gatos e 1000 – 5000 U/ml para cães. No início de cada sessão, a heparina deve ser aspirada antes da conexão das linhas arterial e venosa. Caso ocorra a trombose do cateter, o fluxo de sangue (Q_b) estará diminuído ou inexistente. Em pacientes veterinários a aspirina, agente antiplaquetário, é rotineiramente utilizada na prevenção de trombose associada ao cateter. (DAPNER, 2001). Se a trombose do cateter impedir a aspiração da heparina e consequentemente do sangue ou ainda não permitir um fluxo de sangue favorável para o tratamento, pode-se realizar a lavagem do cateter com solução salina em *bolus* e se o fluxo de sangue não for restaurado, um ativador de plasminogênio tecidual (alteplase) pode ser instilado no lúmen ocluído do cateter. A aspiração do lúmen é realizada após 10 minutos de permanência da solução, se o trombo não for aspirado e o fluxo restaurado, a permanência é prolongada por 2 – 3

horas, e caso o Qb ainda não for satisfatório, o cateter pode permanecer com o ativador de plasminogênio tecidual por até 48 horas e ser retirado na próxima sessão. O cateter deve ser substituído por um novo caso nenhuma abordagem resolva a obstrução do mesmo (LANGSTON, 2011).

A recirculação do acesso diminui a eficiência do tratamento, uma vez que o sangue que entra no cateter para ser dialisado é diluído com o sangue que acabou de sair do dialisador e que possui baixa quantidade de solutos. Com as linhas do circuito de sangue conectados da forma convencional, a recirculação do acesso é geralmente inferior a 5%, mas invertendo as ligações, de forma que o sangue é retirado do paciente pelo orifício distal do cateter (venoso), a taxa de recirculação sobe para 13 – 24%. Se o fluxo de sangue é maior com os circuitos conectados de forma invertida do que com a conexão convencional, o fluxo de sangue maior compensa a diminuição da eficiência devido a recirculação do acesso. Durante os tratamentos iniciais de hemodiálise intermitente, onde a eficiência é propositalmente menor a fim de evitar complicações, as conexões podem ser invertidas para criar recirculação do acesso. (LANGSTON, 2011).

5.2. Dialisador

Também conhecido como “rim artificial”, o dialisador possibilita a modificação da composição sanguínea do paciente por ser um aglomerado de inúmeras fibras ocas que constituem uma membrana semi permeável, através da qual se processam as trocas. (SEGEV, 2010).

O sangue circula no centro das fibras, sendo estas banhadas pela solução dialisante. Esta configuração promove uma grande superfície de contato para as trocas se realizarem, ao mesmo tempo em que utiliza um volume mínimo de sangue para o preenchimento do dialisador. Normalmente, o sangue entra pelo topo do dialisador, e sai pelo fundo ou base do mesmo. Por sua vez, a solução dialisante executa o trajeto contrário, entrando no dialisador pelo fundo, ou base deste, e saindo pelo topo, no sentido de manter um mecanismo de contracorrente, sendo este responsável pela manutenção de um gradiente de concentração elevado ao longo de todo o comprimento do dialisador, possibilitando uma maior eficiência nas trocas entre o sangue e a solução dialisante (LANGSTON, 2011).

No dialisador, existem duas vias através das quais as toxinas são removidas: difusão e convecção. Na difusão, os solutos são transportados de acordo com o

gradiente de concentração, estabelecido entre o sangue e a solução dialisante, isto é, de onde há maior concentração, para onde esta é menor, até se tornarem iguais em ambos os lados da membrana. Desta forma, uma vez que a concentração sanguínea de ureia e creatinina é elevada nos pacientes com insuficiência renal, estas passam do sangue para o dialisante continuamente, desde que este seja repostado, pois desta forma, as concentrações em ambos nunca se igualarão (SEGEV, 2010). A taxa de difusão é determinada pelo gradiente de concentração do respectivo soluto, pelas suas características (como o peso, movimento cinético, entre outros), e permeabilidade da membrana. Assim, moléculas pequenas e não ligadas a proteínas, passam facilmente através da membrana semipermeável, como é o caso da ureia (FISCHER, 2004).

Na convecção, a remoção de solutos está associada à remoção de fluidos, sendo esta fundamentalmente determinada por um processo designado ultrafiltração. Esta é alcançada pelo estabelecimento de gradiente de pressão através da membrana, forçando a passagem de fluidos do sangue para o dialisante (SEGEV, 2010). Esta arrasta consigo solutos que se difundem na água ultrafiltrada, independentemente do gradiente de concentração em ambos os lados da membrana semipermeável. A pressão transmembrana necessária para permitir a ocorrência da ultrafiltração, é estabelecida pela bomba de sangue do circuito extracorporeal, que cria uma pressão positiva no compartimento sanguíneo do dialisador, associada a uma pressão negativa, produzida pela bomba de vácuo presente no compartimento do dialisante (ELLIOT, 2000).

O tamanho ideal do poro de um dialisador deve permitir fácil passagem de toxinas urêmicas, ou seja, moléculas pequenas e médias, enquanto restringe a perda de albumina. Membranas de celulose ou celulose modificada possuem poros menores comparadas com membranas sintéticas, o que limita a depuração de moléculas médias. A membrana de diálise pode causar reações de hipersensibilidade, porém as membranas sintéticas são mais biocompatíveis que as membranas de celulose ou celulose modificada. Os dialisadores são de uso único na Medicina Veterinária em pacientes agudos. (HOENICH e RONCO, 2008)

O *clearance* de um dialisador é calculado pelo volume de sangue depurado de um determinado soluto durante uma única passagem pelo dialisador em um fluxo Q_b predeterminado (200, 300 e 400 ml/min.), fluxo da solução dialisante (Q_d) de 500ml/min e taxa de ultrafiltração. O *clearance* de ureia, creatinina, fósforo, vitamina B12 e inulina são comumente relatados como moléculas de interesse, ou marcadores da depuração de outros solutos (ex: vitamina B12 e inulina como marcadores de depuração

de moléculas médias). *Clearance* é calculado em ml/min e abreviado com Kd [soluto]. As especificações de *clearance* dos dialisadores dão mensuradas in vitro e o desempenho real é geralmente mais baixo. (LANGSTON, 2011).

O coeficiente de ultrafiltração (Kuf) é uma medida de permeabilidade hidráulica da membrana, ou seja, é o número de mililitros de água que pode ser removido por hora a cada 1mmHg de pressão transmembrana. A pressão transmembrana pode ser descrita como a diferença da pressão hidráulica entre o compartimento de sangue e o compartimento da solução dialisante. Dialisadores com maior Kuf podem remover maior quantidade de água do paciente em determinado tempo com uma pressão transmembrana menor, e para isso possuem um poro maior. Na medicina veterinária mesmo dialisadores com baixo Kuf são suficientes para promover uma ultrafiltração eficiente e normalizar a hidratação dos pacientes. (YEUN e DEPNER, 2005) (LANGSTON, 2011).

5.3. Qualidade da Água

A água que compõem a solução dialisante, deve ser tratada, geralmente por osmose reversa, pois se esta possuir contaminantes, que, ao entrarem em contato com o sangue do paciente, poderão difundir-se para a corrente sanguínea. (LANGSTON, 2010)

Dentre os contaminantes hídricos, consideramos três grandes grupos: substâncias inorgânicas dissolvidas, substâncias orgânicas dissolvidas e bactérias/pirógenes. Nestes grupos estão incluídos íons como o cálcio, magnésio, sódio, potássio, alumínio, sulfato, nitrato, chumbo, cobre e zinco, assim como as cloraminas. Um *design* apropriado de um sistema de tratamento de águas depende da fonte e qualidade da mesma, no entanto, existem sempre requisitos mínimos que devem ser cumpridos, tais como: a presença de filtros de sedimentos, para aprisionar partículas de diferentes tamanhos; um descalcificador; filtros de carvão ativado; unidade de osmose reversa e sistema de distribuição de água. (LANGSTON, 2010).

5.4. Solução Dialisante

A solução de eletrólitos e a solução tampão são diluídas em água purificada para formar a solução dialisante final. Na HD intermitente a máquina de hemodiálise realiza

essa diluição e entrega a solução pronta na velocidade de 300 – 800 ml/min. Uma solução altamente concentrada contendo sódio, cloreto, glicose, magnésio e outros componentes na concentração desejada como potássio e cálcio, são diluídos em água purificada até atingir a concentração de sódio desejada com base na condutividade da solução. A concentração dos outros componentes será proporcional a concentração de sódio e não podem ser ajustados individualmente pela máquina de HD. O bicarbonato é oferecido individualmente e a máquina permite a escolha da concentração desejada, independente da concentração de sódio. (ELLIOT, 2000).

5.5. Prescrição de hemodiálise.

A principal aplicação da HD intermitente é a eliminação transitória de inúmeros solutos inespecíficos e de fluidos retidos durante a IRA. Os benefícios da HD intermitente são transitórios, uma vez que com o fim da sessão de hemodiálise, a concentração de ureia e todos os solutos urêmicos começam a aumentar devido a geração espontânea, até que um novo estado de equilíbrio seja alcançado ou até uma nova sessão de HD. A intensidade do tratamento pode ser ajustado alterando a taxa de fluxo de sangue (Q_b), a taxa de fluxo da solução dialisante (Q_d), o clearance do hemodialisador (K_d), a taxa de ultrafiltração (UF) e o tempo de diálise (T_d), de modo a adequar a prescrição ao tamanho e necessidades do animal. (COWGILL, 2011).

Após a dialise, a concentração de ureia e outros solutos urêmicos acumulados, aumentam proporcionalmente a geração de ureia a partir da proteína dietética ingerida e ao catabolismo proteico endógeno, e inversamente ao clearance da função renal residual (K_r). O pico de ureia pré diálise e a exposição á ureia e outros solutos urêmicos será menor nos pacientes mais frequentemente e eficazmente dialisados. A prescrição da hemodiálise deve considerar o estado fisiológico, hematológico e bioquímico dos pacientes antes da sessão, bem como o alvo das modificações esperadas ao final de cada tratamento. A prescrição da diálise é individualizada para cada paciente e cada sessão de HD e visa atingir a opção dialítica para remoção eficiente de solutos e melhor ultrafiltração sem riscos terapêuticos para o paciente. (COWGILL e GUILLAUMIN, 2013).

A escolha do dialisador deve considerar o tipo de membrana, o tamanho dos poros e o volume total de sangue para preenchê-lo, ou seja, o *priming*. A membrana mais utilizada atualmente na medicina veterinária é composta de polissulfona, uma

membrana sintética com melhor biocompatibilidade que as membranas de celulose, ou celulose modificada. Quanto maior o tamanho do dialisador, maior será sua superfície de membrana para trocas de água e soluto e, portanto mais eficaz será a sessão de hemodiálise. No entanto, quanto maior o dialisador, maior será seu *priming* e consequentemente maior o volume de sangue exigido para preencher o circuito extracorpóreo. Portanto o tamanho do dialisador deve maximizar a eficiência da sessão e minimizar o volume de sangue extracorpóreo. O volume de sangue extracorpóreo suficiente para preencher o *priming* das linhas do circuito e do dialisador deve ser inferior a 10% do volume total de sangue do paciente. Em situações onde o *priming* é maior que 10% do volume de sangue do paciente, é vantajoso preencher o circuito extracorpóreo com expansor plasmático para minimizar a hipotensão e a hipovolemia. (BLOOM e LABATO, 2011).

O sangue ao entrar em contato com a membrana do dialisador ativa a cascata de coagulação, portanto, a HD pode ser considerada um procedimento trombótico e a anticoagulação é quase sempre utilizada nas sessões. O anticoagulante mais comumente utilizado na HD é a heparina não fracionada, que é infundida diretamente no circuito de sangue extracorpóreo na dose de 25 – 50U/Kg no início da sessão e 25U/Kg a cada hora. Na ultima hora da sessão não é realizada a heparina e se considera o paciente heparinizado por 6 a 8 horas após o termino da mesma. Se disponível, o tempo de coagulação ativado (TCA) do paciente deve ser monitorado a cada hora da sessão, com o objetivo de manter o mesmo em 1,6 a 2 vezes maior que o normal, ou seja, entre 160 a 200 segundos. (COWGILL e FRANCEY, 2006).

Embora a HD intermitente seja eficaz na redução dos níveis de ureia de forma rápida, a diminuição brusca de ureia ou dos níveis de sódio leva a diminuição da osmolaridade do plasma sanguíneo, o que pode desencadear o deslocamento rápido de fluido para as células do interstício e dos órgãos, e gerar quadros de edema cerebral, o que é denominado como síndrome do desequilíbrio da diálise (SDD). Por esse motivo, as sessões iniciais de HD são programadas para serem menos eficientes, de modo que se ajusta as taxas de fluxo de sangue e fluxo da solução dialisante para obter fluxos mais lentos, com tempo mais curto. (BLOOM e LABATO, 2011).

O cálculo da eficiência desejada da sessão de hemodiálise baseada na gravidade da uremia é realizado através da taxa de redução da ureia (URR). Gráficos baseados em dados obtidos em estudos em cães e gatos na Unidade de Hemodiálise para Animais de Companhia no Hospital Veterinário da Universidade da Califórnia em Davis, EUA

determinaram o volume de sangue que precisa ser processado pelo dialisador e a taxa de fluxo de sangue correspondente para atingir a determinada URR.

Na HD intermitente a taxa de fluxo de sangue é o principal determinante no *clearance* de moléculas pequenas como a ureia e o potássio. Portanto uma maneira de começar uma prescrição de HD é determinar a URR desejada (Figura 2) e o volume de sangue correspondente que deverá ser dialisado (Figura 3). O tempo de duração da sessão foi estabelecido também na Universidade da Califórnia em 1,5 a 2 horas para a primeira, 3 horas para a segunda e de 4 a 5 horas nas demais sessões. Após determinar o volume de sangue que deverá ser dialisado e o tempo da sessão, a taxa de fluxo de sangue é facilmente calculada em ml/min.

Uma URR horária (Figura 2) também pode ser utilizada como guia adicional para determinar o tempo de tratamento adequado para minimizar as intercorrências intradialíticas e maximizar a eficiência da sessão.

Sessão inicial	
Uréia < 200 mg/dL	URR < 0,5, não > 0,1 URR/h
200 - 300 mg/dL	URR 0,3 - 0,5, não > 0,1 URR/h
> 300 mg/dL	URR ≤ 0,4, não > 0,05 - 0,07 URR/h
Segunda sessão	
Uréia < 200 mg/dL	URR 0,6 - 0,7 / 0,12 - 0,15 URR/h
200 - 300 mg/dL	URR 0,6 - 0,4, não > 0,05 - 0,1 URR/h
> 300 mg/dL	URR ≤ 0,4, não > 0,05 - 0,1 URR/h
Terceira e demais sessões	
Uréia < 200 mg/dL	URR > 0,8 / > 0,15 URR/h
200 - 300 mg/dL	URR 0,5 - 0,6 / 0,15 - 0,1 URR/h
> 300 mg/dL	URR 0,5 - 0,6 / < 0,1 URR/h

FIGURA 2. Determinação da URR total e horária por sessão de HD, baseada no grau de uremia e número de sessões. (Adaptado de COWGILL e FRANCEY, 2006) (COWGILL e GUILLAUMIN, 2013).

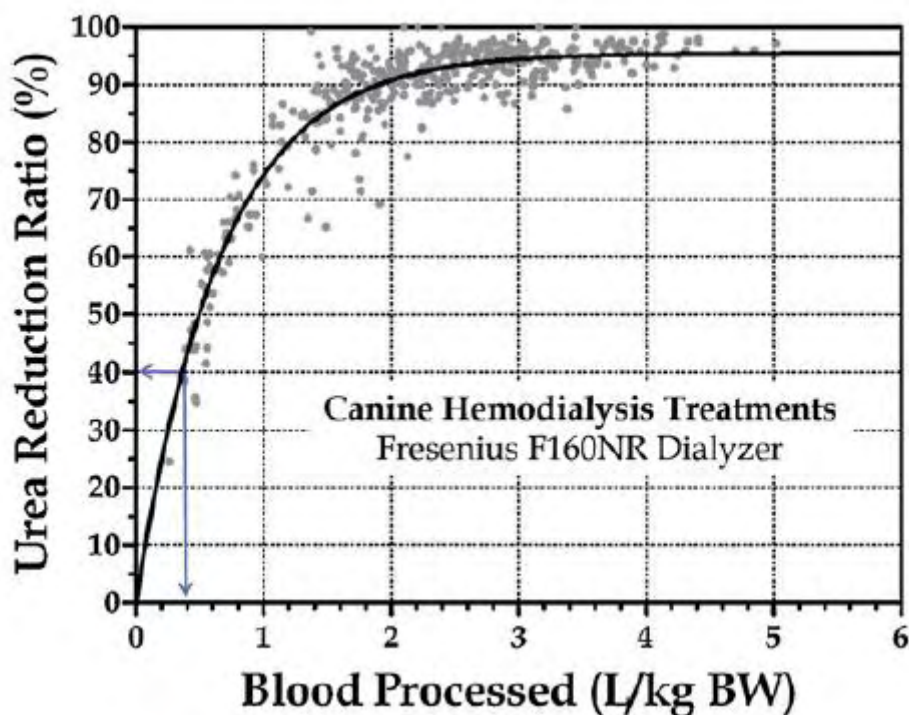


FIGURA 3. Determinação do volume de sangue por quilo de peso corporal que deverá ser processado durante a sessão de hemodiálise a partir da URR desejada. (COWGILL e FRANCEY, 2006) (COWGILL e GUILLAUMIN, 2013).

A grande discussão sobre HD envolve a remoção a partir do sangue de solutos como a ureia, creatinina, potássio entre outros eletrólitos, no entanto durante a hemodiálise o fluido também pode ser removido da corrente sanguínea, esse processo é chamado de ultrafiltração o que beneficia os pacientes hipervolêmicos. A velocidade e o volume de ultrafiltração alcançados dependem da estabilidade hemodinâmica do animal. A ultrafiltração excessiva pode remover líquido do espaço intravascular mais rapidamente do que a taxa de redistribuição a partir do interstício e do compartimento intracelular. Esse desequilíbrio pode causar hipovolemia, hipotensão e colapso circulatório, caso a ultrafiltração não seja prescrita e monitorada cuidadosamente. (BLOOM e LABATO, 2011). Baixas taxas de ultrafiltração, entre 5 a 10 ml/kg/h, são geralmente bem toleradas em cães e gatos, taxas mais rápidas devem ser prescritas com cautela e ajustadas de acordo com os sinais vitais e a pressão arterial do paciente (COWGILL e GUILLAUMIN, 2013).

5.6. Intercorrências dialíticas

As intercorrências associadas à HD foram amplamente reportadas e incluem, hipotensão, hipovolemia, problemas com o acesso vascular, complicações neurológicas, respiratórias, gastrointestinais e hematológicas. (ELLIOT, 2000).

Hipotensão e hipovolemia ocorrem durante a sessão de HD como resultado da ultrafiltração excessiva ou de grande volume de sangue no circuito extracorpóreo, e podem persistir durante ou entre as sessões de HD devido a perda de sangue em casos de hemorragia secundária a ulceração urêmica, heparinização excessiva, coagulopatia ou ainda a coagulação do circuito extracorpóreo onde o sangue removido do paciente não pode ser totalmente devolvido. O tratamento inclui diminuição da taxa de ultrafiltração, terapia com cristalóide ou colóide, terapia vasoconstritora e interrupção da sessão em casos graves. (COWGILL e GUILLAUMIN, 2013)

Problemas com acesso vascular são comuns e incluem trombose, insuficiência em fornecer fluxo de sangue adequado, e mais raramente hemorragias e infecções. A trombose e o fluxo de sangue insuficiente podem ser prevenidos com o preenchimento do lúmen do cateter com heparina entre as sessões de HD (CHALHOUB, LANGSTON e POEPPEL, 2011).

As complicações neurológicas podem ser causadas por encefalopatia urêmicas, trombose, hemorragia intracraniana ou síndrome do desequilíbrio da diálise. Os sinais clínicos envolvem agitação, desorientação, vômito, convulsões, coma e morte durante ou após a sessão de hemodiálise. A prevenção da síndrome do desequilíbrio da diálise inclui infusão de manitol durante a sessão, uso de perfil de sódio e eficiência limitada nas sessões, o tratamento pode ser realizado com a administração de manitol e diazepam (COWGILL e FRANCEY, 2006).

Sinais respiratórios podem ocorrer devido a doença pulmonar já existente, por complicações da HD, ou ambos. As complicações respiratórias envolvem pneumonia urêmica, hemorragia pulmonar, derrame pleural, edema pulmonar, tromboembolismo pulmonar (TEP), hipoxemia e hipoventilação. O ganho de volume circulante durante a sessão de HD ou falha em corrigir a hipervolemia podem desencadear o edema pulmonar e derrame pleural. Doença cardíaca preexistente pode contribuir para esse desfecho. (LANGSTON, 2010).

As complicações hematológicas envolvem trombocitopenia, leucopenia e anemia que podem ser causadas pela hemodiálise, pela doença primária ou por

comorbidades e devem ser tratadas de acordo com a causa, com infusão de coloide, sangue total compatível, concentrado de hemácias ou transfusões de plasma. (BLOOM e LABATO, 2011).

Sintomas gastrointestinais como náusea, vômitos e inapetência são comuns em pacientes urêmicos ou podem ser complicações resultantes da hipotensão induzida pela hemodiálise, síndrome do desequilíbrio da diálise, solução dialisante contaminado e reação a transfusão de sangue incompatível. Essas complicações podem ser tratadas com bloqueadores dos receptores de histamina, inibidores da bomba de prótons, antieméticos, estimulantes do apetite, nutrição enteral ou parenteral, conforme a necessidade individual de cada paciente. (COWGILL e LANGSTON, 2011).

Prognóstico.

Diversos fatores determinam o resultado e o prognóstico em longo prazo de animais com IRA. Esses fatores estão relacionados à reversibilidade da lesão renal (diretamente ligada a causa e gravidade da IRA), comorbidades, complicações e terapias médicas disponíveis. (SEGEV, *et al.*, 2008)

Ocasionalmente o rim tem capacidade de recuperação, porém a uremia grave pode levar a morte antes que a recuperação aconteça. As terapias médicas fornecem uma janela estreita de oportunidade para que a recuperação renal aconteça. A diálise amplia essa janela por tempo ilimitado na ausência de complicações fatais ou restrições financeiras. (LANGSTON, 2010)

À medida que a capacidade de recuperação renal está associada com a causa da IRA, etiologias diferentes produzem prognósticos diferentes. Limitado número de estudos têm investigado a associação da etiologia da IRA com seu prognóstico. Anúria ou oligúria persistente são fatores de risco de mortalidade mais consistente em estudos em cães e gatos com IRA, e são consideradas indicadores de prognóstico negativo. (COWGILL e FRANCEY, 2005)

Eatroff, *et al* (2012) em estudo que avaliou o desfecho a longo prazo de 135 cães e gatos com IRA tratados com hemodiálise intermitente entre os anos de 1997 a 2010, revelaram que dentre 93 cães submetidos a hemodiálise por diferentes causas, que foram: 43% por causa desconhecida, 23% infecciosas, 22% por intoxicações e 10% divididos entre sepse, rabdomiólise, nefropatia perdedora de proteínas e insolação, o número médio de tratamentos foi de 4 com intervalo entre as sessões de 1 a 2 dias, a

taxa de sobrevida global no momento da alta hospitalar foi de 53%, após 30 dias essa taxa caiu para 42% e após 365 dias a taxa de sobrevida global foi de 33%. Para todas as causas de mortalidade o tempo médio de sobrevivência para os cães foi de 9 dias. O autor conclui que cães e gatos com IRA tratados com HDI têm taxas de sobrevivência semelhantes à de pacientes humanos e embora tenha havido uma alta taxa de mortalidade antes da alta hospitalar, os pacientes que sobreviveram após o momento da alta tiveram alta probabilidade de sobrevivência em longo prazo.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Animais

O estudo contou com dados obtidos em 29 sessões de HD realizadas em cães portadores de IRA associada à infecção, sem critérios quanto à raça e idade e com peso corpóreo acima de cinco quilos, provenientes da clínica de Enfermidades Infecciosas da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ) da UNESP Campus de Botucatu, com consentimento esclarecido do proprietário por escrito. O estudo foi aprovado pelo Comitê de ética em experimentação animal desta universidade, sob protocolo nº 61/2011.

Local do Experimento

Os animais participantes do estudo foram acomodados na ala de internação da Clínica de Enfermidades Infecciosas em baias individuais e em sala separada dos portadores de doenças transmitidas por gotículas, contatos ou aerossóis, onde receberam todo o tratamento clínico.

O procedimento dialítico foi realizado no laboratório de Hemodiálise Veterinária na FMVZ da Unesp de Botucatu.

Delineamento

Os cães foram inicialmente classificados como portadores de IRA quando apresentaram elevação dos níveis de ureia acima de 100mg/dl, creatinina acima de 5mg/dl.

Esses animais foram tratados com reposição do déficit de líquidos com solução salina a 0,9%, nas seis primeiras horas de acordo com a fórmula: peso (kg) x %de desidratação x 10) (DIBARTOLA, 2006) e reposição nas próximas seis horas de perdas sensíveis (20ml/kg/dia) e perdas por vômitos e diarreia (60 ml/kg/dia). Em animais com

sinais clínicos de hipervolemia, como quemose, edema pulmonar (identificado pela monitorização da auscultação torácica) e aumento da pressão arterial sistólica acima de 140 mmHg, a reposição volêmica foi suspensa.

Foram incluídos no estudo os animais que após 24 horas apresentaram aumento no valor sérico da creatinina e assim indicado a terapia dialítica.

Os animais receberam suporte nutricional por via entérica quando não se alimentaram espontaneamente, para que não ocorram grandes perdas de massa corporal, o que auxilia na diminuição do tempo de recuperação do mesmo e favorece o prognóstico positivo.

Foram excluídos do estudo os animais que apesar da elevação dos níveis de uréia acima de 100 mg/dl, creatinina acima de 5mg/d, apresentaram sinais clínicos compatíveis com a presença de doença maligna como presença de massas ou tumores.

Tratamento Hemodialítico

O modalidade dialítica realizada foi a HD intermitente, em sessões diárias em máquina de hemodiálise de proporção com controle de ultrafiltração (UF). Os dialisadores utilizados eram compostos de polissulfona e com área de superfície de 0,7 m². O circuito extracorpóreo foi preenchido com solução salina isotônica e infundido nos animais no início da sessão de HD, para evitar quadros de hipovolemia e hipotensão, esse volume foi colocado como quantidade de UF da sessão em animais normoidratados. Nos animais com peso corpóreo abaixo de 15Kg, o *priming* foi preenchido com solução colóide, afim de minimizar a hipotensão no início da HD. Animais anêmicos com hematócrito abaixo de 15% foi realizada transfusão sanguínea antes do início da diálise. Em animais com quadros de hipervolemia foi programada uma taxa de UF de 10ml/kg/h. Os dialisadores e circuitos extracorpóreos foram de uso único, ou seja, não foi realizado reprocessamento dos materiais.

O acesso venoso foi estabelecido por punção percutânea com cateter duplo lúmen na jugular externa do cão e posicionado na veia cava cranial confirmado com radiografia, com preferência pela jugular direita, conforme técnica descrita por Cowgill & Langston (1996). Para o implante do cateter os animais foram submetidos à anestesia

local com lidocaína 2% sem vasoconstritor. A manutenção do cateter foi realizada com o preenchimento do mesmo ao final de cada sessão com heparina. No início de cada sessão a heparina contida no cateter era aspirada.



FIGURA 4. Cateter venoso de duplo lúmen para HD implantado por punção percutânea em jugular direita do cão.

A anticoagulação foi realizada com heparina sódica na dose inicial 50U/kg/h e a cada hora foi administrada a dose de 25 U/ kg. A solução dialisante foi composta por solução tampão de bicarbonato de sódio a 8,4% e solução de eletrólitos com glicose, na intenção de evitar quadros de hipoglicemia. A composição final da solução de diálise foi: sódio (138 mEq/L), potássio (2 mEq/L), bicarbonato (35 mEq/L), cloreto (108,5 mEq/L), cálcio (3,5 mEq/L) e glicose (100 mg/dl). A água utilizada nas sessões de hemodiálise foi previamente tratada por equipamento de osmose reversa portátil.

A eficiência de cada sessão de HD foi determinada de acordo com protocolo estabelecido no Hospital Veterinário da Universidade da Califórnia e publicado por Cowgill e Francey (2006). O tempo de duração das sessões foi estabelecido em 2 horas para as duas sessões iniciais, 2,5 horas para a 3ª e 4ª sessões e 3 horas para as demais sessões. O fluxo de sangue utilizado foi 5 ml/Kg/minuto nas 2 primeiras sessões, 10ml/Kg/minuto nas 3ª e 4ª sessões e 15 ml/kg/minuto nas demais sessões. O fluxo da solução dialisante foi mantido em 500ml/min. A eficiência de cada sessão de HD foi expressa pela taxa de redução (RR) de ureia e dos demais solutos calculada pela fórmula:

$RR(X) = 100 \times (1 - X_0/X_1)$ Onde:

X = soluto

X₀ = valor sérico do soluto pós-diálise

X₁ = valor sérico do soluto pré-diálise. (DAUGIRDAS, 2008)

Os animais que apresentarem episódios de hipotensão durante o procedimento hemodialítico, definida como pressão arterial sistólica menor que 100 mmHg, foram tratados com administração de solução salina isotônica na dose de 10 ml/Kg, via intravenosa (IV). Na persistência do quadro, a taxa de UF foi zerada.

O tratamento por HD foi suspenso no dia em que os animais apresentaram estabilização dos eletrólitos e dos níveis de ureia e creatinina em comparação com os mesmos valores obtidos antes da diálise anterior ou quando houve instabilidade hemodinâmica com hipotensão severa, o que contra-indica o procedimento.

Seguimento Clínico e Laboratorial

Avaliação laboratorial (ureia, creatinina, potássio, cálcio, fósforo, sódio, bicarbonato e pH séricos) foi realizada no início e após cada tratamento hemodialítico. Os animais foram acompanhados até o óbito ou estabilização dos níveis de creatinina sérica por três dias consecutivos após o termino do tratamento.

A avaliação clínica foi realizada diariamente antes e após a sessão de HD. Fora verificados parâmetros como: peso corpóreo, frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura corpórea, pressão arterial sistólica e saturação periférica de oxigênio (SpO₂).

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram expressos como média $\pm$ desvio padrão ou mediana (intervalo interquartilico) de acordo com as características de normalidade entre as variáveis. Para comparação entre os momentos pré e pós dialítico, incluindo todas as diálises foi utilizado o teste t pareado ou o teste de willcoxon de acordo com as características de normalidade entre as variáveis. Foi considerando significativo um valor de $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

Características iniciais dos animais estudados

Os animais participantes foram atendidos primeiramente no Ambulatório de Enfermidades Infecciosas do Hospital Veterinário da Unesp de Botucatu e encaminhados para hemodiálise após diagnóstico de IRA refratária a estabilização da volemia. As características individuais dos animais estão expressas na Tabela 1.

Tabela 1. Características iniciais dos animais estudados.

	Idade (anos)	Sexo	Raça	Peso (Kg)	Causa da IRA
Animal 1	2	Fêmea	Teckel	6,4	Ehrlichiose
Animal 2	5	Fêmea	SRD	14,3	mista
Animal 3	12	Fêmea	Cocker	12,3	Pneumonia + sepse
Animal 4	10	Macho	SRD	9,5	mista
					Infecção do trato
Animal 5	7	Macho	SRD	18,3	urinário

Avaliação da Eficiência da HD.

Foram avaliados os parâmetros bioquímicos séricos: creatinina (mg/dL), uréia (mg/dL), potássio (mEq/L), sódio (mEq/L), fósforo (mg/dL), cálcio (mg/dL), bicarbonato (mmol/L) e pH, imediatamente antes do início (Pré) e 5 minutos após o término (Pós) de cada sessão de HD. A taxa de redução de uréia e dos demais solutos podem ser visualizados na Tabela 2. Os valores médios e desvios-padrão pré e pós HD dos parâmetros creatinina, sódio, cálcio e bicarbonato estão expressos nas Tabelas 3, as medianas e interval interquartil pré e pós HD das concentrações de potássio, fósforo, ureia e pH estão expressos na Tabela 4.

Quanto à creatinina observou-se diminuição dos níveis séricos em todas as sessões de HD realizadas com p estatisticamente significante quando comparado os momentos pré em relação aos momentos pós HD.

A HD diminuiu os valores de ureia sérica em todos os momentos avaliados com taxas de redução de ureia (URR) que oscilaram entre 0,13 e 0,54 e diferença

significativa ($p < 0,001$) quando comparado os momentos pré em relação aos momentos pós HD.

Observou-se aumento dos valores do pH sérico em todas as sessões de HD realizadas com diferença significativa ($p < 0,001$). Os valores de bicarbonato sérico também aumentaram após as sessões de HD em todos os animais. Quando comparadas as médias dos momentos pré HD em relação aos momentos pós HD observou-se diferença significativa ($p < 0,001$).

Em relação aos níveis de cálcio sérico pré e pós dialíticos não foram observadas diferenças estatisticamente significantes. Todos os valores obtidos mostraram-se dentro dos valores de referência normais descritos na literatura em todos os momentos avaliados.

Quanto aos valores séricos de sódio todos os animais encontravam – se hipernatrêmicos em todos os momentos pré-diálise, e a HD foi capaz de remover parte desse soluto. Porém quando comparadas as médias obtidas entre os momentos pré e pós HD houve diferença significativa.

Todos os animais encontravam-se hiperfosfatêmicos no momento do início do tratamento dialítico. Observou-se redução nos valores do fósforo sérico em todas as sessões de HD realizadas com diferença significativa quando comparadas as medianas entre os momentos pré e pós HD.

O potássio sérico também apresentou queda dos valores após a HD em todas as sessões com p significativo quando comparadas as medianas dos momentos pré em relação aos pós HD.

Tabela 2. Média da taxa de redução (RR), desvio padrão (DP) e intervalo de valores dos solutos, ureia, potássio, sódio, fósforo, cálcio e bicarbonato séricos obtidos durante as sessões de hemodiálise.

	Média R.R.	DP	Intervalo de valores
Potássio	0,198	0,11	0,02 - 0,31
Sódio	0,01	0,03	-0,04 - 0,04
Fósforo	0,27	0,16	0,18 - 0,45
Cálcio	-0,03	0,10	-0,27 - 0,08
Creatinina	0,23	0,14	0,08 - 0,46
Uréia	0,25	0,16	0,13 - 0,54
Bicarbonato	-0,12	0,18	-0,3 - 0,11

Tabela 3. Médias, desvios-padrão e valores de p para os parâmetros bioquímicos séricos creatinina (mg/dL), sódio (mEq/L), cálcio (mg/dL) e bicarbonato (mmol/L) nos momentos pré e pós HD.

		PRÉ HD		PÓS HD		
	n	Média	D.P	Média	D.P	p
Sódio	29	161,03	8,35	158,31	8,67	0,002
Cálcio	29	10,12	1,41	10,01	0,96	0,475
Creatinina	29	9,81	3,87	6,83	2,79	<0,001
Bicarbonato	29	15,77	4,05	20,06	4,02	<0,001

Tabela 4. Medianas, intervalo Interquartil e valores de p para os parâmetros bioquímicos séricos ureia (mg/dL), fósforo (mg/dL), potássio (mEq/L) e pH nos momentos pré e pós HD.

		PRÉ HD		PÓS HD		
	n	Mediana	IQ	Mediana	IQ	p
Potássio	29	5,40	2,00	4,20	1,10	<0,001
Fósforo	29	17,30	9,34	10,60	9,30	<0,001
Ureia	29	320,00	135,50	198,00	124,00	<0,001
pH	29	7,28	0,08	7,36	0,09	<0,001

Avaliação Hematológica.

As médias, desvios-padrão e valores de p da contagem de plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$), avaliados pré e pós HD, estão expressos na Tabela 5. As medianas, intervalo Interquartil e valores de p da contagem de hemoglobina (g /dL) e leucócitos (cél / mm^3) nos momentos pré e pós HD estão expressos na tabela 6.

Os valores da concentração de hemoglobina estavam diminuídas nos momentos pós HD quando comparados com os momentos pré HD com p significativo. A contagem do número de plaquetas diminuiu nos momentos pós HD em relação aos momentos pré HD com p estatisticamente significativo.

A contagem de leucócitos esteve elevada, acima de $20000/\text{mm}^3$ em oitenta por cento das sessões de HD. Não observou-se diferença estatística quando comparada a mediana do momento pré com o pós HD.

Tabela 5. Médias, desvios-padrão e valores de p da contagem de plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$), nos momentos pré e pós HD.

		PRÉ HD		PÓS HD		
	n	Média	D.P	Média	D.P	p
Plaquetas	29	145896,6	66805,9	138862,1	64930,0	0,0001

Tabela 6. Medianas, intervalos Interquartílicos e valores de p da contagem de hemoglobina (g /dL) e leucócitos (cél / mm^3) nos momentos pré e pós HD.

		PRÉ HD		PÓS HD		
	n	mediana	IQ	mediana	IQ	p
Hemoglobina	29	6,74	5,00	6,04	4,45	<0,001
Leucócitos	29	24690	9175	24500	7655	0,611

Intercorrências Intradialíticas.

Nas 29 sessões de HD realizadas foram observadas intercorrências intradialíticas como vômito em quatro sessões (13,79%), hipotensão em 5 sessões (17,24%), alteração neurológica com vocalização e agitação em 1 sessão (3,44%) e queda da saturação periférica de oxigênio em 7 sessões (24,14%).

Não houve intercorrências relacionadas ao cateter venoso central, como obstruções e necessidade de troca do mesmo.

6. DISCUSSÃO

O presente estudo abordou o tratamento de cães com IRA associada à infecção com a terapia hemodialítica, na modalidade HD intermitente diária. Os resultados obtidos mostraram que a hemodiálise foi eficaz em promover o controle metabólico dos pacientes com poucas complicações clínicas intradialíticas.

Este estudo é a primeira experiência nacional com pacientes gravemente enfermos submetidos à HD e também a primeira experiência do Serviço de Hemodiálise na FMVZ UNESP – Botucatu e contou com a participação de pacientes oriundos do ambulatório de Enfermidades Infecciosas portadores de IRA associada à infecção.

Dos pacientes hemodialisados, 80% evoluíram para óbito e 20% para DRC (doença renal crônica) clinicamente compensado. A alta taxa de mortalidade observada deve-se primeiramente a gravidade dos casos, ou seja, em algum momento durante a evolução clínica, todos os pacientes que morreram apresentaram complicações respiratórias graves, como pneumonia e insuficiência respiratória, que elevou a taxa de mortalidade da IRA nesse estudo, e corrobora os dados obtidos em estudo em humanos com IRA e lesão pulmonar concomitante. Não foi observada mortalidade intradialítica.

Segundo Hopper (2007), a taxa de mortalidade em humanos por IRA permanece elevada (50% -60%), apesar da disponibilidade de diálise. A morte destes pacientes é frequentemente o resultado de danos causados pela uremia em outros órgãos que não os rins. A lesão pulmonar aguda (LPA) em pacientes com IRA pode ser comum, o que eleva a mortalidade para 80% nos indivíduos com IRA e LPA. O mecanismo da LPA ainda não é compreendido e atualmente é uma área importante de pesquisa, porém estudos em animais com IRA mostram uma elevação da circulação de citocinas, incluindo as pró inflamatórias interleucina-6 e interleucina β , que parecem estar

envolvidas no aparecimento da LPA e consequente aumento da mortalidade nessa população.

Outros fatores que devem ser considerados em relação às complicações pulmonares fatais e altas taxas de mortalidade nesses pacientes são a ausência de suporte ventilatório mecânico e unidade de terapia intensiva (UTI) para a manutenção da vida, procura por atendimento veterinário tardio, ou seja, o proprietário busca o médico veterinário após a instalação dos sintomas apresentados pelo animal e na maioria das vezes já com complicações extra renais, e número reduzido de animais participantes do estudo. Vale ressaltar que a alta taxa de mortalidade observada em pacientes humanos é verificada apesar da disponibilidade de todos os recursos terapêuticos citados acima.

Estudo retrospectivo publicado recentemente abordou o desfecho em longo prazo de cães e gatos com IRA tratados com hemodiálise intermitente, os autores abordaram as causas infecciosas em cães separadamente e encontraram uma taxa de sobrevivência para estes pacientes de 90% no momento da alta hospitalar. (EATROFF, 2012). Os pacientes que se enquadraram nas causas infecciosas eram portadores apenas de leptospirose ou pielonefrite, ou seja, a ausência de pacientes com comorbidades extra renais, como sepse, é um fator que pode ter influenciado positivamente os resultados. Na medicina veterinária não existem estudos que avaliaram animais sépticos portadores de IRA.

A eficiência da hemodiálise foi verificada neste estudo a partir da avaliação bioquímica sérica dos pacientes, mensurados antes e após as sessões de HD. Pode-se observar que a HD foi eficaz na redução de moléculas como ureia, creatinina, fósforo e potássio, como na melhora do pH sanguíneo devido o aumento do bicarbonato sérico, sem induzir alterações capazes de causar problemas clínicos ao paciente como hipocalemia, hipocalcemia e hiponatremia. A capacidade da hemodiálise em diminuir tão eficazmente os níveis de fósforo sérico observados utilizando a diálise de curta duração deveu-se aos valores extremamente elevados encontrados nos pacientes, favorecendo o gradiente de difusão, devendo-se considerar que em humanos a HD diária é o método de TSR associado aos melhores resultados quanto ao controle dos níveis séricos de fósforo. (DAUGIRDAS, 2008).

A frequente ocorrência de trombocitopenia ao final das sessões de HD é uma reação adversa comum em pacientes que recebem terapia anticoagulante com heparina. A provável ocorrência nos cães deste estudo é caracterizada como trombocitopenia do

tipo I, transitória e benigna, causada pela agregação plaquetária induzida diretamente pela heparina e raramente associada com complicações tromboembólicas. Já a trombocitopenia do tipo II é observada após alguns dias da utilização da heparina e é causada pela agregação de IgG e IgM às plaquetas, considerada uma reação imunoalérgica e que está frequentemente associada a complicações tromboembólicas. (HAAS, WALENGA e JESKE, 1999).

Quedas dos valores de hemoglobina foram observadas no momento pós HD devido à perda sanguínea inerente ao procedimento hemodialítico.

As intercorrências intradialíticas mais prevalentes nesse estudo foram à queda da saturação de oxigênio periférica (SpO₂) e a hipotensão. A queda da SpO₂, possivelmente deveu-se às complicações respiratórias frequentemente observadas nos pacientes do estudo agravada pela hipotensão ocasional.

A hipotensão é a principal complicação observada em pacientes em HD, seja animal ou humano e neste estudo foi verificada em 17,24% do total de sessões realizadas. A ocorrência de hipotensão pode ser explicada pela remoção do volume sanguíneo no início da sessão para o preenchimento do circuito extracorpóreo, principalmente em animais com menor peso corpóreo. Nos pacientes abaixo de 15 quilos de peso corpóreo foi utilizado circuito extracorpóreo neonatal, ou seja, com volume de preenchimento menor, e previamente preenchido com solução colóide, o que minimizou a ocorrência de hipotensão no início da sessão HD. A hipotensão durante a sessão de HD pode também ser explicada pela exposição do sangue às membranas do hemodialisador que induz a liberação de citocinas e outros mediadores inflamatórios ou ainda pelo valor excessivo de UF, que diminui rapidamente o volume circulante. As hipotensões durante as sessões de HD foram tratadas e facilmente corrigidas com infusão de solução fisiológica em *bolus* e diminuição do valor de UF quando refratária ao tratamento inicial. Não foi observado sinais de hipervolemia nos animais, como quemose, edema pulmonar ou hipertensão arterial em nenhum momento durante o tratamento ou entre as sessões de HD.

A ocorrência de alterações neurológicas intradialíticas, observada em apenas uma sessão de HD, podem ser ocasionadas pela uremia severa, levando à encefalopatia urêmica, ou ainda pela síndrome do desequilíbrio da diálise, que é causada por alterações na osmolaridade do sangue devido a HD. Essa condição está associada com a remoção de ureia do compartimento sanguíneo mais rapidamente do que a difusão da mesma do compartimento intracelular para o sangue, resultando em alteração da

osmolaridade sanguínea e gradiente osmótico que causa edema intracelular e sinais clínicos de edema cerebral como vocalização, agitação, convulsões, coma e morte. Outra explicação para a ocorrência da síndrome é a rápida correção da acidose metabólica pelo bicarbonato presente na solução dialisante acarretando acidose paradoxal no SNC. (SHERMAN, T. e ING, 2008)

7. CONCLUSÃO.

Os dados obtidos comprovam que a HD intermitente é um método seguro para o tratamento da IRA em pacientes gravemente enfermos, pois não foi observada mortalidade intradialítica, e eficiente em promover a redução de moléculas como fósforo, uréia, creatinina e potássio séricos e em ofertar bicarbonato, o que promove uma melhora do pH sanguíneo e consequente resolução da acidose metabólica e suas consequências.

8. BIBLIOGRAFIA.

ABDULKADER, R.C.R.M., SILVA, M.V. Injúria Renal Aguda na Leptospirose. In: HOMSI, E. PALOMBA, H. **Injúria Renal Aguda no Paciente Crítico**. Ed.Atheneu, São Paulo. 2010. cap.9, p. 89 -112.

ADIN, C.A.,COWGILL, L.D. Treatment and outcome of dogs with leptospirosis: 36 cases (1990–1998). *Journal Am. Vet. Med. Assoc.* vol. 216(3), p.371-375. 2000.

BLOOM, C. A.; LABATO, M. A. Intermittent Hemodialysis for Small Animals. **Vet Clin Small Animals**, n. 41, p. 115-133, 2011.

BRUNKER, J.D., *et al.* Indices of urine N-acetyl-beta-Dglucosaminidase and gamma-glutamyl transpeptidase activities in clinically normal adult dogs. **Am. Jour. Vet. Res.**vol. 70(2).p. 297–301. 2009.

CHALHOUB, S.; LANGSTON, C. E.; POEPEL, K. Vascular Access for Extracorporeal Renal Replacement Therapy in Veterinary Patients. **Vet Clin Small Anim**, New York, v. 41, p. 147–161, 2011.

CODNER, E. C. E. A. Investigation of glomerular lesions in dogs with acute experimentally induced Ehrlichia canis infection. **Am Journal Vet Res**, v. 53, p. 2286-2291, 1992.

COWGILL, L. D. Urea Kinetics and Intermittent Dialysis Prescription in Small Animals. **Vet Clin Small Animals**, n. 41, p. 193-225, 2011.

COWGILL, L.D.; ELLIOT, D.A. Insuficiência renal aguda. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna veterinária**. 5.ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2004. c.168, p.1701-1721.

COWGILL, L. D.; FRANCEY, C. Hemodialysis. In: DIBARTOLA, S. P. **Fluid, Eletrolyte and Acid-Base Disorders i Small Animal Practice**. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006. p. 650-677.

COWGILL, L. D.; FRANCEY, T. Acute uremia. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. Philadelphia: Elsevier Saunders, v. 2, 2005. p. 1731-1751.

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

COWGILL, L.D.; LANGSTON, C. **Role of hemodialysis in the management of dogs and cats with renal failure**. Vet Clin North Am Small Anim Pract. V. 26, p. 1347 – 78, 1996.

COWGILL, L. D.; LANGSTON, C. Acute Kidney Insufficiency. In: BARTGES, J.; POLZIN, J. D. **Nephrology and Urology of Small Animals**. 1º edição. ed. Iowa - USA: Blackwell Publishing Ltd., 2011. p. 472 - 523.

DAHER, E.F. *et al.* Leptospirosis-associated acute kidney injury. **Jornal Bras. Nefrol**.vol. 32 (4). p.408-415. 2010.

DAMINET, C. *et al.* Leptospirosis in dogs: a review with emphasis on clinical aspects. **Veterinary Record**. vol. 4. 2008.

DAUGIRDAS, J. T. Princípios fisiológicos e Modelo da Cinética da Ureia. In: DAUGIRDAS, J. T.; BLAKE, P. G.; ING, T. S. **Manual de Diálise**. quarta. ed. Philadelphia: Guanabara , 2008. p. 23 - 54.

DEPNER, T.A. Uremic toxicity: urea and beyond. **Semin Dial**. vol.14(4). p. 246–251. 2001

DEVRIESE, A.S. Prevention and treatment of acute renal failure in sepsis. **J Am SocNephrol**. vol. 14. p. 792–805. 2003.

DIBARTOLA, S.P., CHEW, D.J., SCHENCK, P.A. **Acute Renal Failure**. In: **Canine and Feline Nephrology and Urology**. 2° Ed. Ed. Elsevier Saunders. Missouri. 2011. cap.3. p. 63 – 92.

DIBARTOLA, S.P. Disorders of sodium and water: hypernatremia and hyponatremia. In: DIBARTOLA, S.P. **Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice**. Ed. Saunders Elsevier. St. Louis, MO. 2006. p. 47–79.

DIBARTOLA, S.P., MORAES, H.A. Disorders of potassium: hypokalemia and hyperkalemia. In: DIBARTOLA, S.P. **Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in SmallAnimal Practice**. Ed. Saunders Elsevier, St. Louis,MO. 2006. p. 91–121.

EATROFF, A. E. E. A. Long-term outcome of cats and dogs with acute kidney injury treated if intermittent hemodialysis: 135 cases (1997 - 2010). **JAVMA**, v. 241, n. 1, p. 1471-1478, december 2012.

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

ELLIOT, J., GRAUER, G. F. **Manual of canine and feline nephrology and urology**. 2 ed., BSAVA, Englant, 2007. c. 17, p. 215-222.

EUBIG, P. A. E. A. Acute renal failure in dogs after the ingestion of grapes or raisin: a restropective evolution of 43 dogs (1992-2002). **Journal Vet Intern Med**, v. 19, p. 663-674, 2005.

FIACCADORI, E., CREMASCHI, E. Nutritional assessment and support in acute kidney injury. **Current opinion in critical care**, Parma, v. 15, p. 474-480, 2009.

FIEGHEN, H., *et al*. Renal replacement therapy for acute kidney injury. **Nephron Clin Pract**. vol. 112(4). p. 222–229. 2009.

FISCHER, J. Veterinary hemodialysis: advances in management and technology. **Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice**, v. 34, p. 935-967, 2004.

FONTAINE, A.G. Canine Leptospirosis – Do we have a problem?. **Veterinary Microbiology**. vol. 117. p. 19 -24. 2006.

FORRESTER, S.D. Nefropatias e ureteropatias. In BIRCHARD, S.J.; SHERDING, R.G. Manual Saunders Clínica de pequenos animais. São Paulo: Roca, 2003

FRANCEY, T. **Vascular access for renal replacement therapies**. Advanced Renal Therapies Symposium. New York: [s.n.]. 2010. p. 33-34.

FREIRE, I.M.A. *et al.* Alterações na bioquímica hepática em cães com leptospirose aguda determinada por amostras do sorogrupo *Icterohaemorrhagiae*. **Ciência Rural**. vol. 38. p. 2630 – 2632. 2008.

GARWOOD, S. Ischemic acute renal failure. In: RONCO, C.; BELLOMO, R.; KELLUM, J. A. **Critical Care Nephrology**. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009. p. 157–162.

GOLDSTEIN, R.E. Canine Leptospirosis. **Vet. Clin. Small Anim.** vol. 40. p. 1091 – 1101. 2010.

GRANT, D.;FORRESTER, S.D. Doenças do rim e ureter. In. BIRCHARD, S.J.; SHERDING, R.G. Manual Saunder-Clinica de pequenos animais. 3 ed. São Paulo: Roca, 2008. c. 7, p. 881-916.

GREENE, C.E. *et al.* Leptospirosis. In: GRENE, C.E. **Infectious disease of dog and cat**. Ed. Elsevier Inc. Missouri. 2012. cap. 44. p. 402 – 415.

HAAS, S.; WALENGA, J. M.; JESKE, W. P. E. A. Heparin-induced thrombocytopenia: clinical considerations and alternative anticoagulation with various glycosaminoglycans and thrombin inhibitors. **Clin Appl Thromb Hemost**, v. 5, n. 1, p. 52-59, 1999.

HASS, G. F., 2008. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10183/16258>>. Acesso em: 19 abril 2013.

HOENICH, N. A.; RONCO, C. Selecting a dialyzer: technical and clinical considerations. In: NISSENSON, A. R.; FINE, R. N. **Handbook of Dialysis Therapy**. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. p. 263-278.

HOPPER, T.S. *et al.* Acute renal failure after bilateral nephrectomy is associated with cytokine-mediated pulmonary injury. *Jornal Am. Soc. Nephrol.* v.18, p. 155 – 164. 2007.

HUTTON, T. A. E. A. Search for *Borrelia burgdorferi* in kidneys of dogs with suspected “Lyme nephritis”. **Journal Vet intern Med**, n. 22, p. 860-865, 2008.

KOGIKA, M.M., et al. Serum ionized calcium in dogs with chronic renal failure and metabolic acidosis. **Vet Clin Pathol**. vol. 35, p. 441–445. 2006.

LABATO, M. Strategies for management of acute renal failure. **Veterinary Clinics of the North America: Small Animal Practice**, v. 31, p. 1265-1287, 2001.

LAMEIRE, N., et al. The prevention of acute kidney injury: an in-depth narrative review: Part 2: drugs in the prevention of acute kidney injury. **NDT Plus**. vol. 2. p. 1–10. 2009.

LANGSTON, C. Acute uremia. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and the cat**. 7º edição. ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2010. p. 1969-1985.

LANGSTON, C.E. Managing fluid and electrolyte disorders in renal failure. *Vet Clin North Am Small Animal Pract.* vol. 38(3), p. 677 – 697. 2008.

LANGSTON, C. **Prescription for intermittent hemodialysis and CRRT.** Advanced Renal Therapies Symposium. New York : Animal Medical Center. 2010. p. 41-52.

LANGSTON, C. Hemodialysis. In: POLZIN, D. J.; BARTGES, J. **Nephrology and urology of small animals.** iowa: Blackwell, v. 1, 2011. p. 255-285.

LANGSTON, C. E.; BOYD, L. M. Diseases of the kidney. In: MORGAN, R. V. **Handbook of Small Animal Practice.** Philadelphia: Elsevier, 2007. p. 500-527.

LEVETT, P.N. Leptospirosis. **Clin Microbiol Rev.** vol. 14(2). p. 296–326. 2001.

MELCHERT, A. Tratamento hemodialítico da insuficiência renal aguda por gentamicina em cães. 2005. 65f. Tese (Doutorado em Fisiopatologia em Clínica Médica) – Curso de Pós-graduação em Medicina, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Unesp, Botucatu.

MEHTA, R.L., et al. Refining predictive models in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* vol. 13(5). p. 1350–1357. 2002.

MENEZES, A.M.C., et al. Desenvolvimento de um modelo experimental de hemodiálise em cães. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.30, p. 861-867, 2010.

MORROW, C. M. K. E. A. Canine renal pathology associated with grape or raisin ingestion: 10 cases. **Journal Vet Diagn Invest**, v. 17, p. 223-231, 2005.

NELSON, R.W.;COUTO, C.G. Insuficiência renal aguda. *Medicina interna de pequenos animais.* 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.p. 584-590.

OSBORNE, C.A., et al. A clinician's analysis of urinalysis. In: OSBORNE, C.A., FINCO, D.R. **Canine and Feline Nephrology and Urology**. 1995. Ed. MD:Williams & Wilkins, Baltimore. p. 136–205.

OSBORNE, C.A., et al. Percutaneous needle biopsy of the kidney. Indications, applications, technique, and complications. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. vol. 26(6). p. 1461–1504. 1996.

PANNU, N.; NADIM, M. K. An overview of drug-induced acute kidney injury. **Critical Care Medicine**, v. 36, p. S216 - S223, 2008.

ROSS, L. Acute Kidney Injury in dogs and cats. **Vet. Clin. Small Anim**. v. 41, p. 1 – 14. 2011.

ROSS, L.R. & LABATO, M.A. Peritoneal dialysis. In: DIBARTOLA, S.P. **Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice**. 2006. Ed. Saunders Elsevier, St. Louis, MO. p. 635–649.

RUMBEIHA, W. K. E. A. A comprehensive study of Easter lily poisoning in cats. **Journal Vet Diagn Invest**, v. 16, p. 527-541, 2004.

SANTOS, O.F.P. et al. Insuficiência renal aguda. In: RIELLA, M.C. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólítico**. 4 ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2003. cap 21, p. 388-401.

SCHENCK, P.A. & CHEW, D.J. Prediction of serum ionized calcium concentration by use of serum total calcium concentration in dogs. **Am J Vet Res**. vol. 66. p. 1330–1336. 2005.

SEDLACEK, H.S., et al. Comparative efficacy of maropitant and selected drugs in preventing emesis induced by centrally or peripherally acting emetogens in dogs. **J Vet Pharmacol Ther**. Vol. 31(6). P. 533 - 537. 2008.

SEGEV, G. et al. A novel clinical scoring system for outcome prediction in dogs with acute kidney injury managed by hemodialysis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, p. 301-308, 2008.

SEGEV, G. **Techniques in hemodialysis**. Advanced Renal Therapies Symposium. New York: [s.n.]. 2010. p. 9-12.

SEGURO, A.C. Renal Involvement in Leptospirosis. New Insights into Pathophysiology and Treatment. The Bras. J. of Infectious Diseases. vol. 12(3). p. 248 – 252. 2008.

SHERMAN, R. A.; T., D. J.; ING, T. S. Complicações durante a hemodiálise. In: DAUGIRDAS, J. T.; BLAKE, P. G.; ING, T. S. **Manual de Diálise**. 4º edição. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2008. p. 158 - 177.

SIGRIST, N.E. Use of dopamine in acute renal failure. **J Vet Emerg Crit Care**. vol.17(2). p.117–126. 2007.

TABER, S. S.; MUELLER, B. A. Drug-associated renal dysfunction. **Critical Care Clinical**, v. 22, p. 357-374, 2006.

VADEN, S.L., et al. A retrospective case-control of acute renal failure in 99 dogs. **J Vet Intern Med**. vol. 11(2). p. 58–64. 1997.

VAIDYA, V.S., et al. A rapid urine test for early detection of kidney injury. **kidney Int**. vol. 76(1). p. 108–114. 2009.

VEADO, J.C.C. et al. Hemodiálise na medicina veterinária. **Cadernos Técnicos de Veterinária e Zootecnia**. Belo Horizonte, v. 32, p.98-103, 2000.

WORWAG, S. & LANGSTON, C.E. Feline acute intrinsic renal failure: 32 cats (1997–2004). **J AmVet Med Assoc**. vol. 232(5). p. 728–732. 2008.

YANG, C.W. Leptospirosis renal disease: Understanding the initiation by toll like receptors. *Kidney Int.* vol. 72, p. 918 – 925. 2007.

YEUN, J. Y.; DEPNER, T. A. Principles of hemodialysis. In: PEREIRA, B. J. G.; SAYEGH, M. H.; BLAKE, P. **Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation.** PHILADELPHIA: ELSEVIER SAUNDERS, 2005. p. 307–340.

ZATELLI, A. E. A. Glomerular lesions in dogs infected with *Leishmania* organisms. **Am J Vet Res**, v. 64, p. 558-561, 2003.

9. Trabalho a ser enviado para revista Veterinária e Zootecnia.

**AVALIAÇÃO DE SESSÕES DE HEMODIÁLISE EM CÃES PORTADORES DE
INJÚRIA RENAL AGUDA ASSOCIADA À INFECÇÕES.**

**EVALUATION OF HEMODIALYSIS SESSIONS IN DOGS WITH ACUTE
KIDNEY INJURY ASSOCIATED THE INFECTIONS.**

**EVALUACIÓN DE LAS SESIONES DE HEMODIÁLISIS EM PERROS
PORTADORES DE INJÚRIA RENAL AGUDA ASOCIADA A LAS
INFECCIONES.**

AValiação de Sessões de Hemodiálise em Cães Portadores de Injúria Renal Aguda Associada à Infecções.

RESUMO

Com o objetivo de avaliar a eficiência e segurança da hemodiálise (HD) em cães portadores de injúria renal aguda (IRA) associada à infecção, foram avaliadas 29 sessões de hemodiálise (HD) realizadas em cães atendidos no ambulatório de enfermidades infecciosas. No atendimento primário os animais possuíam uréia sérica acima de 100mg/dL, creatinina sérica acima de 5mg/dL e sintomas de IRA. Esses animais receberam reposição de volume com fluidoterapia até a normovolemia em seis horas. Após 24 horas, a HD diária foi indicada para os animais que apresentaram aumento da creatinina sérica. O tratamento foi suspenso quando o valor sérico da creatinina no momento pós-diálise e pré-diálise do dia subsequente permaneceram estáveis ou quando o animal apresentou instabilidade hemodinâmica. Foi realizada avaliação laboratorial diária, (creatinina, ureia, potássio, sódio, fósforo, cálcio, bicarbonato e pH séricos, pré e pós-diálise). Os resultados mostraram diminuição das concentrações séricas de creatinina, ureia, sódio, fósforo e potássio em todas as sessões de HD, aumento nos valores de pH e bicarbonato séricos e não foram observados diferenças significativas nos valores de cálcio sérico. A taxa de redução de ureia (URR) obtida nas sessões de hemodiálise variou de 0,13 a 0,54. Os valores de hemoglobina e contagem de plaquetas diminuíram em todas as sessões de HD. As diferenças nos valores de leucócitos pré e pós HD não mostraram diferença estatística. Complicações intradialíticas foram hipotensão (17,24%), alterações neurológicas com vocalização e agitação (3,44%), vômito (13,79%) e queda da SpO₂(24,14%). A mortalidade observada no decorrer do tratamento ocorreram por complicações respiratórias e sepse. Não foi observada mortalidade intradialítica. Em conclusão a HD mostrou-se eficaz em promover o controle metabólico nesses pacientes com poucas complicações clínicas intradialíticas, o que a torna um método seguro em pacientes gravemente enfermos.

Palavras – Chave: Injúria renal aguda, hemodiálise, cães.

EVALUATION OF HEMODIALYSIS SESSIONS IN DOGS WITH ACUTE KIDNEY INJURY ASSOCIATED THE INFECTIONS.

ABSTRACT

With the objective of assessing the efficiency and safety of hemodialysis (HD) in dogs with acute renal injury (ARI) associated with the infection, were studied 29 hemodialysis performed in dogs treated in outpatient clinic of infectious diseases. At initial evaluation the animals had serum urea above 100mg/dL, serum creatinine greater than 5 mg/dL and symptoms of IRA. The animals received volume replacement with fluid until the normovolemia in six hours. After 24 hours, daily hemodialysis (HD) was indicated to animals that showed increase of serum creatinine. HD treatment was discontinued when the value of post dialysis serum creatinine and the next pre dialysis measurement remained stable or when the animal presented hemodynamic instability. The animals were monitored daily by laboratory examination (pre and post dialysis serum creatinine, urea, sodium, potassium, phosphorus, calcium, bicarbonate and pH). The results showed decrease of serum creatinine, urea, sodium, fosphorus and potassium in all the HD sessions; increase of pH values and no significant differences in the values of serum calcium. The urea reduction tae (URR) ranged from 0.13 to 0.54. The values of hemoglobin levels and the platelet count decreased in all sessions of HD. The values of leukocytes before and after HD showed no statistical difference. Intradialytic complications were hypotension (17.24 %), neurological changes with vocalization and agitation (3.44 %), vomiting (13.79 %) and decrease in SpO2 (24.14 %). Mortality was not experienced during HD session. The mortality observed was due to respiratory complications and sepsis. In conclusion, HD was effective in promoting metabolic control in patients with few clinical intradialytic complications which makes it a safe method in severely ill patients.

Key – Words: Acute renal injury, hemodialysis, dogs.

EVALUACIÓN DE LAS SESIONES DE HEMODIÁLISIS EM PERROS PORTADORES DE INJÚRIA RENAL AGUDA ASOCIADA A LAS INFECCIONES.

RESUMEN

Con el fin de evaluar la eficacia y seguridad de la hemodiálisis (HD) en perros con insuficiencia renal aguda (IRA) asociada a la infección se evaluaron 29 sesiones de hemodiálisis (HD) en los perros tratados en el ambulatorio de las enfermedades infecciosas. En la atención primaria de los animales tenían urea sérica por encima de 100mg/dl, la creatinina sérica por encima 5mg/dL y síntomas de IRA. Estos animales recibieron reposición de volumen con el líquido hasta la normovolemia en seis horas. Después de 24 horas, el diario HD fue nominado para los animales mostraron un aumento de la creatinina sérica. El tratamiento se interrumpió cuando el valor de la creatinina sérica en los días post-diálisis y pre-diálisis posteriores se mantuvo estable o cuando el animal presentó inestabilidad hemodinámica. Los animales se controlaron diariamente con la realización del examen de laboratorio (pre-y post-diálisis, la creatinina, la urea, potasio, sodio, fósforo, calcio, y bicarbonato de suero pH). Los resultados mostraron una disminución de las concentraciones séricas de creatinina, urea, sodio, fósforo y potasio en todas las sesiones de HD, aumento en el pH e bicarbonato de suero y no se observaron diferencias significativas en los valores de calcio en suero. La relación de reducción de urea (URR) obtenido en hemodiálisis osciló 0,13-0,54. El la hemoglobina y plaquetas disminuyeron en todas las sesiones de HD. Intradialíticas complicaciones fueron hipotensión (17,24%), trastornos neurológicos con vocalización y agitación (3,44%), vómitos (13,79%) y la disminución de la SpO₂ (24,14%). No se observó mortalidad intradialítica. La mortalidad era debido a la presencia de las complicaciones respiratorias y la sepsis. En conclusión, la HD fue eficaz en la promoción del control metabólico en estos pacientes con pocas complicaciones intradialíticas clínicos, que lo convierte en un seguro en pacientes críticamente enfermos.

Palabras – Clave: Insuficiencia renal aguda, hemodiálisis, perros.

INTRODUÇÃO

A IRA é consequência de um espectro grande de doenças que levam a um rápido declínio na função renal e culmina na retenção de produtos urêmicos, desequilíbrio eletrolítico, ácido – base e dos fluidos corporais, ou seja, insuficiência renal aguda (1). A IRA reflete apenas um subconjunto de pacientes com maior morbidade e mortalidade. O termo Injúria Renal Aguda (IRA) foi aprovado na Medicina Humana para melhor refletir o amplo espectro de doenças agudas dos rins e para reforçar o conceito que engloba um contínuo dano funcional e de parênquima renal. Essas condições podem ser clinicamente imperceptíveis nos estágios iniciais e quase sempre evoluem para a necessidade de terapia substitutiva renal (TSR) (2).

Ross (3) descreveu a IRA em quatro fases. A primeira fase, ou de iniciação, ocorre durante e imediatamente após o insulto para os rins, quando os danos patológicos renais são iniciados. A segunda é chamada de extensão, durante a qual a isquemia, hipóxia, inflamação e lesão celular contínua, levam à apoptose celular, necrose ou ambas. As alterações clínicas e laboratoriais podem não ser evidentes. A terceira ou fase de manutenção, é caracterizada por uremia, azotemia, ou ambas e pode durar de dias a semanas. Oligúria (<0,5 mL de urina por kg de peso corporal por hora) ou anúria (ausência de produção de urina) pode ocorrer durante esta fase, embora a produção de urina seja altamente variável. A quarta é a de recuperação, durante a qual ocorre melhora da azotemia e regeneração dos túbulos renais, nessa fase pode ocorrer evidente poliúria como resultado restauração parcial da função tubular renal e da diurese osmótica devido à acumulação de solutos. A função renal pode se restabelecer plenamente, ou o animal pode permanecer com uma disfunção renal residual.

A apresentação da IRA pode incluir condições pré-renais e pós-renais que podem ser independentes ou associadas à doença renal intrínseca, dependendo da origem funcional, extensão e duração do início dos sintomas da doença. O paciente na maioria das vezes é diagnosticado com uremia aguda, deve ser diferenciado posteriormente em lesão pré renal, renal intrínseca, ou ainda em componentes pós renais com adequada avaliação diagnóstica. (1).

Definições precisas para IRA ainda não foram estabelecidas na Medicina Veterinária. Embora a IRA seja definida como perda aguda da função dos nefros, critérios que definam com exatidão a diminuição da função renal e o tempo dessa lesão ainda não foram estabelecidos nos animais. Em seres humanos um esquema para essa

classificação foi proposto para resolver essa questão, que é o esquema RIFLE (risco, injúria, falência, perda da função e estágio final da doença renal). Infelizmente esse esquema é difícil de ser aplicado em pacientes veterinários, pois as informações anteriores a IRA como níveis séricos de creatinina e produção de urina raramente estão disponíveis. (3).

Nos animais , a causa mais comum de IRA é a nefrotoxicidade e isquemia, seguida das doenças glomerulares e intersticiais. (4).

O manejo da IRA é baseado em corrigir e prevenir as consequências clínicas de acordo com a evolução de cada etapa da lesão renal e eliminar a causa primária. A abordagem médica mudou muito pouco nos últimos 20 anos e não mostrou resultados diferentes. As terapias de substituição renal (TSR) têm proporcionado o mais significativo avanço na resolução dos sinais clínicos, porém desfechos melhores só poderão ser observados com uma maior disponibilidade desses métodos na prática veterinária. (1).

A TSR compreende técnicas extracorpóreas, como a HD intermitente, técnicas de diálise contínua por hemodialise (HD) e a diálise peritoneal. Nos últimos 20 anos tornaram-se o padrão avançado de terapia em animais urêmicos. Apesar da expansão dos interesses nas TSR sua disponibilidade permanece regional e reduzida. A IRA é a indicação mais comum de TSR em cães e gatos. (5).

A HD foi realizada pela primeira vez e experimentalmente em cães em 1913 e evoluiu para se tornar a base da gestão da doença renal crônica terminal em humanos. O uso clínico da HD em cães tem sido descrito por quase esse mesmo período, mas apenas nos últimos dez anos saiu da obscuridade clínica para integrar a gestão da uremia aguda em cães e gatos. A HD altera a composição do sangue expondo-o indiretamente a uma solução artificial, solução dialisante, através de uma membrana semipermeável. A troca de fluidos e solutos ocorre através dos mecanismos de difusão, convecção e ultrafiltração pressórica, e a magnitude dessas trocas dependem de características físicas do soluto e da estrutura da membrana de diálise. (6) (7). Para a realização de um tratamento hemodialítico é necessária a presença de um aparelho de hemodiálise, soluções dialisantes adequadas a cada caso, bem como cateteres venosos centrais que permitam um acesso vascular adequado. Associado a estes componentes, é fundamental a presença de pessoal especializado. (8)

Poucos estudos avaliaram os resultados clínicos da HD em cães, porém o âmbito experimental mostra estudos em que o método hemodialítico mostrou-se efetivo e

seguro, tanto do ponto de vista do acesso venoso, quanto do procedimento em animais acima de cinco quilos de peso corpóreo. Meneses (9), com o intuito de desenvolver um modelo experimental de HD em cães, estudou animais entre sete e quatorze quilos e concluiu que a HD em cães é um método viável e seguro, que pode contribuir para o tratamento clínico em cães com Insuficiência Renal. Melchert (10) comparou, experimentalmente, a eficácia do tratamento conservador e do hemodialítico em cães com peso corpóreo acima de seis quilos com IRA induzida por gentamicina e obteve como resultado a redução do risco de óbito em animais tratados com hemodiálise, em estudo que mostrou ainda que a HD associou-se com a baixa frequência de complicações decorrentes do procedimento, mesmo em animais com baixo peso corporal.

A HD aumentou a eficiência e reduziu o trabalho médico intensivo comparado com outros métodos dialíticos como a diálise peritoneal e a terapia de substituição renal contínua (CRRT), além de ser a modalidade dialítica melhor estabelecida na literatura para pequenos animais. (11)

Adin & Cowgill (12) realizaram estudo clínico retrospectivo com 36 cães portadores de leptospirose e azotemia grave, tratados com terapia conservadora (22 animais) e tratamento hemodialítico (14 animais). Dos 14 animais tratados com HD, 12 sobreviveram, e dos 22 animais que receberam tratamento conservador, 16 sobreviveram, concluindo que o tratamento com HD parece melhorar o prognóstico para cães com azotemia grave.

Eatroff *et al* (13) avaliaram o desfecho a longo prazo de 135 cães e gatos com IRA por diferentes causas tratados com HD intermitente entre os anos de 1997 a 2010, revelaram que dentre 93 cães submetidos a HD, com o número médio de tratamentos de quatro sessões com intervalo entre elas de um a dois dias, a taxa de sobrevida global no momento da alta hospitalar foi de 53%, sendo que após 30 dias essa taxa caiu para 42% e após 365 dias a taxa de sobrevida global foi de 33%. Para todas as causas de mortalidade o tempo médio de sobrevivência para os cães foi de nove dias. Os autores concluíram que cães e gatos com IRA tratados com HD intermitente têm taxas de sobrevivência semelhantes à de pacientes humanos e embora tenha havido uma alta taxa de mortalidade antes da alta hospitalar, os pacientes que sobreviveram após o momento da alta tiveram alta probabilidade de sobrevivência em longo prazo.

O atraso no início da terapia dialítica causado pelas tentativas conservadoras frustradas piora a condição clínica do animal e aumentam o risco de morte devido á

complicações da uremia. Não existe contra indicações específicas para TSR em uremias leve, como estratégia profilática para impedir a progressão da IRA e diminuir a letalidade da doença associada à uremia aguda e a terapia clínica agressiva. (14)

No contexto clínico poucos estudos avaliaram a eficiência da HD na população de animais portadores de IRA gravemente enfermos. O presente trabalho pretendeu avaliar a eficiência e a segurança do tratamento hemodialítico em cães portadores de IRA associada à infecção.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo contou com dados obtidos em 29 sessões de HD realizadas em cães portadores de IRA associada à infecção, sem critérios quanto à raça e idade e com peso corpóreo acima de cinco quilos, provenientes da clínica de Enfermidades Infecciosas da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ) da UNESP Campus de Botucatu, com consentimento esclarecido do proprietário por escrito. O estudo foi aprovado pelo Comitê de ética em experimentação animal desta universidade, sob protocolo nº 61/2011.

Os animais participantes do estudo foram acomodados na ala de internação da Clínica de Enfermidades Infecciosas em baias individuais e em sala separada dos portadores de doenças transmitidas por gotículas, contatos ou aerossóis, onde receberam todo o tratamento clínico.

O procedimento dialítico foi realizado no laboratório de Hemodiálise Veterinária na FMVZ da Unesp de Botucatu.

Os cães foram inicialmente classificados como portadores de IRA quando apresentaram elevação dos níveis de ureia acima de 100mg/dl, creatinina acima de 5mg/dl.

Esses animais foram tratados com reposição do déficit de líquidos com solução salina a 0,9%, nas seis primeiras horas de acordo com a fórmula: peso (kg) x %de desidratação x 10) (15) e reposição nas próximas seis horas de perdas sensíveis (20ml/kg/dia) e perdas por vômitos e diarreia (60 ml/kg/dia). Em animais com sinais clínicos de hipervolemia, como quemose, edema pulmonar (identificado pela monitorização da auscultação torácica) e aumento da pressão arterial sistólica acima de 140 mmHg, a reposição volêmica foi suspensa.

Foram incluídos no estudo os animais que após 24 horas apresentaram aumento no valor sérico da creatinina e assim indicado a terapia dialítica.

Os animais receberam suporte nutricional por via entérica quando não se alimentaram espontaneamente, para que não ocorram grandes perdas de massa corporal, o que auxilia na diminuição do tempo de recuperação do mesmo e favorece o prognóstico positivo.

Foram excluídos do estudo os animais que apesar da elevação dos níveis de uréia acima de 100 mg/dl, creatinina acima de 5mg/d, apresentaram sinais clínicos compatíveis com a presença de doença maligna como presença de massas ou tumores.

A modalidade dialítica realizada foi a HD intermitente, em sessões diárias em máquina de hemodiálise de proporção com controle de ultrafiltração (UF). Os dialisadores utilizados eram compostos de polissulfona e com área de superfície de 0,7 m². O circuito extracorpóreo foi preenchido com solução salina isotônica e infundido nos animais no início da sessão de HD, para evitar quadros de hipovolemia e hipotensão, esse volume foi colocado como quantidade de UF da sessão em animais normoidratados. Nos animais com peso corpóreo abaixo de 15Kg, o *priming* foi preenchido com solução colóide, afim de minimizar a hipotensão no início da HD. Animais anêmicos com hematócrito abaixo de 15% foi realizada transfusão sanguínea antes do início da diálise. Em animais com quadros de hipervolemia foi programada uma taxa de UF de 10ml/kg/h. Os dialisadores e circuitos extracorpóreos foram de uso único, ou seja, não foi realizado reprocessamento dos materiais.

O acesso venoso foi estabelecido por punção percutânea com cateter duplo lúmen na jugular externa do cão e posicionado na veia cava cranial confirmado com radiografia, com preferência pela jugular direita, conforme técnica descrita por Cowgill & Langston (2). Para o implante do cateter os animais foram submetidos à anestesia local com lidocaína 2% sem vasoconstritor. A manutenção do cateter foi realizada com o preenchimento do mesmo ao final de cada sessão com heparina. No início de cada sessão a heparina contida no cateter era aspirada.



FIGURA 1. Cateter venoso de duplo lúmen para HD estabelecido por punção percutânea em jugular direita do cão.

A anticoagulação foi realizada com heparina sódica na dose inicial 50U/kg/h e a cada hora foi administrada a dose de 25 U/ kg. A solução dialisante foi composta por solução tampão de bicarbonato de sódio a 8,4% e solução de eletrólitos com glicose, na intenção de evitar quadros de hipoglicemia. A composição final da solução de diálise foi: sódio (138 mEq/L), potássio (2 mEq/L), bicarbonato (35 mEq/L), cloreto (108,5 mEq/L), cálcio (3,5 mEq/L) e glicose (100 mg/dl). A água utilizada nas sessões de hemodiálise foi previamente tratada por equipamento de osmose reversa portátil.

O tempo de duração das sessões foi estabelecido em 2 horas para as duas sessões iniciais, 2,5 horas para a 3ª e 4ª sessões e 3 horas para as demais sessões. O fluxo de sangue utilizado foi 5 ml/Kg/minuto nas 2 primeiras sessões, 10ml/Kg/minuto nas 3ª e 4ª sessões e 15 ml/kg/minuto nas demais sessões. O fluxo da solução dialisante foi mantido em 500ml/min. A eficiência de cada sessão de HD foi expressa pela taxa de redução (RR) de ureia e dos demais solutos calculada pela fórmula:

$$RR(X) = 100 \times (1 - X_0/X_1) \text{ Onde:}$$

X = soluto

X₀ = valor sérico do soluto pós-diálise

X₁ = valor sérico do soluto pré-diálise. (6)

Os animais que apresentarem episódios de hipotensão durante o procedimento hemodialítico, definida como pressão arterial sistólica menor que 100 mmHg, foram tratados com administração de solução salina isotônica na dose de 10 ml/Kg, via intravenosa (IV). Na persistência do quadro, a taxa de UF foi zerada.

O tratamento por HD foi suspenso no dia em que os animais apresentaram estabilização dos eletrólitos e dos níveis de ureia e creatinina em comparação com os mesmos valores obtidos antes da diálise anterior ou quando houve instabilidade hemodinâmica com hipotensão severa, o que contra-indica o procedimento.

Avaliação laboratorial (ureia, creatinina, potássio, cálcio, fósforo, sódio, bicarbonato e pH séricos) foi realizada no início e após cada tratamento hemodialítico. Os animais foram acompanhados até o óbito ou estabilização dos níveis de creatinina sérica por três dias consecutivos após o termino do tratamento.

A avaliação clínica foi realizada diariamente antes e após a sessão de HD. Fora verificados parâmetros como: peso corpóreo, frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura corpórea, pressão arterial sistólica e saturação periférica de oxigênio (SpO₂).

Os dados foram expressos como média $\pm$ desvio padrão ou mediana (intervalo interquartílico) de acordo com as características de normalidade entre as variáveis. Para comparação entre os momentos pré e pós dialítico, incluindo todas as diálises foi utilizado o teste t pareado ou o teste de willcoxon de acordo com as características de normalidade entre as variáveis. Foi considerando significativo um valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Os animais participantes foram atendidos primeiramente no Ambulatório de Enfermidades Infecciosas do Hospital Veterinário da Unesp de Botucatu e encaminhados para hemodiálise após diagnóstico de IRA refratária a estabilização da volemia. As características individuais dos animais estão expressas na Tabela 1.

Tabela 1. Características iniciais dos animais estudados.

	Idade (anos)	Sexo	Raça	Peso (Kg)	Causa da IRA
Animal 1	2	Fêmea	Teckel	6,4	Ehrlichiose
Animal 2	5	Fêmea	SRD	14,3	mista
Animal 3	12	Fêmea	Cocker	12,3	Pneumonia + sepse
Animal 4	10	Macho	SRD	9,5	mista
Animal 5	7	Macho	SRD	18,3	Infecção do trato urinário

Avaliação da eficiência da HD.

Foram avaliados os parâmetros bioquímicos séricos: creatinina (mg/dL), uréia (mg/dL), potássio (mEq/L), sódio (mEq/L), fósforo (mg/dL), cálcio (mg/dL), bicarbonato (mmol/L) e pH, imediatamente antes do início (Pré) e 5 minutos após o término (Pós) de cada sessão de HD. A taxa de redução de uréia e dos demais solutos podem ser visualizados na Tabela 2. Os valores médios e desvios-padrão pré e pós HD dos parâmetros creatinina, sódio, cálcio e bicarbonato estão expressos nas Tabelas 3, as medianas e interval interquartil pré e pós HD das concentrações de potássio, fósforo, ureia e pH estão expressos na Tabela 4.

Quanto à creatinina observou-se diminuição dos níveis séricos em todas as sessões de HD realizadas com p estatisticamente significativa quando comparado os momentos pré em relação aos momentos pós HD.

A HD diminuiu os valores de ureia sérica em todos os momentos avaliados com taxas de redução de ureia (URR) que oscilaram entre 0,13 e 0,54 e diferença significativa ($p < 0,001$) quando comparado os momentos pré em relação aos momentos pós HD.

Observou-se aumento dos valores do pH sérico em todas as sessões de HD realizadas com diferença significativa ($p < 0,001$). Os valores de bicarbonato sérico também aumentaram após as sessões de HD em todos os animais. Quando comparadas as médias dos momentos pré HD em relação aos momentos pós HD observou-se diferença significativa ($p < 0,001$).

Em relação aos níveis de cálcio sérico pré e pós dialíticos não foram observadas diferenças estatisticamente significantes. Todos os valores obtidos mostraram-se dentro dos valores de referência normais descritos na literatura em todos os momentos avaliados.

Quanto aos valores séricos de sódio todos os animais encontravam – se hipernatrêmicos em todos os momentos pré-diálise, e a HD foi capaz de remover parte desse soluto. Porém quando comparadas as médias obtidas entre os momentos pré e pós HD houve diferença significativa.

Todos os animais encontravam-se hiperfosfatêmicos no momento do início do tratamento dialítico. Observou-se redução nos valores do fósforo sérico em todas as

sessões de HD realizadas com diferença significativa quando comparadas as medianas entre os momentos pré e pós HD.

O potássio sérico também apresentou queda dos valores após a HD em todas as sessões com p significativo quando comparadas as medianas dos momentos pré em relação aos pós HD.

Tabela 2. Média da taxa de redução (RR), desvio padrão (DP) e intervalo de valores dos solutos, ureia, potássio, sódio, fósforo, cálcio e bicarbonato séricos obtidos durante as sessões de hemodiálise.

	Média R.R.	DP	Intervalo de valores
Potássio	0,198	0,11	0,02 - 0,31
Sódio	0,01	0,03	-0,04 - 0,04
Fósforo	0,27	0,16	0,18 - 0,45
Cálcio	-0,03	0,10	-0,27 - 0,08
Creatinina	0,23	0,14	0,08 - 0,46
Uréia	0,25	0,16	0,13 - 0,54
Bicarbonato	-0,12	0,18	-0,3 - 0,11

Tabela 3. Médias, desvios-padrão e valores de p para os parâmetros bioquímicos séricos creatinina (mg/dL), sódio (mEq/L), cálcio (mg/dL) e bicarbonato (mmol/L) nos momentos pré e pós HD.

		PRÉ HD		PÓS HD		
	n	Média	D.P	Média	D.P	p
Sódio	29	161,03	8,35	158,31	8,67	0,002
Cálcio	29	10,12	1,41	10,01	0,96	0,475
Creatinina	29	9,81	3,87	6,83	2,79	<0,001
Bicarbonato	29	15,77	4,05	20,06	4,02	<0,001

Tabela 4. Medianas, intervalo Interquartil e valores de p para os parâmetros bioquímicos séricos ureia (mg/dL), fósforo (mg/dL), potássio (mEq/L) e pH nos momentos pré e pós HD.

		PRÉ HD		PÓS HD		
	n	Mediana	IQ	Mediana	IQ	p
Potássio	29	5,40	2,00	4,20	1,10	<0,001
Fósforo	29	17,30	9,34	10,60	9,30	<0,001
Ureia	29	320,00	135,50	198,00	124,00	<0,001
pH	29	7,28	0,08	7,36	0,09	<0,001

Avaliação hematológica.

As médias, desvios-padrão e valores de p da contagem de plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$), avaliados pré e pós HD, estão expressos na Tabela 5. As medianas, intervalo Interquartil e valores de p da contagem de hemoglobina (g /dL) e leucócitos (cél / mm^3) nos momentos pré e pós HD estão expressos na tabela 6.

Os valores da concentração de hemoglobina estavam diminuídas nos momentos pós HD quando comparados com os momentos pré HD com p significativo. A contagem do número de plaquetas diminuiu nos momentos pós HD em relação aos momentos pré HD com p estatisticamente significativo.

A contagem de leucócitos esteve elevada, acima de $20000/\text{mm}^3$ em oitenta por cento das sessões de HD. Não observou-se diferença estatística quando comparada a mediana do momento pré com o pós HD.

Tabela 5. Médias, desvios-padrão e valores de p da contagem de plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$), nos momentos pré e pós HD.

		PRÉ HD		PÓS HD		
	n	Média	D.P	Média	D.P	p
Plaquetas	29	145896,6	66805,9	138862,1	64930,0	0,0001

Tabela 6. Medianas, intervalos Interquartílicos e valores de p da contagem de hemoglobina (g /dL) e leucócitos (cél /mm³) nos momentos pré e pós HD.

	PRÉ HD			PÓS HD		p
	n	mediana	IQ	mediana	IQ	
Hemoglobina	29	6,74	5,00	6,04	4,45	<0,001
Leucócitos	29	24690	9175	24500	7655	0,611

Intercorrências intradialíticas.

Nas 29 sessões de HD realizadas foram observadas intercorrências intradialíticas como vômito em quatro sessões (13,79%), hipotensão em 5 sessões (17,24%), alteração neurológica com vocalização e agitação em 1 sessão (3,44%) e queda da saturação periférica de oxigênio em 7 sessões (24,14%).

Não houve intercorrências relacionadas ao cateter venoso central, como obstruções e necessidade de troca do mesmo.

DISCUSSÃO

O presente estudo abordou o tratamento de cães com IRA associada à infecção com a terapia hemodialítica, na modalidade HD intermitente diária. Os resultados obtidos mostraram que a hemodiálise foi eficaz em promover o controle metabólico dos pacientes com poucas complicações clínicas intradialíticas.

Este estudo é a primeira experiência nacional com pacientes gravemente enfermos submetidos à HD e também a primeira experiência do Serviço de Hemodiálise na FMVZ UNESP – Botucatu e contou com a participação de pacientes oriundos do ambulatório de Enfermidades Infecciosas portadores de IRA associada à infecção.

Dos pacientes hemodialisados, 80% evoluíram para óbito e 20% para DRC (doença renal crônica) clinicamente compensado. A alta taxa de mortalidade observada deve-se primeiramente a gravidade dos casos, ou seja, em algum momento durante a evolução clínica, todos os pacientes que morreram apresentaram complicações respiratórias graves, como pneumonia e insuficiência respiratória, que elevou a taxa de mortalidade da IRA nesse estudo, e corrobora os dados obtidos em estudo em humanos com IRA e lesão pulmonar concomitante. Não foi observada mortalidade intradialítica.

Segundo Hopper (16), a taxa de mortalidade em humanos por IRA permanece elevada (50% -60%), apesar da disponibilidade de diálise. A morte destes pacientes é frequentemente o resultado de danos causados pela uremia em outros órgãos que não os rins. A lesão pulmonar aguda (LPA) em pacientes com IRA pode ser comum, o que eleva a mortalidade para 80% nos indivíduos com IRA e LPA. O mecanismo da LPA ainda não é compreendido e atualmente é uma área importante de pesquisa, porém estudos em animais com IRA mostram uma elevação da circulação de citocinas, incluindo as pró inflamatórias interleucina-6 e interleucina β , que parecem estar envolvidas no aparecimento da LPA e consequente aumento da mortalidade nessa população.

Outros fatores que devem ser considerados em relação às complicações pulmonares fatais e altas taxas de mortalidade nesses pacientes são a ausência de suporte ventilatório mecânico e unidade de terapia intensiva (UTI) para a manutenção da vida, procura por atendimento veterinário tardio, ou seja, o proprietário busca o médico veterinário após a instalação dos sintomas apresentados pelo animal e na maioria das vezes já com complicações extra renais, e número reduzido de animais participantes do estudo. Vale ressaltar que a alta taxa mortalidade observada em pacientes humanos é verificada apesar da disponibilidade de todos os recursos terapêuticos citados acima.

Estudo retrospectivo publicado recentemente abordou o desfecho em longo prazo de cães e gatos com IRA tratados com hemodiálise intermitente, os autores abordaram as causas infecciosas em cães separadamente e encontraram uma taxa de sobrevivência para estes pacientes de 90% no momento da alta hospitalar. (13). Os pacientes que se enquadraram nas causas infecciosas eram portadores apenas de leptospirose ou pielonefrite, ou seja, a ausência de pacientes com comorbidades extra renais, como sepse, é um fator que pode ter influenciado positivamente os resultados. Na medicina veterinária não existem estudos que avaliaram animais sépticos portadores de IRA.

A eficiência da hemodiálise foi verificada neste estudo a partir da avaliação bioquímica sérica dos pacientes, mensurados antes e após as sessões de HD. Pode-se observar que a HD foi eficaz na redução de moléculas como ureia, creatinina, fósforo e potássio, como na melhora do pH sanguíneo devido o aumento do bicarbonato sérico, sem induzir alterações capazes de causar problemas clínicos ao paciente como hipocalemia, hipocalcemia e hiponatremia. A capacidade da hemodiálise em diminuir

tão eficazmente os níveis de fósforo sérico observados utilizando a diálise de curta duração deveu-se aos valores extremamente elevados encontrados nos pacientes, favorecendo o gradiente de difusão, devendo-se considerar que em humanos a HD diária é o método de TSR associado aos melhores resultados quanto ao controle dos níveis séricos de fósforo. (6).

A frequente ocorrência de trombocitopenia ao final das sessões de HD é uma reação adversa comum em pacientes que recebem terapia anticoagulante com heparina. A provável ocorrência nos cães deste estudo é caracterizada como trombocitopenia do tipo I, transitória e benigna, causada pela agregação plaquetária induzida diretamente pela heparina e raramente associada com complicações tromboembólicas. Já a trombocitopenia do tipo II é observada após alguns dias da utilização da heparina e é causada pela agregação de IgG e IgM às plaquetas, considerada uma reação imunoalérgica e que está frequentemente associada a complicações tromboembólicas. (17).

Quedas dos valores de hemoglobina foram observadas no momento pós HD devido à perda sanguínea inerente ao procedimento hemodialítico.

As intercorrências intradialíticas mais prevalentes nesse estudo foram à queda da saturação de oxigênio periférica (SpO₂) e a hipotensão. A queda da SpO₂, possivelmente deveu-se às complicações respiratórias frequentemente observadas nos pacientes do estudo agravada pela hipotensão ocasional.

A hipotensão é a principal complicação observada em pacientes em HD, seja animal ou humano e neste estudo foi verificada em 17,24% do total de sessões realizadas. A ocorrência de hipotensão pode ser explicada pela remoção do volume sanguíneo no início da sessão para o preenchimento do circuito extracorpóreo, principalmente em animais com menor peso corpóreo. Nos pacientes abaixo de 15 quilos de peso corpóreo foi utilizado circuito extracorpóreo neonatal, ou seja, com volume de preenchimento menor, e previamente preenchido com solução colóide, o que minimizou a ocorrência de hipotensão no início da sessão HD. A hipotensão durante a sessão de HD pode também ser explicada pela exposição do sangue as membranas do hemodialisador que induz a liberação de citocinas e outros mediadores inflamatórios ou ainda pelo valor excessivo de UF, que diminui rapidamente o volume circulante. As hipotensões durante as sessões de HD foram tratadas e facilmente corrigidas com infusão de solução fisiológica em *bolus* e diminuição do valor de UF quando refrataria ao tratamento inicial. Não foi observado sinais de hipervolemia nos animais, como

quemose, edema pulmonar ou hipertensão arterial em nenhum momento durante o tratamento ou entre as sessões de HD.

A ocorrência de alterações neurológicas intradialíticas, observada em apenas uma sessão de HD, podem ser ocasionadas pela uremia severa, levando à encefalopatia urêmica, ou ainda pela síndrome do desequilíbrio da diálise, que é causada por alterações na osmolaridade do sangue devido a HD. Essa condição está associada com a remoção de ureia do compartimento sanguíneo mais rapidamente do que a difusão da mesma do compartimento intracelular para o sangue, resultando em alteração da osmolaridade sanguínea e gradiente osmótico que causa edema intracelular e sinais clínicos de edema cerebral como vocalização, agitação, convulsões, coma e morte. Outra explicação para a ocorrência da síndrome é a rápida correção da acidose metabólica pelo bicarbonato presente na solução dialisante acarretando acidose paradoxal no SNC. (18)

CONCLUSÃO

Os dados obtidos comprovam que a HD intermitente é um método seguro para o tratamento da IRA em pacientes gravemente enfermos, pois não foi observada mortalidade intradialítica, e eficiente em promover a redução de moléculas como fósforo, uréia, creatinina e potássio séricos e em ofertar bicarbonato, o que promove uma melhora do pH sanguíneo e consequente resolução da acidose metabólica e suas consequências.

Bibliografia

1. Langston C. Acute uremia. In Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and the cat. 7th ed. St. Louis: Elsevier Saunders; 2010. p. 1969-1985.
2. Cowgill LD, Langston C. Acute Kidney Insufficiency. In Bartges J, Polzin JD. Nephrology and Urology of Small Animals. 1st ed. Iowa - USA: Blackwell Publishing Ltd.; 2011. p. 472 - 523.
3. Ross L. Acute Kidney Injury in dogs and cats. Vet Clin Small Anim. 2011; 41: p. 1-14.
4. Labato M. Strategies for management of acute renal failure. Veterinary Clinics of the North America: Small Animall Practice. 2001; 31: p. 1265-1287.
5. Langston CE. Managing fluid and electrolyte disorders in renal failure. Vet Clin North Am Small Animal Pract. 2008; 38: p. 677-697.
6. Daugirdas JT. Princípios fisiológicos e Modelo da Cinética da Ureia. In Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. Manual de Diálise. quarta ed. Philadelphia: Guanabara ; 2008. p. 23 - 54.

7. Cowgill LD, Francey C. Hemodialysis. In DiBartola SP. Fluid, Elettrolyte and Acid-Base Disorders i Small Animal Practice. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p. 650-677.
8. Fischer J,PV,FT,CL. Veterinary hemodialysis:advances in management and technology. Veterinay Clinics Of North America: Small Animal Practice. 2004; 34: p. 935-967.
9. Menezes,A.M.et al. Desenvolvimento de um modelo experimental de hemodilaise em cães. Pesquisa Veterinária Brasileira. 2010; 30: p. 861-867.
10. Melchert A. Tratamento da Insuficiencia Renal Aguda por gentamicina em cães. Tese (Doutorado em Fisiopatologia em Clinica Medica). Botucatu: Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho, UNESP; 2005.
11. Ross LR, Labato MA. Peritoneal dialysis. In Dibartola SP. Fluid, Elettrolyte and Acid-Base Disorders in Small Animall Practice. St. Louis, MO: Saunders Elsevier; 2006. p. 635-649.
12. Adin CA, Cowgill LD. Treatment and outcome of dogs with leptospirosis: 36 cases (1990 - 1998). Journal Am. Vet. Med. Assoc. 2000; 216: p. 371-375.
13. Eatroff AE, et al. Long-term outcome of cats and dogs with acute kidney injury treated if intermittent hemodialysis: 135 cases (1997 - 2010). JAVMA. 2012 december; 241(1): p. 1471-1478.
14. Fieghen Hea. Renal replacement therapy for acute kidney injury. Nephron Clin Pract. 2009; 112: p. 222-229.
15. Dibartola SP. Disorders of sodium and water: hypernatreia and hyponatremia. In Dibartola SP. Fluid, Elettrolyte and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice. st. Louis, MO: Saunders Elesevier; 2006. p. 47-79.
16. Hopper TS, et al. Acute renal failure after bilateral nephrectomy is associated with cytokine-mediated pulmonary injury. Journal Am Soc Nephrol. 2007; 18: p. 155-164.
17. Haas S, Walenga JM, Jeske WPea. Heparin-induced thrombocytopenia: clinical considerations and alternative anticoagulation with various glycosaminoglycans and thrombin inhibitors. Clin Appl Thromb Hemost. 1999; 5(1): p. 52-59.
18. Sherman RA, T. DJ, Ing TS. Complicações durante a hemodiálise. In Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. Manual de Diálise. 4th ed. Rio de Janeiro: Guanabara; 2008. p. 158 - 177.
19. Segev G, Kass PH, Francey T, Cowgill LD. A novel clinical scoring system for outcome prediction in dogs with acute kidney injury managed by hemodialysis. Journal of Veterinary Internal Medicine. 2008; 22: p. 301-308.

10. ANEXO 1.



5)



6)



7)

FIGURAS 5, 6 e 7. Cães durante a realização da sessão de HD.

11. ANEXO 2

Normas para publicação na revista Veterinária e Zootecnia

Diretrizes para Autores

Artigos Científicos

Devem ser estruturados de acordo com os seguintes itens:

1. Página de rosto, com:

Título do trabalho em português, em inglês e em espanhol, fonte Times New Roman, tamanho 12, com espaçamento simples, em negrito e centralizado, em letra maiúscula. Quando necessário, indicar a entidade financiadora da pesquisa, como primeira chamada de rodapé;

Em caso de envolvimento de seres humanos ou animais de experimentação, encaminhar o parecer da Comissão de Ética ou equivalente, assinalando, no trabalho, antes das referências, a data de aprovação.

2. Página com resumo, abstract e resumen

Tanto o resumo, como o abstract e o resumen devem ser seguidos do título do trabalho, no respectivo idioma, e conter no máximo 400 palavras cada um, com informações referentes à introdução, metodologia, resultados e conclusões. O texto deve ser justificado e digitado em parágrafo único e espaço simples, começando por RESUMO. O abstract, e o resumen devem

ser tradução fiel do resumo. Independente da língua em que o artigo for apresentado, deverá conter o resumo em português, inglês e espanhol. Devem conter, no máximo, cinco palavras-chave, keywords, e palabras clave que identifiquem o conteúdo do texto.

3. A estrutura do artigo deverá conter:

Introdução: Deve ser clara, objetiva e relacionada ao problema investigado e à literatura pertinente, bem como aos objetivos da pesquisa. A introdução estabelece os objetivos

do trabalho.

Material e Métodos: Devem oferecer informações de reprodutibilidade da pesquisa, de forma clara e concisa, como variáveis, população, amostra, equipamentos e métodos utilizados, inclusive os estatísticos.

Resultados: Apresentação dos resultados obtidos, que devem ser descritos sem interpretações e comparações. Poderá ser sob a **forma de tabelas**, no máximo de cinco,

ordenadas em algarismos arábicos e encabeçadas pelo título, de acordo com as normas de apresentação tabular da ABNT/WBR 6023/2000 da Associação Brasileira de Normas Técnicas, identificadas no texto como Tabela; sob a **forma de figuras**, nos casos de gráficos, fotografias, desenhos, mapas, etc., ordenadas em algarismos arábicos, até no máximo de seis, e citadas no texto como Figura.

Discussão: Deve ser entendida como a interpretação dos resultados, confrontando com a literatura pertinente, apresentada na introdução. Se julgar conveniente, os resultados e a discussão poderão ser apresentados conjuntamente.

Conclusões: É a síntese final, fundamentada nos resultados e na discussão.

Referências: Devem ser apresentadas de acordo com as

normas Vancouver (<http://www.icmje.org/>). **Deverão** ser editorados em Microsoft Word for Windows, para edição de textos, Excel (qualquer versão) para gráficos, formato JPEG ou GIF (imagem) para fotografias, desenhos e mapas, formato A4 (21,0 x 29,7 cm), em espaço simples, mantendo margens de 2,5 cm, nas laterais, no topo e pé de cada página, fonte Times New Roman, tamanho 12 e numeração consecutiva das páginas em algarismos arábicos, a partir da folha de identificação. Deverão também apresentar numeração nas linhas, reiniciando a contagem a cada nova página. Ilustrações e legendas devem ser apresentadas no decorrer do texto. Não serão fornecidas separatas. Os artigos estarão disponíveis no formato PDF no endereço eletrônico da revista. Para as demais seções da revista são válidas as normas anteriores. Não devem exceder a 15 páginas. Abreviaturas não usuais devem ser empregadas após escritas por extenso na primeira utilização.

Referências e Citações

As referências devem ser numeradas consecutivamente e listadas na ordem em que são mencionadas no texto. As referências devem ser identificadas no texto, nas tabelas e

legendas com números arábicos, entre parênteses, seguindo a mesma sequência. Os

títulos das revistas devem ser abreviados de acordo com *List of Journals Indexed in Index*

Medicus disponível em: <http://www.nlm.nih.gov>.

12. ANEXO 3.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"



fmvz - unesp
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
Campus de Botucatu

A T E S T A D O

Atesto para os devidos fins, que o Projeto de Pesquisa **"Avaliação da sobrevida em cães portadores de Injúria Renal Aguda submetidos a tratamento hemodialítico"**, Protocolo nº 61/2011-CEUA, de **Sabrina de Almeida Moreira**, aluna do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Mestrado, da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal e foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) desta Faculdade.

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, em 01 de abril de 2011.

Prof. Ass. Dr. Carlos Roberto Teixeira

Presidente da CEUA da FMVZ, UNESP - Campus de Botucatu