

João Roberto de Araújo Caldeira Brant

**Estudo comparativo entre heparina sódica e
heparina de baixo peso molecular (nadroparina cálcica)
em cães (*Canis familiares*) submetidos à hemodiálise**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Clínica Veterinária,
Faculdade de Medicina Veterinária e
Zootecnia-FMVZ, Universidade Estadual
Paulista – UNESP, Botucatu, para obtenção
do título de Mestre.

Orientador: Prof. Ass. Dr. Flávio Quaresma Moutinho

Botucatu – SP
2003

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO DE AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: Elza Numata

Brant, João Roberto de Araújo Caldeira.

Estudo comparativo entre heparina sódica e heparina de baixo peso molecular (nadroparina cálcica) em cães (*Canis familiares*) submetidos à hemodiálise / João Roberto de Araújo Caldeira Brant . – 2003.

Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2003.

Orientador: Flávio Quaresma Moutinho

Assunto CAPES: 50501062

1. Cão - Doenças 2. Sangue - Coagulação

CDD 636.7089661

Palavras-chave: Anticoagulação; Hemodiálise; Cão

**A realidade de hoje, foi o sonho de ontem; o
sonho de hoje, será a necessidade de amanhã.**

Záلكind Platigórsky

Esta tese é dedicada:

À minha querida mãe, Josenilda de Araújo Caldeira Brant, exemplo de luta e dedicação, em que herdei o sentimento mais bonito da vida: o amor. Tenho certeza que é a pessoa mais orgulhosa das minhas conquistas. Obrigado por ser minha mãe sempre. Amo você!

Ao meu pai Plínio Caldeira Brant meu exemplo de vida. Obrigado por me ensinar que a vida é feita pelas nossas conquistas. Obrigado por tudo. Sem vocês não estaria aqui. Te amo.

Ao meu grande amor, Milena Palmeira Reis Caldeira Brant, pelo apoio de todas as horas, por representar a alegria, amizade e por tornar a minha vida mais feliz. TE AMO SEMPRE.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A Deus, por tudo.

Aos meus irmãos Paulo Eugênio de Araújo Caldeira Brant e Plínio Eduardo de Araújo Caldeira Brant, exemplos de determinação. Obrigado pelo apoio e por sempre acreditarem nos meus projetos.

Ao meu amigo e companheiro de tese André Marcelo Conceição Meneses que juntos trabalhamos intensamente para realizar um grande sonho. Obrigado por tudo.

AGRADECIMENTO ESPECIAIS

À amiga Raquel Gonçalves que sem a sua ajuda este trabalho certamente não seria realizado, toda a minha admiração e respeito. Obrigado por estar presente em todas as horas mesmo em horários impróprios (de madrugada 4h). Meus sinceros agradecimentos.

Ao meu orientador professor Flávio Quaresma Moutinho pela oportunidade de realizar este trabalho e pela orientação acadêmica e científica motivadora e competente.

À minha querida tia Madalena Cleófas da S. Palmeira Saiki, e Jorge Koiti Saiki pela presença constante e pelo apoio admirável por nós. Obrigado sempre pelas preces.

À minha cunhada Michaelle Palmeira Reis que mesmo longe nunca esquece de ligar e apoiar.

Ao meu tio Benedito Reis Soares, por sempre apoiar nossas decisões.

Ao meu tio Francisco dos Chagas Palmeira sempre compartilhando das minhas conquistas com muita alegria.

AGRADECIMENTO ESPECIAIS

À Andréia Pessoa da Cruz, que sempre nos ajudou com muita dedicação, profissionalismo e apoio. Obrigado pelos grandes telefonemas para ajudar a resolver todos os problemas.

À Prof. Dra. Jacqueline Costa Teixeira Caramori , que sempre acreditou neste grupo de pesquisa. Esta dissertação é resultado de seu incentivo e dedicação. Meus sinceros agradecimento..

Ao Prof. Dr. Pasqual Barretti, pela oportunidade de acreditar nesse trabalho. Obrigado pelo apoio.

À Dra. Regina Takahira responsável pelo Laboratório Clínico da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP – Botucatu, que me ajudou nas horas importante para realização deste trabalho. Obrigado.

As minhas amigas, Karla, Cristina e Bianca pelo carinho, amizade e apoio.

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Medicina Veterinária de Botucatu pela oportunidade de realizar a pós-graduação nesta tão conceituada instituição de ensino superior.

Ao Laboratório de Hemostásia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina –UNESP-Botucatu. Principalmente Dra. Izoete Aparecida Thomazini Santos pela dedicação e profissionalismo que foi decisivo para a realização desta pesquisa. Muito Obrigado. E agradecer a Fernanda Marragon, Iracema, Denise, Valter e Delane pela ajuda para realização das provas de coagulação.

Aos funcionários da secretaria de Pós-graduação da faculdade medicina veterinária e zootecnia de Botucatu especialmente a Denise, por ajudar. Obrigado.

À Biotério Central da UNESP- Botucatu pela ajuda e tratar os animais com amor e amizade que eles merecem. Em especial Zé. Obrigado.

À Faculdade de Medicina pela oportunidade de realizar a pesquisa.

Ao Laboratório Experimental da Clínica Médica, nominalmente ao José Carlos Georgete, que deu todo o apoio logístico necessário para que eu pudesse realizar a pesquisa com tranquilidade.

Ao Laboratório Clínico da Faculdade de Medicina de Botucatu, especialmente a Dra. Adriana, por ter permitido que utilizasse o laboratório de emergências para realizar as leituras dos exames bioquímicos deste trabalho, especialmente a Cristina.

Ao Laboratório Clínico da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP – Botucatu, os residentes, especialmente Cláudio por ter lido os exames hematológicos deste experimento .

Aos funcionários da secretaria do Setor de Hemodiálise, Alexandre e Fábio, muito obrigado.

Aos auxiliares e técnicos de enfermagem da Seção de Hemodiálise da FM-UNESP-Botucatu, especialmente Raymunda, Irinéia, por toda ajuda e ensinamento que foi passado. Muito Obrigado.

Ao professor Marconi Rodrequis Farias pela iniciação à pesquisa.

AGRADECIMENTO ESPECIAIS

A todos os animais que participaram deste experimento, e sem os quais nada teria acontecido: Dadinho, Sassa, Half, Deinde, Zagalo, Chico, Popó, Feroz, Benji, Beagle, Pinta, Malhado e Lord. Obrigado.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELA.....	Pág.13
LISTA DE FIGURA.....	Pág.14
RESUMO.....	Pág.15
ABSTRACT.....	Pág.17
1- INTRODUÇÃO.....	Pág.20
2- REVISÃO DE LITERATURA.....	Pág.27
3- OBJETIVOS.....	Pág.36
4- MATERIAL E MÉTODOS.....	Pág.38
4.1. – Local... ..	Pág.38
4.2. – Animais	Pág.38
4.3. – Metodologia.....	Pág.39
4.3.1 - Pré hemodiálise.....	Pág.39
A- Implantação do cateter.....	Pág.39
B- Pressão Arterial.....	Pág.41
C- Frequência cardíaca/Frequência respiratória....	Pág.41
D- Hemograma e contagem de plaquetas	Pág.42
E- Tempo de coagulação ativada.....	Pág.42
F- Provas de coagulação.....	Pág.43
4.3.2. - Período dialítico.....	Pág.45
A- Hemodialisador.....	Pág.45
B- Solução de diálise.....	Pág.46
C- Membrana dialisadora.....	Pág.47
D- Anticoagulação.....	Pág.48
4.3.3. - Período pós dialítico.....	Pág.49
4.4. - Método estatístico.....	Pág.49

5- RESULTADOS.....	Pág.52
5.1. - Provas de coagulação.....	Pág.53
5.1.1 - Anti Xa.....	Pág.53
5.1.2. – Tempo de protrombina.....	Pág.55
5.1.3. – Tempo tromboplastina parcial ativado.....	Pág.57
5.1.4. – Tempo coagulação ativado.....	Pág.59
5.2. - Pressão do aparelho de hemodiálise.....	Pág.61
5.2.1 – Pressão transmembrana.....	Pág.61
5.2.2 – Pressão venosa do aparelho de hemodiálise..	Pág.63
5.3. – Temperatura.....	Pág.65
5.4. - Frequência respiratória.....	Pág.67
5.5 - Frequência cardíaca.....	Pág.69
5.6. – Hemogramas.....	Pág.71
5.7. – Plaquetas.....	Pág.73
5.8. – Leucócitos.....	Pág.74
5.9. – Priming.....	Pág.75
6- DISCUSSÃO.....	Pág.77
7- CONCLUSÃO.....	Pág.83
8- REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA.....	Pág.85
9- ANEXOS.....	Pág.96

LISTA DE TABELA

Tabela 1. Ant Xa-Médias e desvio padrão dos grupos em cada momento . Médias dos grupos no conjunto dos momentos (MGCM) e médias dos momentos no conjunto dos grupos (MMCG).....	Pág.53
Tabela 2. Tempo de protombina-Médias e desvio padrão dos grupos em cada momento . Médias dos grupos no conjunto dos momentos (MGCM) e médias dos momentos no conjunto dos grupos (MMCG).....	Pág.55
Tabela 3. Tempo de tromboplastina parcial ativado-Médias e desvio padrão dos grupos em cada momento. Médias dos grupos no conjunto dos momentos (MGCM) e médias dos momentos no conjunto dos grupos (MMCG).....	Pág.57
Tabela 4. Tempo de coagulação ativada -Médias e desvio padrão dos grupos em cada Momento. Médias dos grupos no conjunto dos momentos (MGCM) e médias dos momentos no conjunto dos grupos (MMCG).....	Pág.59
Tabela 5. Pressão trasmembrana-Médias e desvio padrão dos grupos em cada momento . Médias dos grupos no conjunto dos momentos (MGCM) e médias dos momentos no conjunto dos grupos (MMCG).....	Pág.61
Tabela 6. Pressão venosa do aparelho de hemodiálise-Médias e desvio padrão dos grupos em cada momento. Médias dos grupos no conjunto dos momentos (MGCM) e médias dos momentos no conjunto dos grupos (MMCG).....	Pág.63
Tabela 7. Temperatura-Médias e desvio padrão dos grupos em cada momento . Médias dos grupos no conjunto dos momentos (MGCM) e médias dos momentos no conjunto dos grupos (MMCG).....	Pág.65
Tabela 8. Frequencia respiratória-Médias e desvio padrão dos grupos em cada momento . Médias dos grupos no conjunto dos momentos (MGCM) e médias dos momentos no conjunto dos grupos (MMCG).....	Pág.67
Tabela 9. Frequência cardíaca-Médias e desvio padrão dos grupos em cada momento Médias dos grupos no conjunto dos momentos (MGCM) e médias dos momentos no conjunto dos grupos (MMCG).....	Pág.69
Tabela 10: Valor médio e desvio padrão em relação a hemácia.....	Pág 71
Tabela 11: Valor médio e desvio padrão em a hemoglobina.....	Pág.72
Tabela 12: Médio e desvio padrão em relação a plaquetas.....	Pág.73
Tabela 13: Médio e desvio padrão em relação a leucócitos.....	Pág.74

LISTA DE FIGURA

- Figura 01.** Cateter de duplo lúmen (8french) instalado na veia jugular externa direita.....Pág. 40
- Figura 02.** Raio X Latero-Lateral do cão. Correto posicionamento do cateter de duplo lúmen.....Pág. 40
- Figura 03.** Cateter 18G na artéria metatarsiana para aferir as pressões arteriais sistólicas, diastólica e coleta de gasometria.....Pág. 41
- Figura 04.** Aparelho Gould RS-3200.....Pág 41
- Figura 05.** Aparelho de tempo de coagulação ativada MCA 2000[®] Adib Jatene/SPPág 42
- Figura 06.** Aparelho CGI para realização da prova Anti Xa com técnica de microplacas.....Pág 44
- Figura 07.** Kit Spectrolyse[®] Heparin (Xa).....Pág 44
- Figura 08.** System 1000[®] Series – Tina Baxter Co.Pág 46
- Figura 09.** Hemoflow F3[®] Fresenius polysulfone – Fresenius Medical Care...Pág 47
- Figura 10.** Lique mine[®] - 25.000 U.I. / 5 mL (Roche).....Pág 48
- Figura 11.** Fraxiparina[®] - 5700 U.I. Axa/ 0,6 ml (Sanofi Synthelabo).....Pág 48

RESUMO

Durante a realização das sessões de hemodiálise (HD) observam-se alterações relacionadas à coagulação, pelo contato do sangue do paciente com os circuitos extracorpóreos. Essas alterações podem ser decorrentes da ativação dos mecanismos intrínsecos da cascata de coagulação sangüínea, que resultam na formação de trombos. No modelo hemodialítico, utilizam-se substâncias anticoagulantes com a finalidade de prevenir a formação destes trombos. A substância padrão utilizada para anticoagulação em HD é a heparina sódica.

As heparina de baixo peso molecular (HBPM) são fragmentos da heparina sódica com muitas vantagens. Exibe uma biodisponibilidade maior, possui menor ligação com proteínas plasmáticas e meia vida superior, resultando desta maneira, menor risco de sangramento.

O objetivo principal desta pesquisa foi comparar e avaliar a heparina sódica com HBPM em cães submetidos à HD. Utilizou-se 14 cães que foram divididos em 2 grupos. O primeiro grupo, foi utilizada a heparina sódica e o segundo grupo a HBPM.

Para avaliação do sistema hemostático dos animais foram colhidas amostras de sangue durante o período de 3 horas em 4 momentos distintos (M1, M2 e M3) e 24 horas (M4) após o término das sessões de hemodiálise para a realização de provas de coagulação como: tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), tempo de protombina (TP), tempo de coagulação ativada (TCA), prova Anti-Xa e hemograma completo.

Neste estudo a dose padronizada de heparina foi de 100UI/Kg/IV/Bolus com repetição de $\frac{1}{4}$ da dose 60 e 120 minutos após o início, e 125 U anti-Xa/Kg/IV/Bolus com repetição de $\frac{1}{4}$ da dose após 90 minutos para HBPM.

De acordo com os resultados obtidos nesta pesquisa pode-se concluir que não existiram diferenças estatisticamente significantes quando se utiliza a heparina sódica e HBPM como substâncias anticoagulantes durante o tratamento hemodialítico em cães. Reservando-se a utilização da heparina de baixo peso molecular a pacientes com alto risco de fenômenos hemorrágicos, onde a sua eficiência é sabidamente superior.

ABSTRACT

Coagulation disturbances, with thrombus formation, are common in hemodialysis due to activation of the intrinsic mechanism of the coagulation cascade. Anticoagulant substances are used for preventing thrombus formation. Heparin is the standard substance used for this purpose. However, heparin has troublesome pharmacokinetics, its clearance is dose dependent, it is highly protein bound and a minimum or threshold level is necessary to achieve an antithrombotic effect.

Low molecular weight heparins are depolymerized preparations of heparin with multiple advantages over heparin. They exhibit less binding to cells and proteins and have superior bioavailability, a longer plasma half life and more predictable dose-response characteristics and carry a lower risk of hemorrhage and the immune mediated thrombocytopenia is less common.

This research was planned to compare the effect of the low molecular weight heparin with the standard heparin in dogs submitted to hemodialysis. 14 dogs divided in two groups were studied. Group 1 used heparin 50 U/Kg/IV Bolus with $\frac{1}{4}$ of the initial dose repeated at 60 and 120 minutes after the beginning of the experiment.

Group 2 used Low molecular weight heparin (Nadroparin) 125 U anti aX/kg//IV with a 1/3 of the initial dose repeated 90 minutes after the beginning of the experiment. Blood samples were drawn at 3 hours interval called (M1, M2,M3) and at 24 hours (M4) after ending the hemodialysis session. The coagulation system of the dogs was evaluated by the aPTT, PTT, aCT, aX and hemogram. The patency of the dialytic system was also evaluated.

Our results showed no statistically significant differences between the two heparins, and the dose of the low-molecular-weight heparin was standardized for hemodialysis in dogs.

1- INTRODUÇÃO

A hemodiálise (HD), é uma técnica terapêutica de remoção de substâncias do sangue, que utiliza métodos de difusão e ultrafiltração, através de um hemodialisador, constituído de membrana semipermeável. Trata-se de uma técnica especializada, devido à interação do paciente com o circuito extracorpóreo, além da complexidade e sofisticação dos aparelhos utilizados (COWGILL & LANGSTON, 1996).

A HD é indicada no tratamento da insuficiência renal aguda (IRA), insuficiência renal crônica (IRC) e excreção de certos produtos tóxicos (COWGILL et al, 1995; VEADO et al, 2000a,b; MASHITA et al, 1997).

A IRA é caracterizada por uma redução abrupta na função renal, resultando na incapacidade dos rins exercerem suas funções básicas de excreção e manutenção da homeostase hidroeletrolítica do organismo (GAUER & LANE, 1997). É geralmente causada por agressão tóxica ou isquêmica aos rins. (NELSON & COUTO, 1998; SCHOR et al, 2000). É uma das importantes indicações para HD em pacientes veterinários. Pacientes com anúria, apresentação clássica do quadro, geralmente morrem em torno de cinco dias se a capacidade de produção urinária não for restabelecida. A recuperação da função renal pode levar semanas dependendo da causa e do grau da lesão que afetou o rim (LANGSTON, 2002).

Para realização do procedimento hemodialítico, é necessário acesso vascular adequado para que o sangue do paciente chegue ao dialisador e retorne à circulação do animal. Dentre as possibilidades de acesso vascular podemos citar o “shunt” arterioveno, desenvolvido em 1960 por Scribner, Dillard e Quinton (KRUPSKI et al, 1985), cuja técnica consta da implantação cirúrgica de tubos conectados a cânulas de teflon entre uma artéria e veia periférica.(MASHITA et al. 1997; KRUPSKI et al 1985).

Outra possibilidade é a fístula artiovenosa (FAV), que consiste em uma anastomose subcutânea entre uma artéria e uma veia adjacente (BERKOBEN, 1995). Em humanos as FAV são localizadas na região radiocefálica, no pulso, e braquicocefálica, no cotovelo. A anastomose pode ser feita tanto lateral na artéria e lateral na veia como lateral na artéria e terminal da veia. (KRUPSKI et al, 1985). Esse modelo de acesso vascular não foi ainda possível em pacientes veterinário (LANGSTON, 2002).

Em veterinária, o método mais usado de acesso vascular é a implantação de cateter venoso transcutâneo (duplo lúmen) na veia jugular externa (LANGSTON, 2002). Em estudo recente, MENESES et al (2002), demonstrou que a colocação do cateter de duplo lúmen de 8 french, na veia jugular externa de cães é extremamente seguro. O cateter é locado, cirurgicamente, na veia jugular externa, podendo ser feito túnel subcutâneo na região dorsal da cabeça, para que se possa diminuir a possibilidade de ocorrer infecção bacteriana na pele e no local de saída do cateter (LANGSTON, 2002) .

Durante as sessões de HD, um dos maiores problemas está relacionado à coagulação do sangue no circuito extra-corpóreo, uma vez que ocorre exposição a cânulas, tubos, câmara, equipos e membrana dialítica. Essa superfície de contato apresenta vários graus de trombogenicidade, o que poderá iniciar a coagulação sangüínea, com a conseqüente formação de trombos em número suficiente para obstruir o circuito, ocasionando funcionamento inadequado do aparelho, perda sangüínea e interrupção do procedimento (GUZ et al,1995; GOTCH & KENN, 1985).

O sistema homeostásico dos animais funciona para preservar a fluidez do sangue. Esse é projetado para promover a circulação em todas as regiões do corpo, e também para coagular com precisão e rapidez em locais que apresentam danos, na tentativa de prevenir a perda sangüínea. Desta forma, a hemostasia tem como finalidade, restabelecer o fluxo de sangue e a perfusão circulatória. (GREEN & THOMAS, 1997)

Hemostasia é definida como processo fisiológico regulado, que leva à formação de coágulo de fibrina-plaquetas no local do vaso sanguíneo onde ocorreu a lesão (GOPEGUI, 2000). Envolve interações dinâmicas entre a vasculatura, fatores de coagulação, plaquetas e sistema fibrinolítico (RANG, et al, 2001; GREEN & THOMAS, 1997). O coágulo de fibrina-plaquetas deve ser suficientemente grande para que seja limitada a perda de sangue da vasculatura, mas pequeno o bastante para que seja permitida a perfusão tecidual adequada. Tradicionalmente, a coagulação tem sido descrita como reação em cascata, com

as vias intrínsecas e extrínsecas convergindo numa via comum (MISCHKE & NOLT, 2000).

Quando um vaso é lesionado, esta estrutura sofre vasoconstrição reflexa, que diminui o fluxo sanguíneo no local da lesão, permitindo que plaquetas ativadas e fatores solúveis da coagulação se acumulem, e participem na formação do coágulo. O colágeno exposto da lesão do vaso ativa plaquetas e fatores solúveis da coagulação. As plaquetas circulantes se acumulam, agregam-se e formam-se tampões plaquetários primários frouxos. A ativação simultânea dos fatores solúveis da coagulação provoca ativação da trombina, que promove a clivagem do fibrinogênio em fibrina. É então depositada uma rede de fibrina sobre o tampão plaquetário primário, com ligações cruzadas pelo fator XIII, formando-se um tampão secundário, ou estável (BALDWIN et al, 1999).

Os fatores solúveis da coagulação são diferenciados *in vitro* em sistema intrínseco, sistema extrínseco e comum. O sistema intrínseco está composto pelos fatores XII, XI, IX e VIII. O sistema comum consiste dos fatores X, V, II e I, enquanto que o extrínseco consiste, apenas, do fator VII. (RONCALÉS & SANCHO, 2000)

Esses fatores são sintetizados pelo fígado e circulam principalmente sob a forma de zimogênos ou procoagulantes. Suas meias-vida variam desde algumas horas até alguns dias. Outros compostos ou eletrólitos são ocasionalmente citados como fatores, dentre eles, o cálcio, que é mencionado como fator IV, e a tromboplastina tecidual, como fator III, contudo, deficiências desta substância necessariamente não causam uma alteração na hemostasia. (RANG et al 2001).

A trombina (fator II ativado), por ação enzimática, converte o fibrinogênio em fibrina, além de ativar os co-fatores V e VIII, o que acentua a velocidade da formação do coágulo de fibrina, através das vias intrínseca e comum da coagulação. A ação enzimática da trombina é impedida por uma glicoproteína do plasma, a antitrombina III (ATIII). (GREEN & THOMAS, 1997)

É essencial a manutenção do controle dos fatores solúveis ativados da coagulação, para a localização da formação do coágulo no ponto de ocorrência da lesão vascular. As concentrações locais desses fatores são rapidamente diluídas pelo fluxo sangüíneo, e prontamente eliminadas pelo fígado. A meia-vida dos fatores ativados, em humanos, é de apenas alguns minutos. (ALLEN & GLADER, 2002).

Dois importantes inibidores dos fatores solúveis ativados da coagulação são a α_2 macroglobulina e AT III. Esta última, ocasionalmente denominada “cofator da heparina”, é considerada como o inibidor natural mais importante pois, inibe todos os fatores ativados do grupo das serinas proteinases (fatores XII, XI, IX, VII, X, II), mediante sua ligação ao sítio ativo do fator, o que resulta na formação de um complexo estável (ABU-HAJIR, & MAZZEO 1999).

AT III é uma molécula pequena, aproximadamente do tamanho da albumina, e pode se perder em distúrbios causadores de depleção significativa de albumina. Nestas condições, a redução nos níveis de AT III tem o potencial de conduzir o animal a estado hipercoagulável (JOHNSTONE, 2000).

Durante a realização das sessões de HD, há necessidade de se realizar anticoagulação adequada para que possa evitar a formação de trombos, que podem causar oclusão e mau funcionamento do circuito extracorpóreo.

Dentre os anticoagulantes utilizados em HD, pode destacar a hirudina, heparina sódica, heparinas de baixo peso molecular, prostanóides e inibidores de Anti Xa.(HERTEL et al, 2001).

2 - REVISÃO DE LITERATURA

Um dos primeiros anticoagulantes usados em HD, foi a Hirudina, utilizada por G. HAAS, em 1926. Na época, este anticoagulante não obteve o sucesso esperado devido a presença de impurezas na forma *in natura*, resultando desta maneira, incertezas em relação ao medicamento. (BUCHA et al, 1990). Com o surgimento da biotecnologia foi possível obter quantidades suficientes de substância pura, provando-se a eficiência da hirudina em estudos experimentais do processo de hemodiálise (BUCHA et al 1990).

É um polipeptídeo inibidor de trombina, produzido pela glândula perifaríngea de um anelídeo da classe *Hirudo medicinalis*. Bloqueia tanto a coagulação do fibrinogênio, como a agregação plaquetária induzida pela trombina (BUCHA et al, 1990).

Diferentemente da heparina, não requer como co-fator endógeno as AT III, e não causa estimulação ou agregação plaquetárias, que resultam em trombocitopenia ou trombose (HERTEL et al., 2001).

O anticoagulante comumente usado em sessões de HD é um ultrafiltrado de heparina (HERTEL et al, 2001), na forma de sulfato mucopolisacarídeo aniônico de cadeia reta, com peso molecular médio de 15.000 daltons, denominado glicosaminoglicano, e que consiste em polímeros de duas unidades de

dissacarídeos repetidas: ácido D-glicosamino – L – idurônico e o ácido D-glicosamino – D – glicurônico (O'REILLY, 1987).

A heparina funciona como anticoagulante, por acelerar a atividade de ATIII. Liga-se a esta substância num local distinto do sítio de ligação das serinas proteases, incrementando imediatamente a atividade ATIII. Na sua ausência, a heparina não possui atividade anticoagulante. (HOPPENSTEADT, 2003)

A heparina foi descoberta acidentalmente, em 1916, por um estudante de Medicina, Jay Mclean, que na época, investigava extratos de tecidos do coração e fígado, buscando substâncias tromboplásticas diferentes da cefalina, existente nos extrato de cérebro. Naquelas investigações foi encontrado um extrato de tecido hepático capaz de retardar a coagulação do plasma. A substância responsável por aquele efeito foi denominada heparfosfatide, em virtude de ter sido encontrado no fígado, e, posteriormente batizada como heparina (HARKER, 2000).

A extração comercial da heparina é realizada a partir de pulmão de bovino e de mucosa intestinal suína, porém também pode ser obtida de outros tecidos de ovinos, cetáceos (baleias) (O'REILLY 1987) e crustáceo (cabeça de camarão).

A heparina interfere nas etapas finais da cascata da coagulação impedindo a transformação da protombina em trombina; desta forma a conversão do fibrinogênio em fibrina não ocorre (HIRSH et al, 2001). Através da sua união com AT III, sua molécula torna-se muito mais ativa em relação a inibição da trombina, o que impede a conversão do fibrinogênio. Além disso, tem a capacidade de aumentar a potência inibitória de AT III em cerca de 1000 vezes. (O'REILLY 1987)

A AT III é também um inibidor dos produtos ativados dos fatores IX, X, XI e XII e, por estes mecanismos, a heparina também impede a ação daqueles fatores,

nos mecanismos da coagulação. As moléculas de maior peso molecular da heparina, inibem a trombina mais efetivamente que as moléculas menores. Também se liga a protrombina (fator II), inativando-a, por um mecanismo independente da ação da AT III. (RANG et al, 2001)

Além da ação anticoagulante, tem ainda uma ação hemorrágica e antitrombótica. Os três principais mecanismos da formação e dissolução do coágulo são: coagulação do plasma, formação do tampão plaquetário e dissolução ou lise da fibrina que forma o coágulo. (SCHAYER & LEVINE, 2001)

Seu principal efeito na circulação extracorpórea é a inibição da formação da fibrina a partir do fibrinogênio. Além desse efeito, pode induzir dissolução de coágulos formados, por excitação da fibrinólise. Como, durante a circulação extracorpórea, ocorre à ativação do sistema fibrinolítico, postula-se que a heparina esteja envolvida naquela ativação. Também exerce algumas ações sobre as plaquetas, das quais as principais são: liberação de serotonina, aumento da agregação plaquetária, aumento do tempo de sangramento e da liberação do fator plaquetário III, e pequena redução do número de plaquetas circulantes (HIRSH, 2001).

A duração dos seus efeitos depende da velocidade da sua remoção da circulação. Os níveis plasmáticos se reduzem, consideravelmente, nas primeiras horas e duas horas após administração; a partir daí, a redução é mais lenta (ABU-HAJIR & MAZZEO, 1999)

A estrutura macromolecular da heparina sugere que sua destruição é quase que limitada a corrente sanguínea e as células endoteliais. Uma parte é captada pelos pulmões e fígado; outra é filtrada para a urina e parte é inativada por uma

enzima, a heparinase, ou é absorvida na superfície das hemácias. Uma pequena porção captada pelos tecidos é excretada pela urina em 4 a 5 dias (OPAL et al, 2002).

Na HD, a heparina tem sido usado na rotina para manter os pacientes no circuito extra-corpóreo. Porém, tem sido relatados alguns efeitos colaterais principalmente relacionados a indução de trombocitopenia, (ZIMMERMANN, 2000) sangramento e necessidade de repetição da dose. Com tudo isso, novas classes de anticoagulantes tem sido estudados (HOPPENSTEADAT et al, 1997a).

O pentassacarídeo é uma nova classe de oligossacarídeo sintético com efeito antitrombótico, inibindo seletivamente a AT III e bloqueando seletivamente o fator X ativado. Consiste de cinco unidades sacarídeos , com grupos sulfatos estrategicamente posicionados para se ligarem firmemente e exclusivamente a AT III, que é o regulador endógeno primário da coagulação sanguínea (TURPIE et al, 2001).

Esta substância não é neutralizada pelo fator IX plaquetário, sendo improvável a ocorrência de trombocitopenia. Pela sua ligação seletiva à AT III, modifica a conformação dessa molécula, alteração potencializada especificamente por um fator 300 vezes superior à neutralização natural do fator X ativado pela AT III. A neutralização do fator X ativado, interrompe a cascata da coagulação permitindo a inibição da formação de trombina e conseqüentemente da formação de trombos (TURPIE et al, 2001).

O pentassacarídeo tem demonstrado grande eficiência em vários modelos de trombose sem implicações na hemostasia. Possui uma meia-vida maior que a

da heparina (HOPPENSTEADT et al, 1997b). No Brasil, não houve liberação oficial deste produto como anticoagulante.

Nos últimos anos, a heparina de baixo peso molecular (HBPM), aparece como alternativa em relação a heparina padrão, para a utilização de modelos de HD. Tem sido demonstrado em estudos prospectivos como sendo seguro e efetivo (HOPPENSTEADT, et al 1999). A meia-vida mais longa da HBPM permite anticoagulação com dose única (KOCK et al, 2001).

As HBPM são frações ou fragmentos da heparina, com peso molecular variando entre 4000 à 6000 daltons (NELICAN, 1998), produzidas por 5 processos químicos e farmacológicos diferentes: despolimerização pelo ácido nitroso ou pelo isoamil-nitrato, digestão por heparinase, despolimerização peroxidativa ou benzilação seguida de hidrólise alcalina. (KLEINSCHMIDT & CHARLES 2001)

Sua absorção não é feita pela via intestinal. As principais vias de aplicação são a intravenosa, que é rapidamente distribuída pelos tecidos após a administração, com ação antitrombótica imediata, e via subcutânea, onde são rapidamente distribuídas para os principais tecidos, mas o efeito antitrombótico demora em torno de 30 minutos (BONEU, 2000).

A biodisponibilidade da HBPM é alta, pois praticamente não se ligam a proteínas plasmáticas, permitindo sua utilização em menos repetições em relação a heparina sódica. A meia-vida mais prolongada, menor incidência de trombocitopenia e conseqüentemente diminuição dos efeitos antitrombóticos em pacientes em risco de hemorragia, são pontos importantes para que se utilize entre grupo de anticoagulante. (COHEN, 2000)

As HPBM aumentam a ação da AT III sobre o fator Xa, mas não sua ação sobre a trombina, visto que as moléculas são muito pequenas para ligarem-se tanto a enzima quanto ao inibidor – fato essencial para a inibição da trombina, mas não do fator Xa (KLEINSHMIDT & CHARLES 2001; NELICAN , 1998).

Assim sendo, apresentam maior atividade anti Xa, em relação a atividade anti IIa, quando comparadas à heparina sódica. Apresentam redução da sensibilidade ao fator IV plaquetário e efeito anticoagulante mais previsível, com baixas taxas de trombocitopenia (ALBURQUERQUE & ALBURQUERQUE 2001; HORNE & HUTCHISON,1998).

A principal função das HBPM é na profilaxia da trombose venosa profunda, tratamento de embolismo pulmonar agudo e síndrome coronária aguda. (KLEINSCHMIDT & CHARLES, 2001; KOCH et al, 2001). Devido aos seus efeitos antitrombóticos e meia vida mais longa tem sido testada com modelo de anticoagulação em hemodiálise (REEVES et al, 1999).

A avaliação dos distúrbios hemorrágicos deve incluir não apenas os testes diferenciadores entre o sistema primário e secundário, mas também estudos que avaliem o estado geral do paciente (GREEN & THOMAS ,1997).

As plaquetas, que fazem parte do sistema primário, podem ser avaliadas mediante a determinação de seu número, ou por diversos testes da função plaquetária. O tempo de sangramento é também utilizado para avaliação do sistema primário. (GOPEGUI & MONREAL, 2000)

Para avaliação do sistema secundário, o teste disponível de menor custo é o tempo de coagulação ativada (TCA) . Este teste pode ser realizado com base

em sangue integral, sendo assim um bom teste de triagem para as vias intrínseca e comum. (MISCHKE & NOLT,2000).

O TCA é similar aos outros métodos de tempo de coagulação do sangue, mas lança mão de terra diatomácea como agente ativador inerte de superfície, para que os tempos de coagulação sejam abreviados. Tem melhor sensibilidade que outros métodos antigos para determinação do tempo de coagulação do sangue integral. Devido o seu baixo custo e simplicidade , torna-se um teste prático para triagem pré-operatória e avaliação da hemostasia durante as sessões de HD (MISCHKE & NOLT,2000).

Os testes *in vitro* mais comumente utilizados na avaliação dos fatores solúveis da coagulação são o tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) e o tempo de protombina (TP). Outros testes menos utilizados são o tempo do veneno de víbora de Russell e tempo de trombina. Estes testes são qualitativos, não revelando prolongamento, até que esteja presente menos de 30% de um fator. Portanto, uma deficiência leve ou moderada de determinado fator pode não resultar no prolongamento dos tempos de coagulação (MEYER et al,1995).

TTPA é mais versátil e acurado que TCA, quanto à detecção de anormalidades leves da via intrínseca da coagulação. No TTPA, plasma citratado é incubado com ativador do fator XII (caolim ou celite) e cefaloplastinas, que servem como substitutos para os fosfolípidos plaquetários.(HOPPENSTEADT, et al 2003)

O TCA e TTPA testam, as vias intrínseca e comum; assim, estes testes avaliam todos os fatores, exceto o VII. O TP avalia os fatores nas vias extrínseca e comum; assim o fator VII é avaliado juntamente com os fatores X,V,II e I. De

acordo com GREEN & THOMAS, (1997), o TCA é menos sensível à heparina que o TTPA.

As HPBM apresentam baixa atividade anti IIa, desta forma não alteram o tempo de trombina (TT) nem o TTPA, sendo necessária a utilização de prova laboratorial específica para a sua avaliação. (HOPPENSTEADT et al, 2003)

Desde modo, conhecendo os efeitos colaterais da heparina, principalmente a trombocitopenia (BALLARD, 1999; HOPPENSTEADT et al, 2003; O'REILLY, 1987), como também a participação da ativação do sistema fibrinolítico, alterações metabólicas e da resposta imunológica, há necessidade de se estudar novos anticoagulantes no intuito de melhorar a qualidade das sessões e bem estar dos pacientes nos modelos de HD.

Atualmente existem poucos relatos na literatura médica e quase inexistência na medicina veterinária relacionados à utilização de HBPM em HD, fazendo necessários estudos complementares para que sejam encontradas alternativas relacionada à anticoagulação em pacientes submetidos este tipo de tratamento. Por este motivo, a realização do presente estudo, tem como justificativa principal de suprimir esta necessidade, poder-se-á ter um padrão de anticoagulação em HD veterinária definido.

4) MATERIAL E MÉTODOS

4.1) LOCAL

A pesquisa foi realizada no Laboratório Experimental do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, Campus de Botucatu.

4.2) ANIMAIS

Foram utilizados no experimento 14 cães dividido em dois grupos de 7 (G1 e G2), sem raça definida, adultos, machos, clinicamente sadios, com peso corporal variando entre 07 a 14 Kg, provenientes do Canil do Biotério Central da UNESP- Campus de Botucatu. Os animais foram mantidos internados no canil do referido Laboratório Experimental em jaulas individuais de alvenaria, providas de tablado de madeira removível, com acesso livre a água, ração e solário, até o término das sessões de (HD).

4.3) METODOLOGIA

4.3.1) PRÉ HD

A) Implantação do cateter

Os animais foram submetidos a exame físico completo, de acordo com McCURNIN & POFFENBAGER (1991) e pesados antes e após cada sessão de HD, utilizando-se para tal, uma balança digital.

No dia da realização da HD, os animais permaneceram em jejum alimentar de 12 horas e hídrico de 2 horas e foram anestesiados utilizando como protocolo anestésico cloridrato de levomepromazina (*Neozine*® - 25 mg/ 5 mL – Aventis), como medicação pré-anestésica e propofol (*Propovan*® - 10 mg/mL – Cristália) como agente anestésico geral. A implantação do cateter de duplo lúmen (8 French) (Foto 1) , foi realizada preferencialmente na veia jugular externa direita, segundo técnica descrita por MENESES et. al, 2002, sendo, em seguida, realizada radiografia simples cervico-torácica na posição látero-lateral, (Foto 02) para verificação do posicionamento correto do cateter (veia cava cranial ou átrio direito).



Figura 01. Cateter de duplo lúmen (8 French) instalado na veia jugular externa direita.



Figura 02. Raio x Latero-lateral do cão. Correto posicionamento do cateter de duplo lúmen.

B) Pressão Arterial:

Foi introduzido um cateter 18G na artéria metatarsiana, para coleta de amostra de sangue para hemogasometria (Foto 03) e para aferição das pressões arteriais sistólica e diastólica (Foto 04).

As pressões arteriais foram mensuradas pelo aparelho Gould RS-3200 utilizando-se o método invasivo, através da cateterização arterial (femural ou metatársica) Os resultados da pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) foram obtidos através de gráficos.



Figura 03. Cateter 18G na artéria metatarsiana para aferição das pressões arteriais sistólica, diastólica e coleta de gasometria.



Figura 04. As pressões arteriais foram mensuradas pelo aparelho Gould RS-3200

C) Frequência Cardíaca (FC) e Frequência Respiratória (FR):

As frequências cardíaca e respiratória foram obtidas através de estetoscópio clínico (Littmann™ Pediatric).

D) Hemograma e contagem de plaquetas

A execução do hemograma e contagem de plaquetas foram realizados no Laboratório Clínico da FMVZ –UNESP - Botucatu, utilizando os métodos convencionais. Os valores de referência são de acordo com KANEKO, (1997).

E) TCA

O TCA é medido utilizando-se um ativador (terra diatomácea), que é adicionado ao tubo de ensaio para acelerar a coagulação. Para sua determinação, 2 mL de sangue são adicionado em tubo de vidro próprio e submetido à leitura no monitor (MCA 2000® Adib Jatene/SP) (Foto 5). O resultado deste teste é apresentado em segundos (zero a 2000).



Figura 05. Aparelho de tempo de coagulação ativada
MCA 2000® Adib Jatene/SP.

F) Provas de coagulação:

As provas de coagulação foram realizadas no Laboratório de Hemostasia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, UNESP de Botucatu.

O tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e tempo de protombina (TP) foi realizado colhendo uma amostra de sangue, coletado por uma veia periférica, em tubo de ensaio com citrato após a separação do plasma por centrifugação a 3000rpm (805g) durante 10 minutos. Foram separadas em três alíquotas de 1,5 ml e estocadas em recipientes de polietileno para armazenamento em nitrogênio líquido (-196° C) até o momento do processamento das provas.

As alíquotas das amostras foram descongeladas no momento da realização das provas e processadas num prazo máximo de duas horas. O TTPA foi determinado pela adição de 100 µl de cefalina e 100 µl de cloreto de cálcio 0,02M a 100µl de plasma. Para determinação do TP, adicionou-se 200µl de uma solução previamente aquecida (37°C) de tromboplastina liofilizada e cálcio a 100µl de plasma. O tubo contendo a amostra e os reagentes foram invertidos continuamente para a observação do tempo decorrido até a formação do coágulo de fibrina.

Todas as provas foram realizadas em banho-maria 37°C. Foram consideradas não coaguladas todas as amostras que excederam o tempo de 5 minutos sem a visualização da formação dos coágulos de fibrina.

A prova de anti Xa ativa foi realizada de acordo com o método de microplaca (Foto 06) utilizando a metodologia aplicada pelo Laboratório Biopool Internacional com o kit Spectrolyse® Heparin (Xa).(Foto 07)

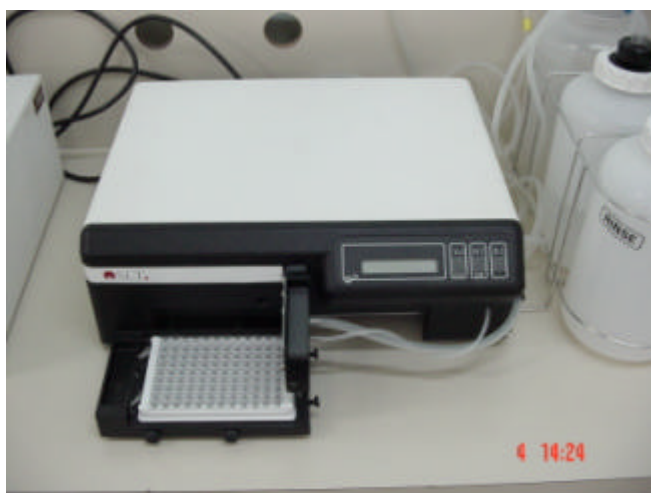


Figura 06. Aparelho CGI para realização da prova Anti Xa com técnica microplacas.



Figura 07. Kit Spectrolyse® Heparin (Xa).

4.3.2) PERÍODO DIALÍTICO

Os animais foram acomodados em mesa própria para realização de sessão HD, onde receberam suplementação de oxigênio e aquecimento através de colchão térmico (*Warm Touch*® – Patient Warming System – Mallinckrodt Medical) colocada sobre o animal e calibrado para as necessidades de cada paciente (30 – 46 °C).

A) Hemodialisadora

Foi utilizado aparelho de HD de sistema proporcional (*System 1000*® Series – Tina – Baxter Co.), (Foto 08) com módulo de ultrafiltração controlada, o qual foi calibrado para as necessidades do paciente. O circuito extracorpóreo foi conectado como descrito por COWGILL. (1995). O fluxo sanguíneo extracorpóreo foi restrito à 10 mL/Kg/min . As sessões tiveram duração máxima de 180 minutos. Optou-se por utilizar *priming* inicial com solução fisiológica 0,9 % para evitar hipotensão e choque hipovolêmico. (COWGILL & LANGSTON ,1996)



Figura 08. System 1000® Series – Tina Baxter Co.

B) Solução de diálise

A solução tampão utilizada foi de bicarbonato de sódio (*Solução bicarbonatada 8,4%®* - concentrado polieletrólítico para HD – Farmarin), que contém 30 mEq/L de sódio e 30 mEq/L de bicarbonato . O fluxo do dialisato (*Concentrado polietetrolítico para HD®* – Farmarin), composto por sódio (138 mEq/L), potássio (2,0 mEq/L), bicarbonato (35 mEq/L), cloreto (108,5 mEq/L), cálcio (3,5 mEq/L), magnésio (1 mEq/L) e acetato (5 mEq/L), foi de 300 mL /

minuto. O pH desta solução varia entre 6,8 e 7,2 e a osmolaridade é de 206 mOsm.

C) Membrana dialisadora

A membrana utilizada foi constituída de polissulfona (*Hemoflow F3®* – Fresenius polysulfone – Fresenius Medical Care) com área de superfície de 0.5 m² (Foto 09).



Figura 09. Hemoflow F3® – Fresenius polysulfone – Fresenius Medical Care.

D) Anticoagulação:

A anticoagulação foi realizada no **G1** com heparina sódica (*Liquemine*® - 25.000 U.I. / 5 mL – Roche) (Foto 10) com dose inicial de 100UI / Kg/IV/bolus. Após 60 e 120 minutos de início da sessão de hemodiálise foi administrada dose adicional de 25UI/Kg/IV/bolus.

O **G2** recebeu heparina de baixo peso molecular (Fraxiparina ® - 5700UI Axa/ 0,6 ml – sanofi synthelabo) na dose inicial 125 U anti- Xa/Kg/IV/bolus (Foto 11) . Após 90 minutos de início da sessão de hemodiálise foi repetido uma dose de 41,6 U anti-Xa/Kg/IV/bolus.



Figura 10. *Liquemine*® - 25.000 U.I. / 5 mL –(Roche)



Figura 11. Fraxiparina ® - 5700UI Axa/ 0,6 ml – (sanofi synthelabo)

4.3.3) PERÍODO PÓS DIALÍTICO

Em seguida ao término da sessão de HD as linhas e membranas foram limpas com solução de NaCl 0,9% e em seguida avaliada quanto a presença de coágulos e para verificação de volume de prime.

Após 24 horas foi coletado sangue por venopunção periférica para realização dos exames: TTPA, TP e anti Xa.

4.4) MÉTODO ESTATÍSTICO

No experimento foram utilizados dois grupos: G1- Heparina e G2- Heparina de Baixo Peso Molecular, ambos com 7 unidades.

Foram mensuradas e analisadas as variáveis em :

- dois momentos (M1 e M3)
- três momentos (M1, M2, M3)
- quatro momentos (M1, M2, M3, M4)

Para as variáveis analisadas em dois momentos (Hemácias, Hemoglobina, proteínas totais, leucócitos foram utilizados (Curi,1998);

- a) teste t para amostras pareadas, com cálculo das estatísticas t e p, para a comparação entre Pré e Pós em cada grupo;
- b) teste t para duas amostras independentes para a comparação da diferença (Δ =Pré – Pós) nos 2 grupos.

Para as demais variáveis, analisadas em mais de 2 momentos utilizou-se Análise de perfil (MORRISON, 1967) como os teste de

- 1) Interação entre grupos e momentos: esta hipótese verifica a similaridade (ausência de interação) ou a não similaridade (presença de interação) entre os perfis médios dos 2 grupos;
- 2) Diferença entre grupos no conjunto dos momentos: esta hipótese foi considerada no caso de ausência de interação em (1) e verifica se os perfis são iguais ou em níveis diferentes;
- 3) Diferença entre momentos no conjunto dos 2 grupos: esta hipótese, também, foi considerada no caso de ocorrer ausência de interação em (1) e verificar efeito de momento no conjunto dos 2 grupos;
- 4) Diferença entre grupos em cada momento;
- 5) Diferença entre momentos dentro de cada grupo.

As estatísticas calculadas nas hipóteses testadas foram consideradas significativas quando $p < 0,05$. Quando $0,05 < p < 0,10$ poderá ser referida tendência a significância (p é a probabilidade de erroneamente concluir pela significância)

5 - RESULTADOS

O estudo foi realizado em 4 momentos: **M1**- Pré-HD; **M2**- 90 minutos após o início da HD, **M3**- Fim da HD **M4**- 24 horas após o início da hemodiálise.

Nos momentos **M1** e **M3**, foi realizado hemograma. Nos momentos **M1**, **M2**, **M3**, foram verificados os seguintes parâmetros: frequência cardíaca (bpm), frequência respiratória (mpm), temperatura corporal (°C), pressões arteriais sistólica(PAS) , diastólica (PAD)(mmHg), PV (mmHg), TMP (mmH) e TCA. As provas de TTPA, TP e anti Xa foram executadas nos momentos **M1**, **M2**, **M3**, **M4**.

5.1) Provas de coagulação

5.1.1) Anti Xa (anexo 1)

Tabela 1. Médias e desvio padrão dos valores de Anti Xa expresso em segundos dos grupos 1 e 2 nos momentos 1,2,3 e 4. Médias dos grupos no conjunto dos momentos (MGCM) e médias dos momentos no conjunto dos grupos (MMCG).

Mom. Grupo	M1	M2	M3	M4	MGCM
G1	0,33±0,40	1,13±0,59	0,93±0,64	0,42±0,39	0,70
G2	0,02±0,005	0,77±0,33	0,60±0,24	0,23±0,36	0,41
MMCG	0,18	0,95	0,76	0,32	

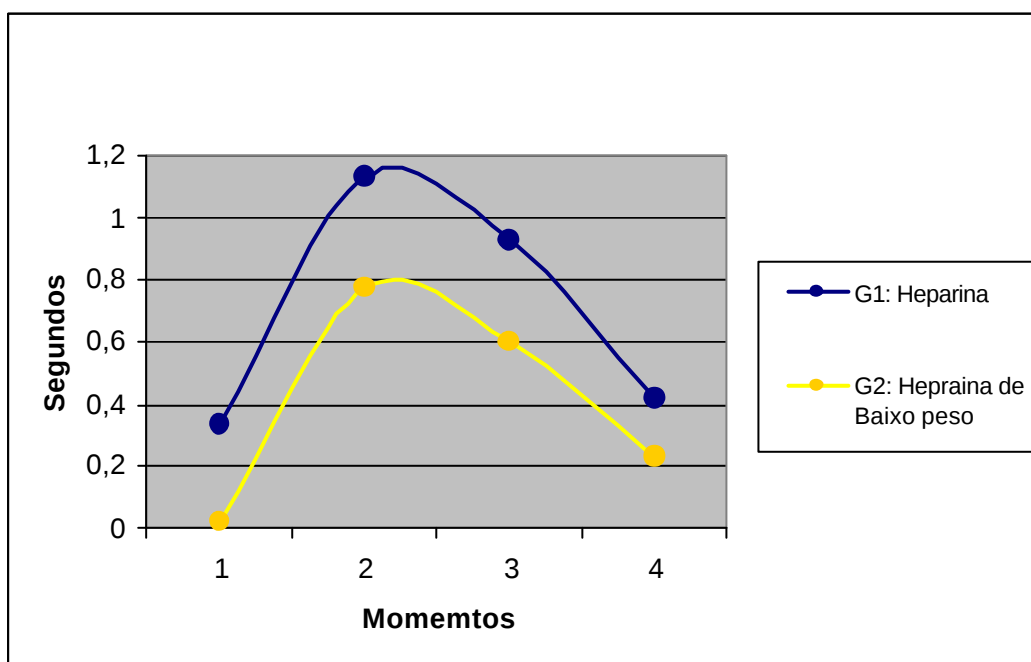


Gráfico 1: Médias dos valores de Anti Xa expresso em segundos momentos M1, M2, M3 e M4 no grupo 1 e 2.

Quadro 1. Hipóteses testadas, estáticas calculadas e comentários.

HIPÓTESE	ESTATISTICA	COMENTÁRIOS
1- Interação entre grupos e momentos.	$F = 0,23$ $p > 0,50$	Não foi constatada interação significativa. Os perfis dos grupos podem ser considerados similares
2-Diferença entre grupos no conjunto dos momentos.	$F = 2,90$ $p > 0,10$	Não foi constatada diferença significativa.=> Perfis Iguais.
3-Diferença entre momentos no conjuntos de grupos.	$F = 21,64$ $p < 0,05$	No conjugação dos 2 grupos: ($M1=M4$)< $M3$ < $M2$
4-Diferença entre grupos em cada momentos.	$M1:F=4,23; 0,5 < p < 0,10$ $M2:F=1,98; p > 0,10$ $M3:F=1,63; p > 0,10$ $M4:F=0,87; p > 0,10$	Tendência : $G1=G2$ $G1=G2$ $G1=G2$ $G1=G2$
5-Diferença entre momentos em cada grupo.	$G1: F=24,91; p < 0,05$ $G2: F=22,04; p < 0,05$	$(M1=M4)<M3<M2$ $(M1=M4)<M3<M2$

6- Conclusão: Foi observado que tanto na heparina quando heparina de baixo peso molecular a atividade anti Xa foi maior no M2 em relação ao M1 e M4.

5.1.2) Tempo de protrombina (anexo 2)

Tabela 2. Médias e desvio padrão dos valores de tempo de protombina expresso em segundos grupos 1 e 2 nos momentos 1,2,3 e 4 Médias dos grupos no conjunto dos momentos (MGCM) e médias de momentos no conjunto dos grupos (MMCG).

Mom. Grupo	M1	M2	M3	M4	MGCM
G1	9±0	11,71±1,11	10,43±1,28	9,29±0,49	10,10
G2	8,71±0,49	10±0,81	9,86±0,90	9,14±0,70	9,42
MMCG	8,85	10,85	10,14	9,21	

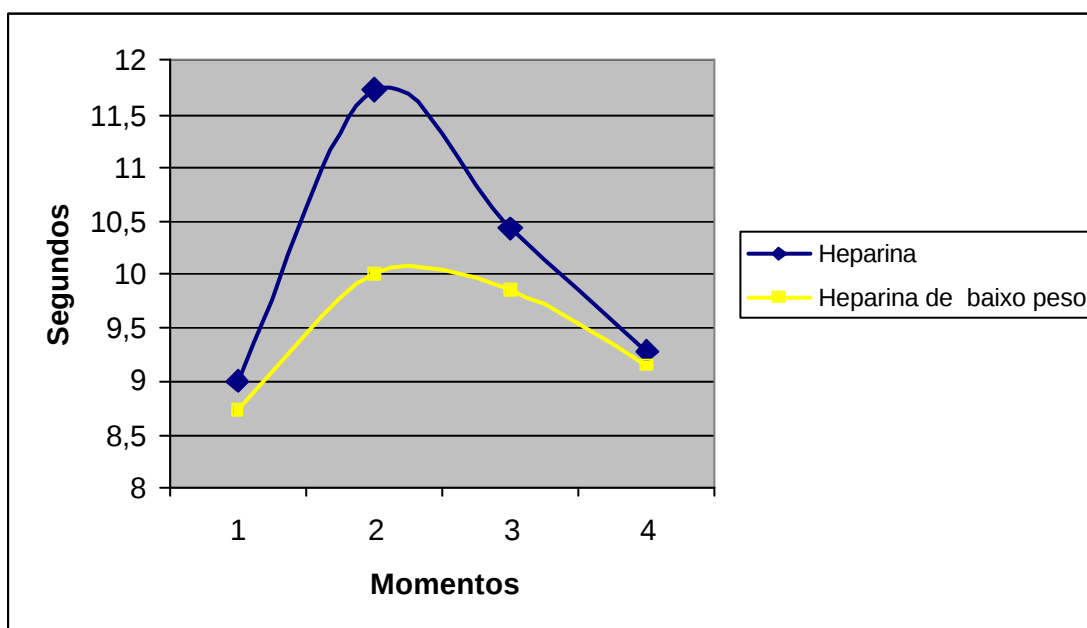


Gráfico 2: Valores médios de Tempo de protombina nos momentos 1,2,3 e 4 nos grupos 1 e 2.

Quadro 2. TP Hipótese testadas, estáticas calculadas e comentários.

HIPÓTESE	ESTATÍSTICA	COMENTÁRIOS
1- Interação entre grupos e momentos.	F = 3,68 p < 0,05	Existe interação significativa. Perfis não similares.
2-Diferença entre grupos em cada momentos.	M1: F=2,40; p > 0,10 M2: F=10,80; p < 0,05 M3: F=0,94; p > 0,10 M4: F=0,20; p > 0,50	G1=G2 G1>G2 G1=G2 G1=G2
3-Diferença entre momentos em cada grupo.	G1: F = 41,90; p < 0,05 G2: F = 9,40; p < 0,05	(M1=M4) < M3< M2 M1 < (M2=M3=M4)

5.1.3) Tempo de tromboplastina parcial ativada (anexo 3)

Tabela 3. Médias e desvio padrão dos valores de tempo de trombolastina parcial atvada expresso em segundos dos grupos 1 e 2 nos momentos 1,2,3 e 4.

Médias dos grupos no conjunto dos momentos(MGCM) e médias de momentos no conjunto dos grupos (MMCG).

Mom. Grupo	M1	M2	M3	M4	MGCM
G1	20,29±2,70	57,42±33,06	55,86±34,38	22,43±3,69	39,00
G2	20,57±4,03	29,28±7,20	28,86±9,94	22,86±5,27	25,39
MMCG	20,43	43,36	42,36	22,64	

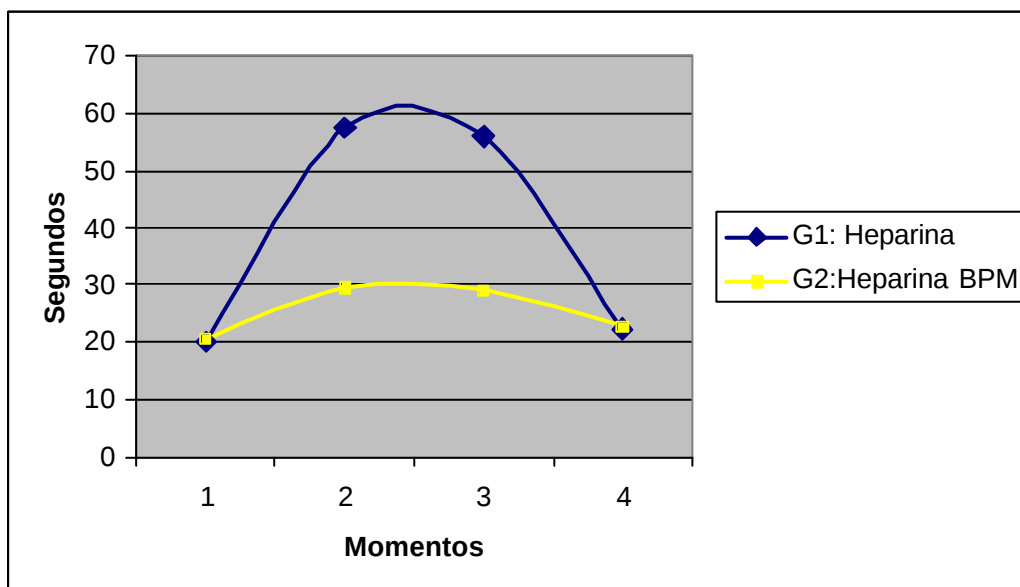


Gráfico 3. Valores médios de tempo de troboplastina parcial ativada no momentos 1,2,3 e 4 dos grupos 1 e 2

Quadro 3. TTPA. Hipótese testadas, estatísticas calculadas e comentários.

HIPÓTESE	ESTATÍSTICA	COMENTARIOS
1- Interação entre grupos e momentos	F=4,33 p<0,05	Não foi constatada interação significativa. Os perfis não similares
2-Diferença entre grupos em cada momentos	M1:F=0,02 >0,50 M2:F=4,84p<0,05 M3:F=4,98;p<0,05 M4:F=0,03;p>0,50	G1=G2 G1>G2 G1>G2 G1=G2
3-Diferença entre momentos em cada grupo	G1: F=24,91; p<0,05 G2: F=22,04; p<0,05	(M1=M4)<M3<M2 (M1=M4)<M3<M2

4-Conclusão: As heparinas de baixo peso molecular não prolongaram TTPA; Sua qualidade é consistente, e, ao contrario da heparina não fracionada

5.1.4) Tempo de coagulação ativada (anexo 4)

Tabela 4. Médias e desvio padrão dos valores tempo de coagulação ativada expresso em segundos dos grupos 1 e 2 nos momentos 1,2,3 e 4. Médias dos grupos no conjunto dos momentos(MGCM) e médias de momentos no conjunto dos grupos (MMCG).

Mom. Grupo	M1	M2	M3	M4	Médias de grupos
G1	95,43±39,81	277,86±128,34	222±102,37	150,86±17,52	186,53
G2	88,71±27,37	213,43±73,65	173,28±69,97	214±201,95	172,36
Médias de momentos	92,07	245,64	197,64	182,43	

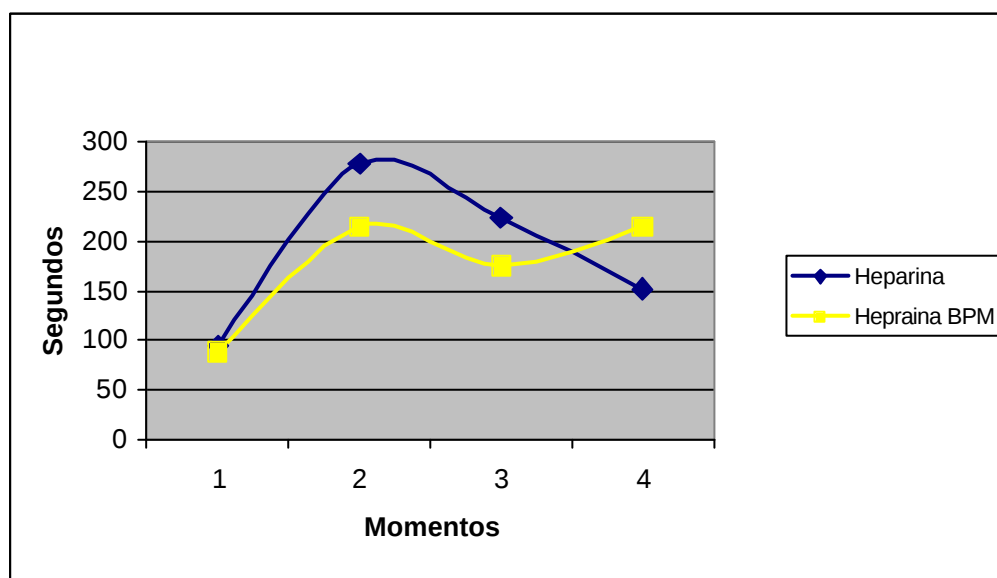


Gráfico 4: Médias dos valores de tempo de coagulação ativado expresso em segundos nos momentos 1,2,3 e 4 nos grupos 1 e 2.

Quadro 4. TCA. Hipótese testadas, estáticas calculadas e comentários.

HIPÓTESE	ESTATISTICA	COMENTÁRIOS
1- Interação entre grupos e momentos	F=1,15 p>0,10	Não foi constatada interação significativa. Os perfis similares
2-Diferença entre grupos no conjunto dos momentos	F=0,26 p>0,50	Perfis Iguais.
3-Diferença entre momentos nos conjuntos de grupos	F=5,84 p<0,05	M1<(M2=M3);M4 intermediario M1=M4 M2=M3=M4

5.2) Pressões do aparelho de hemodiálise

5.2.1) Pressão transmembrana (anexo 5)

Tabela 5. Médias e desvio padrão dos valores tempo de coagulação ativada expresso em segundos dos grupos 1 e 2 nos momentos 1,2,3 e 4. Médias dos grupos no conjunto dos momentos(MGCM) e médias de momentos no conjunto dos grupos (MMCG).

Mom. Grupo	M1	M2	M3	Médias de grupos
G1	113,14±49,19	110,14±38,70	113,86±55,06	112,28
G2	100,28±38,55	101,14±26,40	97,14±17,88	99,52
Médias de momentos	106,71	105,64	105,5	

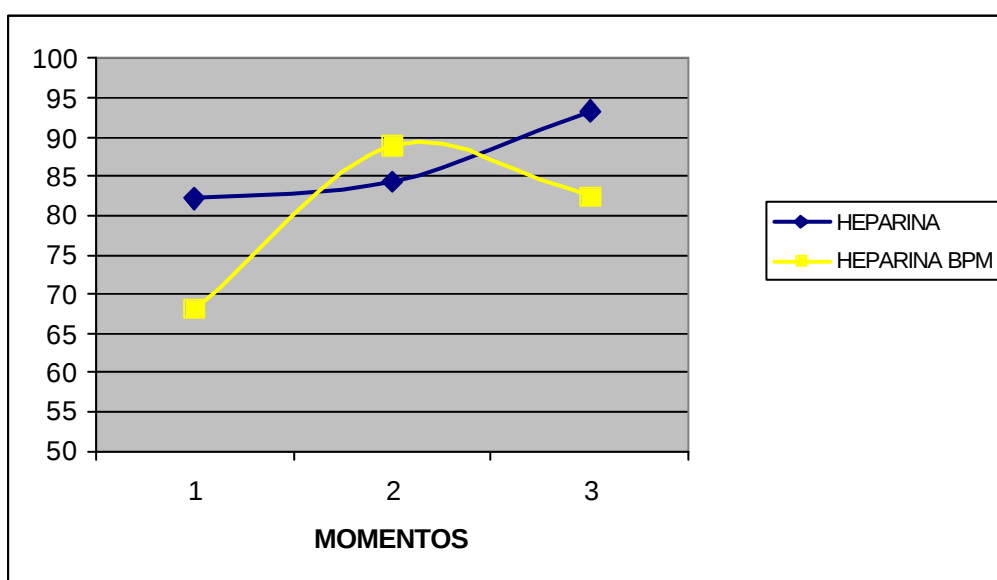


Gráfico 5. Médias dos valores da pressão transmembrana momentos 1,2,3 e 4 nos grupos 1 e 2.

Quadro 5 . Pressão transmembrana **Hipóteses testadas, estáticas calculadas e comentários.**

HIPÓTESE	ESTATÍSTICA	COMENTÁRIOS
1- Interação entre grupos e momentos	$F = 0,40$ $p > 0,50$	Não foi constatada interação significativa. Os perfis similares
2-Diferença entre grupos no conjunto dos momentos	$F = 0,33$ $p > 0,50$	Perfis Iguais. ($G1=G2$)
3-Diferença entre momentos no conjuntos de grupos	$F = 0,78$ $p > 0,10$	Momentos nao diferentes $M1=M2=M3$

5.2.2) Pressão venosa do aparelho de hemodiálise (anexo 6)

Tabela 6. Médias e desvio padrão dos valores da pressão venosa do aparelho de hemodiálise dos grupos 1 e 2 nos momentos 1,2,3 e 4. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias de momentos no conjunto dos grupos.

Mom. / Grupo	M1	M2	M3	Médias de grupos
G1	82,28±30,52	84,28±37,47	93,43±51,74	86,67
G2	68,14±11,91	88,86±28,05	82,57±23,91	79,86
Médias de momentos	75,21	86,57	88	

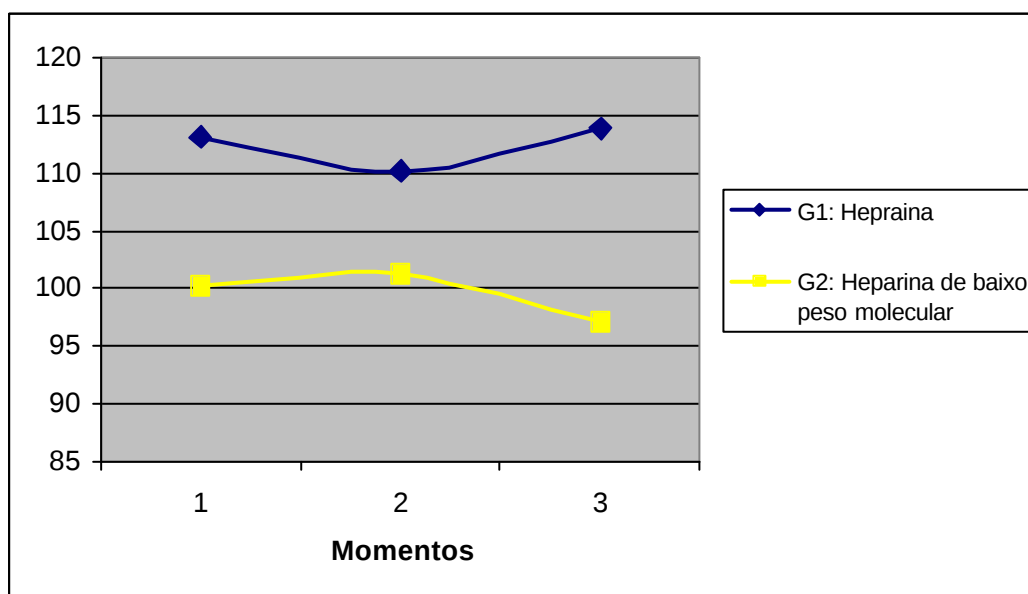


Gráfico 6. Médias dos valores da pressão venosa do aparelho de hemodiálise nos momentos 1,2,3 e 4 nos grupos 1 e 2.

Quadro 6: Hipóteses testadas, estáticas calculadas e comentários.

HIPÓTESE	ESTATÍSTICA	COMENTARIOS
1- Interação entre grupos e momentos	$F = 0,07$ $p > 0,50$	Não foi constatada interação significativa. Os perfis similares
2-Diferença entre grupos no conjunto dos momentos	$F = 0,53$ $p > 0,50$	Perfis Iguais. (G1=G2)
3-Diferença entre momentos no conjuntos de grupos	$F = 0,08$ $p > 0,50$	Momentos nao diferentes M1=M2=M3

5.3) TEMPERATURA (anexo 7)

Tabela 7. Médias e desvio padrão dos valores da temperatura dos grupos 1 e 2 nos momentos 1,2,3 e 4.

Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias de momentos no conjunto dos grupos.

Mom. Grupo	M1	M2	M3	Médias de grupos
G1	37,77±0,87	37,37±0,71	37,91±0,50	37,68
G2	37,91±0,37	37,37±0,27	37,57±0,49	37,62
Médias de momentos	37,84	37,37	37,74	

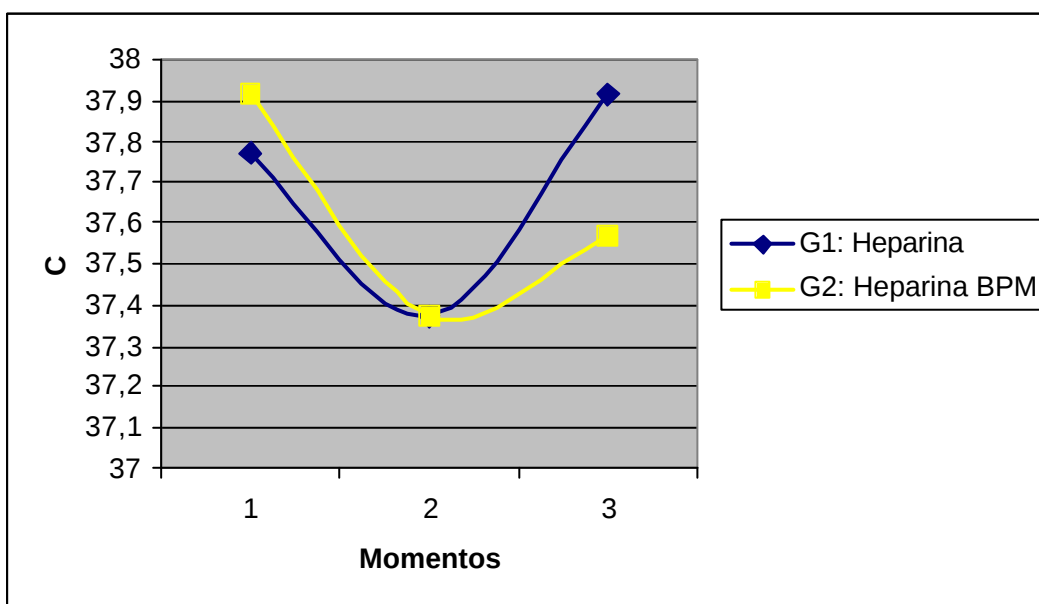


Gráfico 7: Médias dos valores da temperatura nos momentos 1,2,3 e 4 nos grupos 1 e 2.

Quadro 7. Hipóteses testadas, estáticas calculadas e comentários.

HIPÓTESE	ESTATÍSTICA	COMENTÁRIOS
1- Interação entre grupos e momentos	$F=0,91$ $p>0,10$	Não foi constatada interação significativa. Os perfis similares
2-Diferença entre grupos no conjunto dos momentos	$F=0,09$ $p>0,50$	Perfis Iguais. ($G1=G2$)
3-Diferença entre momentos no conjuntos de grupos	$F=3,59$ $p<0,05$	Momentos nao diferentes ($M1=M3$)> $M2$

5.4) Frequência respiratória (anexo 8)

Tabela 8. Médias e desvio padrão dos valores da frequência respiratória dos Grupos 1 e 2 nos momentos 1,2,3 e 4.

Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias de momentos no conjunto dos grupos.

Mom. Grupo	M1	M2	M3	Médias de grupos
G1	34,28±21,15	42,86±26,90	36±13,47	37,71
G2	28,57±9,36	36±3,26	40,57±15,04	35,05
Médias de momentos	31,43	39,43	38,28	

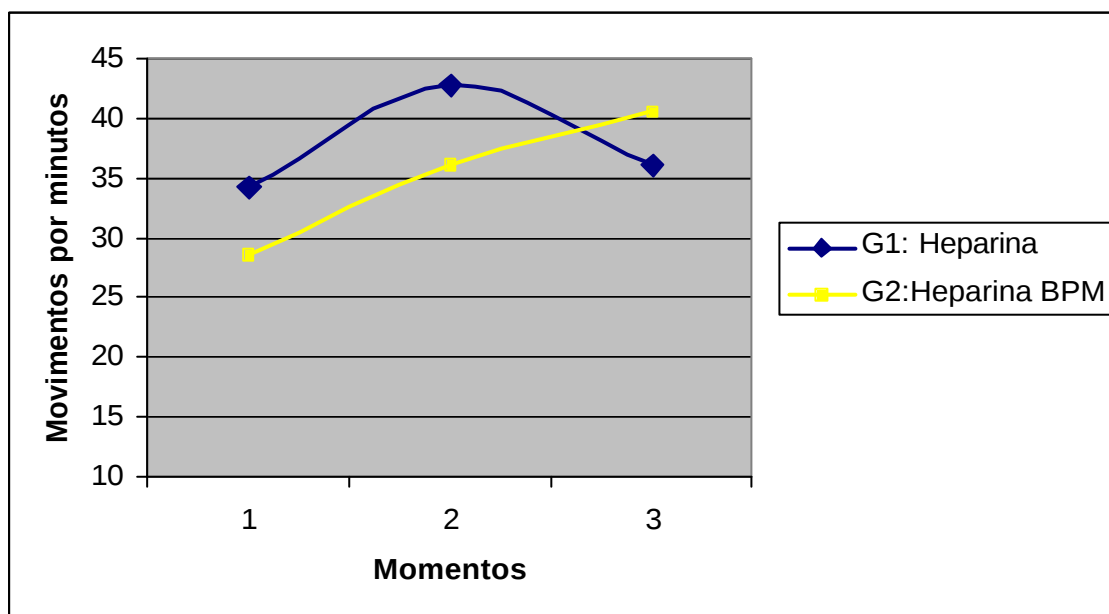


Gráfico 8: Médias dos valores da frequência respiratória nos momentos 1,2,3 e 4 nos grupos 1 e 2

Quadro 8 :Hipóteses testadas, estáticas calculadas e comentários.

HIPÓTESE	ESTATÍSTICA	COMENTÁRIOS
1- Interação entre grupos e momentos	F=0,66 p>0,10	Não foi constatada interação significativa. Os perfis similares
2-Diferença entre grupos no conjunto dos momentos	F=0,18 p>0,50	Perfis Iguais. (G1=G2)
3-Diferença entre momentos no conjuntos de grupos	F= 1,26 p>0,10	Momentos nao diferentes (M1=M2=M3)

5.5) Frequência Cardíaca (anexo 9)

Tabela 9. Médias e desvio padrão dos valores da frequência respiratória dos grupos 1 e 2 nos momentos 1,2,3 e 4.

Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias de momentos no conjunto dos grupos.

Mom. Grupo	M1	M2	M3	Médias de grupos
G1	108±21,91	122,28±18,45	125,71±27,31	118,67
G2	120,57±32,45	109,14±23,06	108±10,33	112,57
Médias de momentos	114,28	115,71	116,86	

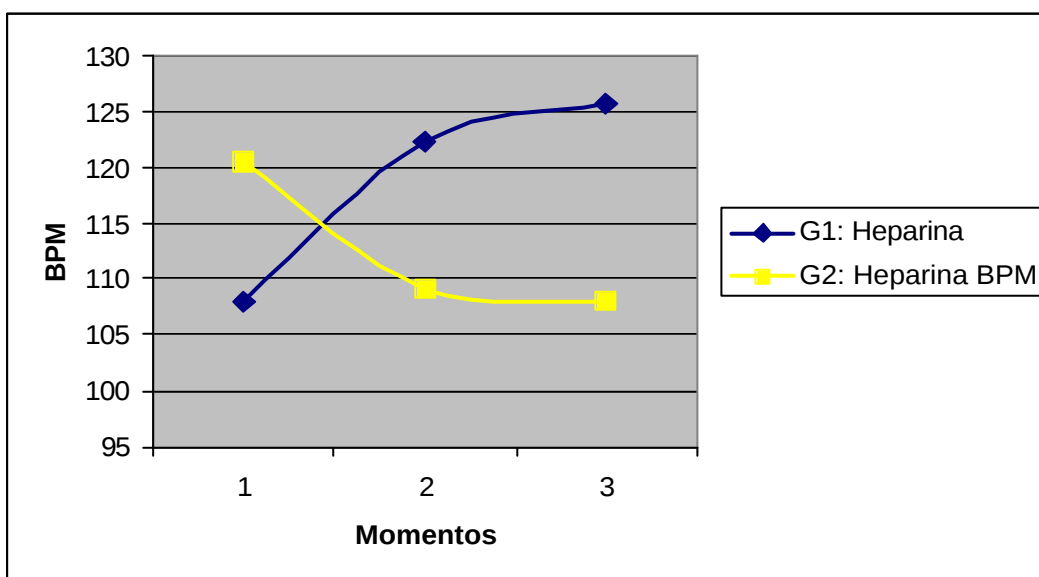


Gráfico 9: Médias dos valores da frequência cardíaca nos momentos 1,2,3 e 4 nos grupos 1 e 2

Quadro 9: Hipóteses testadas, estáticas calculadas e comentários.

HIPÓTESE	ESTATÍSTICA	COMENTÁRIOS
1- Interação entre grupos e momentos	$F = 2,46$ $p > 0,10$	Não foi constatada interação significativa. Os perfis similares
2-Diferença entre grupos no conjunto dos momentos	$F = 0,44$ $p > 0,50$	Perfis Iguais. ($G1=G2$)
3-Diferença entre momentos no conjunto de grupos	$F = 0,06$ $p > 0,50$	Momentos não diferentes ($M1=M2=M3$)

5.6) Hemograma (anexo 10)

5.6.1) Hemácias

Tabela 10. Médias e desvio padrão dos valores de hemácias nos grupos 1 e 2.

Grupo	
G1	72,28 ± 71,15
G2	58,86 ± 42,48

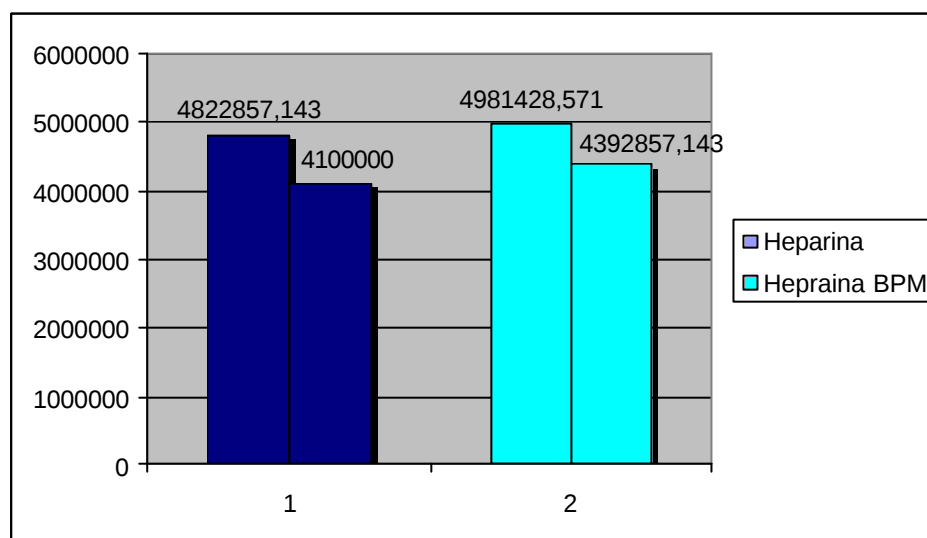


Gráfico 10: Valores de hemácias pré e pós hemodiálise no grupo de heparina e heparina de BPM.

HIPÓTESE	ESTATÍSTICA	COMENTÁRIOS
1- Comparação de M1 com M3	G1=> t=2,69; p<0,05 G2=> t= 3,67; p<0,05	M1 > M3 M1 > M3
2-Comparação M1 X M3 ?= M1 – M3	t=0,43 p>0,50	Perfis Iguais. (G1=G2)

5.6.2) Hemoglobina (anexo 11)

Tabela 11: Médias e Desvio padrão da hemoglobina nos grupos 1 e 2

Grupo	Média e Desvio Padrão
G1	1,70 ± 1,71
G2	1,13 ± 0,59

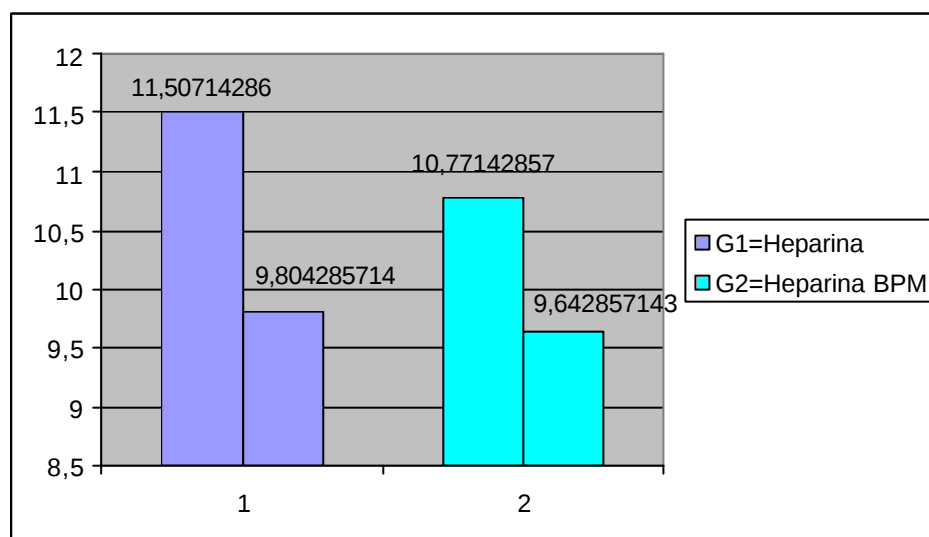


Gráfico 11: Valores de hemoglobina Pré e Pós Dialise nos grupos 1 e 2

HIPÓTESE	ESTATÍSTICA	COMENTÁRIOS
1- Comparação de M1 com M3.	G1=> t=2,63; p<0,05 G2=> t= 5,07; p<0,05	M1 > M3 M1 > M3
2-Comparação M1 X M3 ?= M1 – M3.	t=0,85 p>0,10	Perfis Iguais. (G1=G2)
3-Conclusão.		Em ambos os grupos houve uma perda de hemácias significativas, mas não houve uma diferença significativa em relação aos anticoagulantes.

5.7) PLAQUETAS (anexo 12)

Tabela 12. Valor médio e desvio padrão das plaquetas nos grupos 1 e 2.

Grupo	Média e Desvio Padrão
G1	72,47 ± 32,43
G2	55,52 ± 48,87

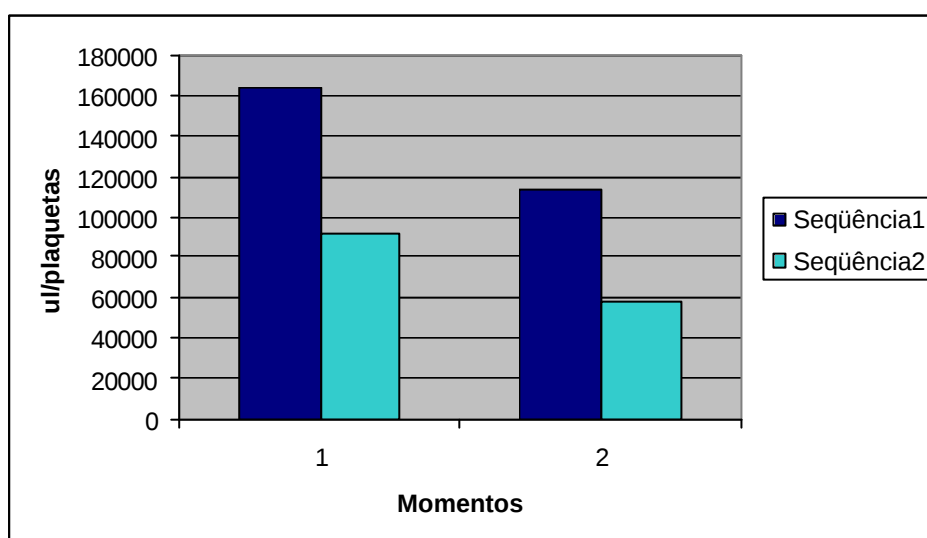


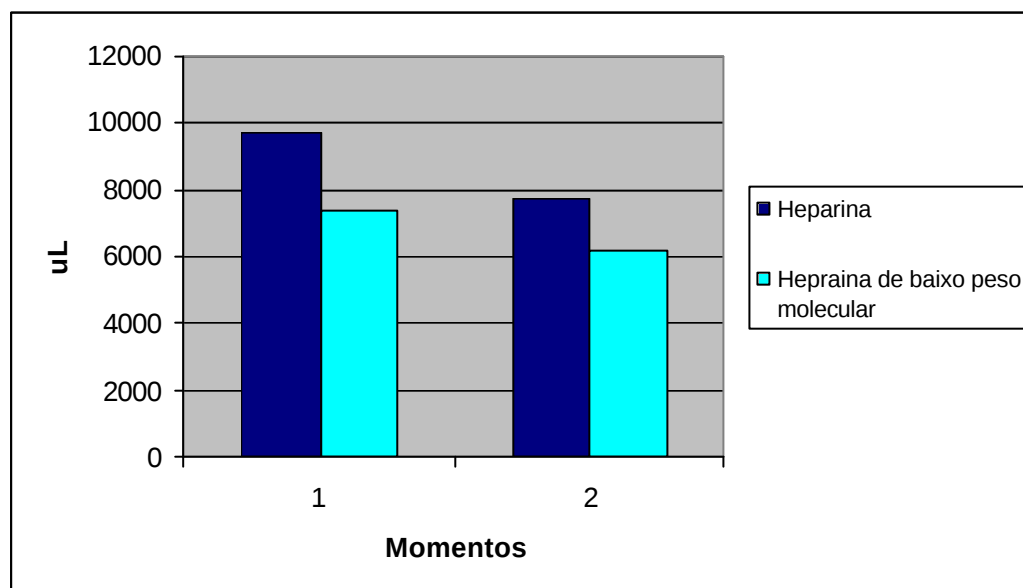
Gráfico 12: Valore de plaquetas pré e pós diálise nos grupos 1 e 2

HIPÓTESE	ESTATÍSTICA	COMENTÁRIOS
1- Comparação de M1 com M3.	G1=> t=5,91; p<0,05 G2=> t= 3,01; p<0,05	M1 > M3 M1 > M3
2-Comparação M1 X M3 ?= M1 – M3.	t=0,78 p>0,10	Perfis Iguais. (G1=G2)

5.8) LEUCÓCITOS(anexo 13)

Tabela 13: Valor médio e desvio padrão dos leucócitos nos grupos 1 e 2.

Grupo	Média e Desvio Padrão
G1	2321 ± 1164
G2	1563 1672



Gráficos 13: Valores de leucócitos Pré e Pós hemodiálise nos grupos 1 e 2.

HIPÓTESE	ESTATÍSTICA	COMENTÁRIOS
1- Comparação de M1 com M3.	G1=> t=5,28; p<0,05 G2=> t=2,47; p<0,05	M1 > M3 M1 > M3
2-Comparação M1 X M3 ?= M1 – M3.	t=1,02 p>0,10	Perfis Iguais. (G1=G2)

5.9) Priming(anexo 14)

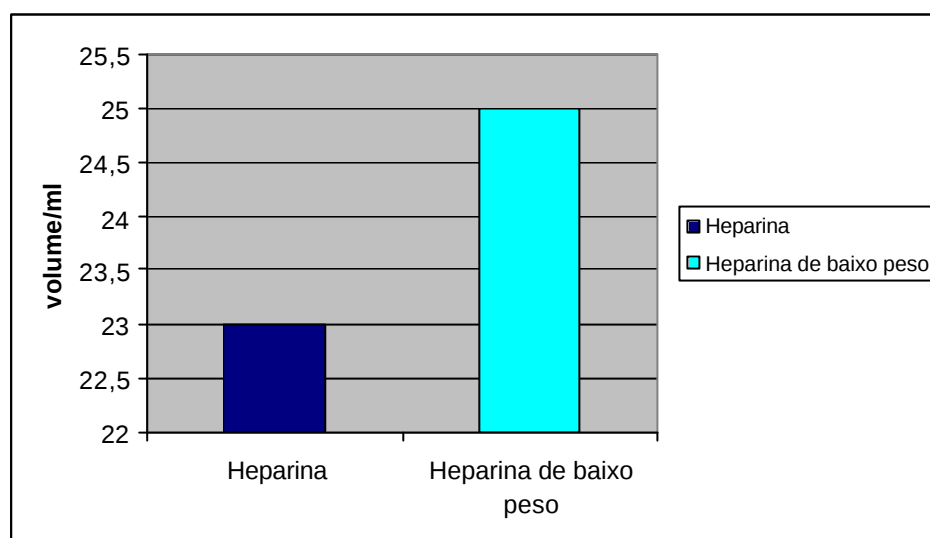


Gráfico 14: Valor médio de priming nos grupos 1 e 2.

6- DISCUSSÃO

A função principal da HD é a remoção de certos elementos do sangue aproveitando-se da diferença nas taxas de difusão através de uma membrana semipermeável por meio de um hemodialisador. (COWGILL, 1980).

Durante a realização das sessões de HD, há contato do sangue com o circuito extracorpóreo e dialisador, ocorrendo a possibilidade de formação de coágulos no sistema, por isso, a administração de anticoagulantes faz-se necessária. Existem vários métodos de anticoagulação em HD, dentre eles podemos destacar a administração em bolus por via intravenosa no início da sessão e repetida durante a mesma ou a infusão constante (LAGNSTON, 2002).

A heparina sódica é um dos agentes mais utilizados para a anticoagulação durante as sessões de HD. Sua função básica é inibir a coagulação tanto *in vivo* quanto *in vitro* ao ativar a antitrombina III, que por sua vez inibe a trombina e outras serinas proteases através de sua ligação ao sítio ativo da serina. Essa heparina modifica essa interação ao ligar-se, através de uma sequência de pentassacarídeo peculiar, a antitrombina III, modificando a sua estrutura e acelerando a sua velocidade de ação. (RANG, DALE & RITTER 2001).

O uso repetitivo da heparina pode levar a alguns efeitos colaterais indesejáveis como, reações alérgicas, osteoporose, hiperlipidemia, trombocitopenia e sangramento excessivo (HERTEL, KEEP & CARUANA, 2001).

Existe, atualmente a necessidade de se pesquisar novos anticoagulantes em HD. Dentre eles, a heparina de baixo peso molecular (HBPM) (BONEAU, 2000). Sua utilização em HD veterinária é fato recente e ainda sob investigação.

Nesta pesquisa objetivou-se estudar a anticoagulação durante as sessões de HD, para tal comparou-se a heparina sódica com a heparina de baixo peso molecular através das provas de coagulação como: Anti Xa, TTPA TCA e TP.

Quanto a prova Anti-Xa, a utilização da heparina sódica quanto da HBPM, demonstrou uniformidade desses agentes durante as sessões de HD, assim como, descrito por KLEINSHMIDT & CHARLES (2001). Esta prova comprovou ser um método eficiente da anticoagulação. GUZ et al (1995) relataram em humanos, uma evolução semelhante a descrita neste trabalho.

KLEINSCHMIDT & CHARLES (2001) preconizam que a prova *in vitro* de maior sensibilidade para HBPM é a Anti Xa. Assim devido seu alto custo e a necessidade de laboratório especializado, fica inviabilizado o uso desta prova na rotina medicina veterinária.

Em relação ao TCA, os resultados demonstraram ser possível avaliar a anticoagulação tanto da HBPM como a Heparina sódica. De acordo com BALDWIN et al (1998) esta prova tem a função de testar a via intrínseca e comum, mas não possuir sensibilidade como o TTPA.

LANGSTON et al,(1997) no trabalho com gatos relataram que a prova de TCA não foi preciso para determinação no valor final da coagulação na HD. Em contrapartida, se discute a necessidade de outros exames para que possa ser apurado com mais precisão esses resultados. Em nosso estudo o valor final em

relação a TCA em, ambos medicamentos, foi compatível com os valores obtidos TTPA, TP e anti Xa ficando nos valores de referência para cão.

De acordo com MISHCKE & NOLTE, (2000) as HBPM apresentam baixa atividade anti IIa, não alterando o tempo TTPA. Neste estudo foi observada pequena alteração dos valores de TTPA, ficando perto do valor basal. REEVES et al, (1999), demonstraram que a alteração da Heparina em relação HBPM foi um aumento de 2,5 vezes maior que HBPM durante a sessão de HD, onde valores de HBPM não demonstraram uma variação significativa, fato concordante com o presente trabalho que demonstrou que essa variação se manteve em torno três vezes o valor da Heparina.

Em relação à comparação entre os anticoagulantes com as provas de coagulação os resultados deste estudo demonstraram não haver diferença significativa relacionada entre elas, assim como por Sales Junior et al, (1996); GUZ et al, (1995)

Além das provas de coagulação, foram utilizados outros métodos para avaliação da segurança da anticoagulação durante as sessões de HD, assim como proposto por HERTEL et al 2001. Foi realizada inspeção visual do circuito extracorpóreo a medição da pressão no circuito através da pressão transmembrana (TMP) e PV, além medida do volume residual do dialisador (priming).

No grupo de HBPM demonstrou um menor número de coágulos quando comparado com grupo que utilizou a heparina. Em relação valor de priming, também, obteve um maior volume residual. Isso demonstra que a reutilização do capilar do grupo HBPM pode ser maior, utilizando por mais tempo e reduzindo desta maneira o custo de reposição, mantendo a qualidade das sessões.

As inspeções visuais do circuito extracorpóreo são subjetivas e sem metodologia própria, havendo a necessidade de estudos posteriores para padronização deste tipo de avaliação, que pode ser bastante útil nas sessões de hemodiálise para verificação da metodologia correta da utilização da anticoagulação. Em nosso estudo foi observado que no grupo HBPM formou um número menor de coágulos no circuito extracorpóreo do que em relação a heparina sódica durante a sessão HD.

Neste trabalho, os valores PV e TMP, não houve diferença significativa entre os grupos. Não existe parâmetro descrito para estas variáveis. O aumento abusivo destes valores pode ocorrer durante a presença de coágulos no circuito extracorpóreo e no capilar, ou se o acesso vascular for inadequado.

Deste modo, há necessidade de monitorização constante desses parâmetros, evitando-se assim problemas relacionados a procedimento hemodialítico, como a necessidade de diminuição do fluxo prescrito o que pode ocorrer diminuição da qualidade do tratamento, além, de perdas relacionadas ao acesso vascular e circuito extracorpóreo.

Quando a hematimetria, foi observada uma diminuição na contagem dos valores de hemácias, VG e número total de plaquetas. Estas diminuições são esperadas devido ao contato do sangue com o circuito extracorpóreo e dialisador, fato este que pode desencadear uma série de respostas como a avaliação do sistema complemento e agregação plaquetária. Porém, vale ressaltar que este fato não contra-indica a realização de HD utilizando-se qualquer dos anticoagulantes estudados nesta pesquisa.

Devido à falta de estudos na medicina veterinária relacionada a anticoagulação em HD , o estudo tomou como parâmetros literatura médica especializada, levando em consideração o peso corporal dos animais utilizados. A partir daí, realizou-se padronização das doses de heparina sódica e HBPM durante a sessão de HD.

De acordo com os resultados descritos sugere-se como dose segura de Heparina para realização de hemodiálise é 100 UI/Kg/IV/Bolus com repetição 1/3 da dose nos momentos 60 e 120 minutos diferentemente descrita por COWGILL (1996) que sugeriu uma dose 50 a 100 UI/Kg/IV e infusão contínua de 200 – 1200 U/h para a realização da anticoagulação ideal.

Em relação a HBPM a dose recomendada é 125U de Anti Xa/Kg/IV/Bolus com repetição ¼ da dose após 90 minutos de sessão.

Desta forma, tanto a heparina sódica quanto a HBPM demonstraram ser eficiente como agente de anticoagulação durante as sessões de HD em cães, ficando a heparina sódica como a escolha para como rotina clínica e a HBPM reservado para casos onde os animais apresentam problema pré-existente de coagulação.

7- CONCLUSÕES:

- 1) Foi possível estudar um modelo de anticoagulação para ser empregado em sessões de hemodiálise em cães;
- 2) Padronizou-se as doses de heparina e heparina de baixo peso molecular para ser utilizado nas sessões de hemodiálise em cães.
- 3) Não houve diferença estatística significativa quando comparada a heparina sódica e heparina de baixo peso molecular para a realização anticoagulação durante as sessões de hemodiálise em cães.
- 4) A heparina de baixo peso molecular mostrou-se eficiente e viável de ser utilizada para anticoagulação durante as sessões de hemodiálise.

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS ¹

ABU-HAJIR, M., MAZZEO, A.J. The pharmacology of antithrombotic and antiplatelet agents. **Anes. Cli.North. Amer.** v. 17, p. 749 – 82, 1999.

ALBUQUERQUE, D. C., ALBUQUERQUE, F.N. Utilização das heparinas nas síndromes isquêmicas agudas. **Rev. SOCERJ.** v.14, p.28 – 34, 2001.

ALLEN, G.A., GLANDER, B. Approach to the bleeding child. **Pedi. Clin. North. Amer.** v. 49, p. 1239 – 51, 2002.

BALDWIN, C.J., COWELL, R. L., KOSTOLICH, M. , TYLER, R.D, SEMPER., D.C. Hemostasia: fisiologia e tratamento do distúrbios hemorrágicos em pacientes cirúrgicos. **Biologia Celular** p. 36 – 63. 1987

BALLARD, J.O. Anticoagulant-induced thrombosis. **JAMA** v. 282, p. 310 – 312, 1999.

¹ UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA. Coordenadoria Geral de Bibliotecas. Normas para publicação da UNESP.Sao Paulo: Editora UNESP, 1994. v.2 Referencia Bibliográfica. BIOSIS. Serial sources for the BIOSIS preview database .Philadelphia.

BERKOBEN, M.S., SCHWAB, S.J. Vascular access for hemodialysis. In: NISSENSON, A.R., FINE, R.N., GENTILE, D.E. **Clinical Dialysis**. Norwalk: Appleton & Lange, p 1005, 1995 .

BONEU, B. Low molecular weight heparins: are they superior to unfractionated heparins to prevent and to treat deep vein thrombosis?. **Thromb. Res**, v. 100, p. 113 – 20, 2000.

BUCHA, E., MARKWARDT, F., NOWAK, G. Heparin in haemodialysis. **Tromb. Res**, v.60, p. 445 – 55, 1990.

COHEN, M. The role of low-molecular-weight heparins in arterial diseases: optimizing antithrombotic therapy. **Tromb. Res**. v. 100, p. 131 – 39, 2000.

COWGILL. Current status of veterinary hemodialysis. In: KIRK, R.W. **Current Veterinary Therapy VII: Small Animal Practice**. Philadelphia: WB Saunders, p. 743 – 6 ,1980.

COWGILL. L.D., LANGSTON, C.E. 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. MARETZKI, C.H. CVT update: Veterinary applications of hemodialysis. In: BONAGURA, J.D., KIRK, R.W. **Kirk's Current Veterinary Therapy XII: Small Animal Practice**. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p. 650.

CURI, P.R. **Metodologia e Análise da Pesquisa em Ciência Biológicas**. 2.ed. Botucatu: Ed. Tipomic, 1998. p. 263.

GOPEGUI, R.R. Hemostasis. In: FELDMAN, B.F., ZINKL, J.G., JAIN, N.C. **Schalm's veterinary hematology**. 5.ed. Lippincott: Williams & Wilkins, 2000. p. 517 – 19.

GOPEGUI, R. R., MONREAL, L. Anticoagulant and fibrinolytic drugs. In: FELDMAN, B.F., ZINKL, J.G., JAIN, N.C. **Schalm's veterinary hematology**. 5.ed. Lippincott: Williams & Wilkins, 2000. p.581 - 94

GOTCH, F.A., KEEN, M.L.. Dialyzers and delivery systems. In: COGAN, M.G., GAROVOY, M.R., GOTCH, F.A. **Introduction to dialysis**. New York: Churchill Livingstone, 1985, p. 1-40.

GRAUER, G.F., LANE, I.F. Insuficiência renal aguda In: ETTINGER, S.J., FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna**. 4ed. Rio de Janeiro: Ed. Manole, 1997. p.2374 – 92.

GREEN, R.A., THOMAS, J.S. Distúrbios hemostáticos: coagulopatias e trombose In: ETTINGER, S.J., FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna**. 4ed. Rio de Janeiro: Ed. Manole, 1997. p.2690 – 714.

GUZ, G., BALY, M., ARINSOY, T., SUNDEL, P., KURAL, A., HASANODLU, E., ERMEYDAN, Y. Comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin in hemodialysis patients. **Gazi. Med. J**, v. 12 p. 113 – 7, 1995.

HARKER, L.A. Antithrombotic therapy In: **Goldman: Cecil Textbook of Medicine** 21 e.d. W.B. Saunders Company 2000, p. 1024 – 1028

HERTEL, J., KEEP, D.M., CARUANA, R.J., Anticoagulation In: DAUGIRDAS, J.T., BLAKE, P.G., ING, T.S. **Handbook of dialysis**. 3ed. Baltimore Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p. 182 – 98.

HIRSH, J., WARKENTIN, T.E., SHAUGHNESSY, S.G., ANAND, S.S., HALPERIN, J.L., RASCHKE, R., GRANGER, C., OHMAN, E.M., DALEN, J.E. Heparin and low-molecular-weight heparin. Mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. **CHEST**, v. 119, n 1, 2001.

HOPPENSTEADT, D.A., JESKE, W.P., WALENGA, J.M. Efficacy of

pentasaccharide in a dog model of hemodialysis. **Tromb. Res.** v. 88, p. 159 – 70,1997.

HOPPENSTEADT, D.A., JESKE, W.P., WALENGA, J.M. Laboratory monitoring of pentasaccharide in a dog model of hemodialysis. **Tromb. Res.** v. 96, p. 115 – 24, 1999.

HOPPENSTEADT, D.A., WALENGA, J.M., FAREED, J., BICK, R.L. Heparin, low – molecular - weight heparins, and heparin pentasaccharide: basic and clinical differentiation. **Hematol. Oncol. Clin. North Am.** v. 17, p. 432. 2003.

HORNE, Mc.D., HUTCHISON, K.J. Simultaneous binding of heparin and platelet factor-4 to platelets: further insights into the mechanism of heparin-induced thrombocytopenia. **Am. J. Hematol.**, v. 58, p. 24 – 30, 1998.

JOHNSTONE, I.B., Coagulation inhibitors In: FELDMAN, B.F., ZINKL, J.G., JAIN, N.C. **Schalm's veterinary hematology**. 5.ed. Lippincott: Willians & Wilkins, 2000. p. 538 - 43.

KANEKO, J.J. **Clinical biochemistry of domestic animals**. San Diego: Academic Press Inc, 1997.

KOCK, A., ZIEGLER, S., BREITSCHWERDT, H., VICTOR, N. Low molecular weight heparins and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis: meta-analysis based on original patient data. **Tromb. Res.** v. 102 , p. 295 – 309, 2001.

KLEINSCHMIDT, K., CHARLES, R. Pharmacology of low molecular weight harparins. **Emer. Med. Clin. North. Am.** v. 19, p. 1-16, 2001.

KRUPSKI, W.C., DEVNEY-BRUKS, M., WEBB, R.L., EFFENEY, D.J. Acess for dialysis. In: COGAN, M.G., GAROVOY, M.R., GOTCH, F.A. **Introduction to dialysis**. New York: Churchill Livingstone, 1985. p. 41-70.

LANGSTON, C. Hemodialysis in dogs and cats. **Compend. Cont. Educ. Prat. Vet.**, v.24, p.540 -9 . 2002.

LANGSTON, C.E., COWGILL, L.D., SPANO, J.A. Applications and outcome of hemodialysis in cats: a review of 29 cases. **J. Vet. Intern. Med**, v. 11, p. 348-55, 1997.

MASHITA, T., YASUDA, J., IIJIMA, M., TAKIGUCHI, M., YAMAZAKI, T., HASHIMOTO, A. Short-term hemodialysis treatment in dogs and cats

with total uretic obstruction. **Jpn. J. vet. Res**, v. 45, p. 59-65, 1997.

McCURNIN, D.M., POFFENBARGER, E.M. **Small animal phisical diagnosis and clinical procedures**. Philadelphia: WB Saunders, 1991. p. 222.

MENESES, A.M.C., BARRETTI, P., BRANT, J.R.A.C., GONÇALVES, R.C., MELCHERT, A., MOUTINHO, F.Q., CARAMORI, J.C.T.
Relação entre tempo de coagulação ativada (TCA) e dose de heparina em cães submetidos à hemodiálise –relato de 10 sessões.
In:SIMPÓSIO DE NEFROLOGIA VETERINÁRIA, 2002, Belo Horizonte. **Anais...** Belo Horizonte, 2002.p. 111-4.

MEYER, D.J., COLES, E.H., RICH. L.J. Avaliação da hemostasia e distúrbios de coagulação. **Medicina de laboratório veterinária**. Sao Paulo : Roca, 1994 p. 37 -46.

MISCHKE, R., NOLT, I.G.A. Hemostasis: Introduction, overview, laboratory techniques. In: FELDMAN, B.F., ZINKL, J.G., JAIN, N.C. **Schalm's veterinary hematology**. 5.ed. Lippincott: Willians & Wilkins, 2000. p. 519 - 25.

MORRISON, D.F. **Multivariate statisstical methuds**, New York: Mc Graw-Hill , 1967 p. 365.

NELICAN, P. Low molecular weight heparins in medicine and anaesthesia. **Anesthesiology** , v. 88 , p. 34. 1998.

NELSON,R.W., COUTO C.G. Distúrbio da hemostasia. **Medicina interna de pequenos animais**. 2.ed Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 1998 p. 935 – 46.

O´REILLY, R.A. Drogas anticoagulantes, antitrombóticas e trombolíticas. In: GILMAN, A,G., COODMAN, L.S. **Goodman e Gilman : as bases farmacológicas da terapêutica**. 7ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1987. p. 887-90.

OPAL, S. M., KESSLER, C.M., ROEMISCH, J., KNAUB, S. Antithrombin, heparin, and heparan sulfate. **Crit. Care. Med.** v . 30 ,p. 120 . 2002

RANG, H.P., DALE, M.M., RITTER, J.M. Hemostasia e trombose . In: **Farmacologia**. 4. ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2001. p.225-66.

REEVES, J.H., CUMMING, A. R., GALLAGHER, L., O'BRIEN, J.L., SANTAMARIA., J.D. A controlled trial of low-molecular weight heparin (dalteparin) versus unfractionated heparin as anticoagulant during continuous venovenous hemodialysis with filtration. **Crit. Care Med.** v. 27, p.2224 – 32, 1999.

RONCALÉS, F.J., SANCHO, J.M. Coagulation activators. In: FELDMAN, B.F., ZINKL, J.G., JAIN, N.C. **Schalm's veterinary hematology**. 5.ed. Lippincott: Williams & Wilkins, 2000. p. 532 – 37.

SALES JUNIOR, L.D., SANTOS, P.R., DIAS, M.S.A., PARENTE, E.M.V. Anti-coagulação em hemodiálise Estudo comparativo: Heparina sódica X enoxaparina. **Rev. Bras. Nefrol.** V. 6 p. 4, 1999

SCHAUVER, A.I., LEVINE, N.M.A. Hemostasis, thrombosis, fibrinolysis, and cardiovascular diseases. In: Braunwald: **Heart diseases: a textbook of cardiovascular medicine** 6.ed New York Saunders Company, 2001.p. 2099 – 100.

SCHOR, N., PAVÃO DOS SANTOS, O.F., BOIM, M.A. Insuficiência renal aguda. **Guia prática de urologia**. p. 65 – 71. 2000.

TURPIE, A.G.G., GALLUS, A.S., HOEK, J.A. A synthetic Pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. **N. Engl. J. Med**, v.344, 2001.

VEADO, J.C.C., MELO, M.M., ALMEIDA, A.E.R.F. Hemodiálise na medicina veterinária. **Cad. Téc. Vet. Zootec.**, n. 32, p. 98-103, 2000a.

VEADO, J. C. C., MELO. M.M., ALMEIDA. A .E. R.F. Hemodiálise no tratamento dos Envenenamentos. **Cad. Téc. Vét. Zootec.**, n. 32 p. 104 – 110, 2000b.

ZIMMERMANN, K.L. Drug-induced trombocytopenias. In: FELDMAN, B.F., ZINKL, J.G., JAIN, N.C. **Schalm's veterinary hematology**. 5.ed. Lippincott: Williams & Wilkins, 2000. p. 472 – 8.

9-ANEXOS

ANEXO 01:

Anti Xa - Valores individuais em cada grupo nos 4 momentos. Média dos grupos nos momentos.

Grupo 1

ANTI Xa

	M1	M2	M3	M4
1	0,4	0,9	0,4	0,02
2	1,2	1,7	1,7	1
3	0,2	0,7	0,6	0,9
4	0,07	0,5	0,3	0,2
5	0,06	0,6	0,4	0,1
6	0,2	1,6	1,5	0,4
7	0,2	1,9	1,6	0,3
MÉDIA	0,332857	1,128571	0,928571	0,417143

Grupo 2

ANTI Xa

	M1	M2	M3	M4
1	0,02	0,3	0,3	0,02
2	0,02	1,2	0,7	0,03
3	0,02	1,2	0,9	0,4
4	0,03	0,6	0,5	0,04
5	0,03	0,6	0,9	1
6	0,02	0,8	0,4	0,03
7	0,02	0,7	0,5	0,1
MÉDIA	0,022857	0,771429	0,6	0,231429

ANEXO 02:

TP. Valores individuais de cada grupo nos 4 momentos. Média dos grupos nos momentos.

Grupo 1**TP**

	M1	M2	M3	M4
1	9	10	9	10
2	9	11	10	10
3	9	13	10	9
4	9	13	13	9
5	9	11	10	9
6	9	12	10	9
7	9	12	11	9
MÉDIA	9	11,71429	10,42857	9,285714

Grupo 2**TP**

	M1	M2	M3	M4
1	8	9	9	8
2	8	9	9	9
3	9	10	11	9
4	9	10	10	9
5	9	11	11	10
6	9	11	10	9
7	9	10	9	10
MÉDIA	8,714286	10	9,857143	9,142857

ANEXO 03:

TTPA. Valores individuais em cada grupo nos 4 momentos . Média dos grupos nos momentos

Grupo 1**TTPA**

	M1	M2	M3	M4	
1	25	24	28	20	
2	21	46	45	22	
3	22	27	22	23	
4	18	85	118	25	
5	17	30	33	18	
6	19	90	65	20	
7	20	100	80	29	
MÉDIA	20,28571	57,42857	55,85714	22,42857	

Grupo 2**TTPA**

	M1	M2	M3	M4	
1	20	22	18	19	
2	17	23	22	24	
3	29	36	46	31	
4	17	20	20	18	
5	20	35	35	28	
6	21	34	28	17	
7	20	35	33	23	
MÉDIA	20,57143	29,28571	28,85714	22,85714	

ANEXO 4:

TCA. Valores individuais em cada grupo nos 4 momentos. Média dos grupos nos momentos.

Grupo 1**TCA**

		0	5	120	180
G1	M1	M2	M3	M4	
	1	80	544	101	142
	2	122	155	150	178
	3	129	324	213	160
	4	146	250	299	155
	5	98	249	134	125
	6	40	198	271	137
	7	53	225	386	159
MÉDIA	95,42857	277,8571	222	150,8571	

Grupo 2**TCA**

		0	5	120	180
G2	M1	M2	M3	M4	
	1	72	249	133	189
	2	98	298	227	108
	3	86	208	303	667
	4	41	306	140	118
	5	110	157	122	147
	6	126	116	108	109
	7	88	160	180	160
MÉDIA	88,71429	213,4286	173,2857	214	

ANEXO 5:

TMP. Valores individuais de cada grupo nos 3 momentos. Média dos grupos nos momentos.

Grupo 1**TMP**

G1	M1	M2	M3
1	64	160	162
2	65	104	168
3	83	54	86
4	69	56	60
5	72	66	70
6	150	70	32
7	73	80	76
MÉDIA	82,28571	84,28571	93,42857

Grupo 2**TMP**

G2	M1	M2	M3
1	69	110	124
2	88	126	99
3	62	64	50
4	48	43	64
5	71	102	84
6	70	89	77
7	69	88	80
MÉDIA	68,14286	88,85714	82,57143

ANEXO 6:

PV. Valores individuais em cada grupo nos 3 momentos. Média dos grupos
Em cada momento.

Grupo 1**PV**

G1	M1	M2	M3
1	74	80	92
2	70	90	86
3	140	186	230
4	70	76	80
5	123	135	132
6	205	102	70
7	110	102	107
MÉDIA	113,1429	110,1429	113,8571

Grupo 2**PV**

G2	M1	M2	M3
1	71	70	77
2	86	95	100
3	104	137	105
4	93	90	89
5	70	74	74
6	183	132	120
7	95	110	115
MÉDIA	100,2857	101,1429	97,14286

ANEXO 7:

Temperatura. Valores individuais em cada grupo nos 3 momentos. Média dos grupos nos momentos.

Grupo 1**Temperatura**

G1	M1	M2	M3
1	38,3	38,2	38
2	38	36,6	37,2
3	39	37,8	37,5
4	37,5	37,7	38
5	37,2	37,6	38,8
6	36,3	36,2	37,8
7	38,1	37,5	38,1
MÉDIA	37,77143	37,37143	37,91429

Grupo 2**Temperatura**

G2	M1	M2	M3
1	38	37,3	37
2	37,3	37,1	37,2
3	38,3	37,7	37,7
4	37,7	37,8	38,5
5	38,1	37,3	37,3
6	38,3	37,3	37,8
7	37,7	37,1	37,5
MÉDIA	37,91429	37,37143	37,57143

ANEXO 8:

FR. Valores individuais em cada grupo nos 3 momentos. Média dos grupos nos momentos.

Grupo 1**FR**

G1	M1	M2	M3
1	40	28	44
2	24	16	20
3	28	80	48
4	80	60	24
5	24	72	56
6	20	20	32
7	24	24	28
MEDIA	34,28571	42,85714	36

Grupo 2**FR**

G2	M1	M2	M3
1	16	36	20
2	40	40	40
3	32	36	64
4	40	36	56
5	20	32	32
6	24	40	32
7	28	32	40
MEDIA	28,57143	36	40,57143

ANEXO 9:

FC. Valores individuais em cada grupo nos 3 momentos. Média dos grupos nos momentos.

Grupo 1**FC**

G1	M1	M2	M3
1	104	128	144
2	100	136	120
3	92	84	80
4	152	140	160
5	120	128	120
6	88	120	148
7	100	120	108
MEDIA	108	122,2857	125,7143

Grupo 2**FC**

G2	M1	M2	M3
1	160	120	100
2	156	92	96
3	80	72	104
4	140	140	104
5	88	112	124
6	100	128	120
7	120	100	108
MEDIA	120,5714	109,1429	108

ANEXO 10:

Hemácias - Valores individuais em cada grupo nos 2 momentos. Média dos grupos nos momentos

HEMACIAS

G1	PRE	POS
1	4050000	3930000
2	4240000	3460000
3	5430000	3360000
4	5400000	5020000
5	5130000	5100000
6	4900000	3720000
7	4610000	4110000
MÉDIA	4822857	4100000

HEMACIAS

G2	PRE	POS
1	4550000	4470000
2	5610000	4720000
3	4390000	4370000
4	5110000	4160000
5	4960000	4420000
6	5400000	4290000
7	4850000	4320000
MÉDIA	4981429	4392857

ANEXO 11:

Hemoglobina. Valores individuais em cada grupo nos 2 momentos. Média dos grupos nos momentos

HEMOGLOBINA

G1	PRE	POS
1	10,4	10,1
2	9,05	7,3
3	12,2	7,4
4	12,8	12,1
5	13,2	13,2
6	12,2	9,12
7	10,7	9,41
MÉDIA	11,50714	9,804286

	G2	PRE	POS	Anexos
	1	10,7	10,5	106
	2	11,7	11	
	3	10,8	9,9	
	4	7,2	5,6	
	5	12,8	11,3	
	6	11,4	9,5	
	7	10,8	9,7	
	MÉDIA	10,77143	9,642857	

ANEXO 12:

Plaquetas. Valores individuais em cada grupo nos 2 momentos. Média dos grupos nos momentos.

PLAQUETAS

G1	PRE	POS
1	142000	96700
2	258000	184000
3	147500	48100
4	82500	47300
5	67800	27400
6	231000	117000
7	220000	121000
MÉDIA	164114,3	91642,86

PLAQUETAS

G2	PRE	POS
1	150000	37500
2	68100	45000
3	69100	32825
4	196000	60100
5	46300	40400
6	146000	102000
7	120000	89000
MEDIA	113642,9	58117,86

ANEXO 13:

Leucócitos totais. Valores individuais em cada grupo nos 2 momentos. Média dos grupos nos momentos.

LEUCOCITOS TOTAIS

G1	PRE	POS
1	7003	5631
2	7480	3650
3	15200	12530
4	8660	4900
5	8895	8013
6	9810	8310
7	10891	8660
	9705,571	7384,857

G1	PRE	POS	Anexos
1	7500	7000	107
2	7900	6100	
3	5440	2200	
4	6400	6400	
5	11900	7500	
6	7580	7180	
7	7400	6800	
MÉDIA	7731,429	6168,571	

ANEXO 14:

Priming: Valores individuais em cada grupo. Média dos grupos nos momentos.

PRIMING

G1

1 29
2 29
3 29
4 26
5 15
6 16
7 17

MÉDIA 23

PRIMING

G2

1 21
2 26
3 27
4 25
5 28
6 24
7 24

MÉDIA 25

ANEXO 15:

Proteínas. Valores individuais em cada grupo. Média dos grupos nos momentos.

PROTEINAS

G1	PRE	POS
1	6,8	6,5
2	6,2	4,6
3	6	5,8
4	5,8	5,6
5	6,6	6,2
6	5	3,6
7	5	4,6
MÉDIA	5,914286	5,271429

PROTEINAS

G2	PRE	POS
1	5,4	5,2
2	7,2	6,8
3	6	6
4	7,2	5,6
5	6	4,6
6	5,4	5,2
7	6,2	5,6
MÉDIA	6,2	5,571429

ANEXO 16:

Pressão arterial. Valores individuais em cada grupo. Média dos grupos nos momentos.

Grupo 1**PA**

G1	M1	M2	M3
1	130	70	120
2	100	60	85
3	110	70	100
4	100	60	90
5	110	60	100
6	110	70	130
7	85	55	100
MÉDIA	106,4286	63,57143	103,5714

Grupo 2**PA**

G2	M1		M2		M3		
	1	80	40	70	40	80	30
	2	80	40	70	30	80	40
	3	110	90	110	80	120	90
	4	150	90	135	105	130	90
	5	140	90	220	180	150	135
	6	110	70	110	80	110	85
	7	90	50	110	70	120	80
MÉDIA	108,5714	67,14286	117,8571	83,57143	112,8571	78,57143	

ANEXO 17: Ficha de avaliação da sessão de hemodiálise (Frente) :



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU
UNIDADE DE HEMODIÁLISE EXPERIMENTAL
FOLHA DE CONTROLE DIÁRIO

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE / DADOS PRÉ HEMODIALÍTICOS

NOME _____ RG _____ DATA ____/____/____
PESO _____

INÍCIO _____ hs TÉRMINO _____ hs PRIME _____

DIALISADOR _____ 1º USO ____/____/____

REUSO _____ PRIMING _____

TEMPO _____ UF _____ FLUXO DE SANGUE _____

FLUXO DE DIALISATO _____ HEPARINA _____

DIALISATO

Na _____ Ca _____ K _____

Bicarbonato _____

Condutividade _____

Perfil de Na :

HORA	PA	FC	FR	T°C	PV	TMP	TCA
------	----	----	----	-----	----	-----	-----

PRÉ							
5'							
30'							
60'							
90'							
120'							
150'							
180'							

DADOS PÓS HEMODIALÍTICOS

PESO _____

PA _____ FC _____ FR _____ T°C _____

A

TPC _____ MUCOSAS _____

-EVOLUÇÃO DO PACIENTE**- SINAIS E SINTOMAS / CONDUTAS**

5'	
30'	
60'	
90'	
120'	
150'	
180'	

- EXAMES COMPLEMENTARES

	URÉIA	CREAT.	Na	K	Ca	Mg	Cl	P	Hemogr.	Plaquet.	Hemogas
PRÉ											
PÓS											

- OUTROS

VETERINÁRIO RESPONSÁVEL : _____