

Uma abordagem prática para a hemodiálise em casos de doença renal canina

Ilaria Lippi, DVM, PhD

Mario Modenato Veterinary Teaching Hospital (Hospital-Escola Veterinário Mario Modenato), University of Pisa (Universidade de Pisa), Itália.

Grazia Guidi, DVM, PhD

Mario Modenato Veterinary Teaching Hospital (Hospital-Escola Veterinário Mario Modenato), University of Pisa (Universidade de Pisa), Itália.

Introdução

Apesar de ser considerada como o tratamento-padrão em medicina humana, a hemodiálise como opção terapêutica para os animais com doença renal significativa é mais limitada em função de sua escassa disponibilidade. Somente na última década, a hemodiálise se tornou mais acessível e, hoje em dia, essa técnica é oferecida em muitos países. Tradicionalmente, as terapias de diálise intracorpórea (i. e., diálise peritoneal) eram utilizadas para tratar os pacientes com doença renal aguda grave. Sempre que disponíveis, no entanto, as terapias de substituição renal extracorpórea são atualmente as técnicas preferidas, não só pelo fato de os resultados serem melhores, mas também porque a logística é mais cômoda (1,2). Ao utilizar os equipamentos projetados para os seres humanos o porte do paciente pode ser um fator limitante. Contudo, a hemodiálise por terapia de substituição renal extracorpórea é realizada com êxito em medicina veterinária (2).

A terapia de substituição renal extracorpórea pode ser fornecida sob a forma de hemodiálise intermitente ou terapia de substituição renal contínua. Apesar de serem diferentes em termos de execução, ambos os métodos baseiam-se nos mesmos princípios fisiológicos. Uma vez estabelecido o acesso vascular, tipicamente através de um cateter jugular, o paciente é conectado ao circuito extracorpóreo. O aparelho de diálise regula o fluxo de sangue dentro do circuito fechado, de tal modo que o sangue azotêmico (“contaminado”) é bombeado a partir do paciente e através do dialisador, onde ocorre a troca de solutos e água antes de o sangue purificado (“limpo”) ser devolvido ao paciente.

Princípios da hemodiálise

O dialisador (rim artificial) constitui a base da terapia de substituição renal extracorpórea. Uma vez no dialisador, o sangue e o dialisado são separados por uma membrana semipermeável, o que permite a passagem livre de água e de moléculas de pequeno tamanho (tipicamente < 500 Da). O deslocamento de moléculas através da membrana é basicamente impulsionado por duas forças: difusão e convecção.

- A transferência de soluto por difusão baseia-se no deslocamento de partículas através da membrana, do gradiente de maior concentração para o de menor concentração. Uma vez atingido o equilíbrio, não ocorre nenhuma mudança líquida (real) na concentração de soluto em nenhum dos lados da membrana (1). No entanto, a reposição constante de dialisado fresco dentro do dialisador impede o estabelecimento desse equilíbrio, mantendo assim o processo de

difusão ativa (3). A eficiência da difusão aumenta ainda mais com o uso de um sistema contracorrente entre os fluxos de sangue e do dialisado que maximize o gradiente de concentração (4). Um dos principais fatores do processo envolve o peso molecular do composto a ser difundido. Esse peso é inversamente proporcional à velocidade (taxa) de difusão. Assim, pequenos solutos como a ureia (60 Da) se difundem com mais facilidade do que moléculas maiores como a creatinina (113 Da). O tamanho dos poros da membrana limita o deslocamento de solutos maiores, proteínas plasmáticas e componentes celulares sanguíneos.

- A transferência de soluto por convecção faz uso do processo de ultrafiltração, por meio do qual a água é conduzida através da membrana do dialisador utilizando gradientes de pressão hidrostática. Os solutos dissolvidos na água são “varridos”, ou seja, arrastados através da membrana por um processo chamado arrasto de solvente (1,5,6). Embora o transporte por convecção influencie a depuração (*clearance*) de moléculas grandes com difusibilidade limitada, a sua contribuição para a remoção total de solutos costuma ser < 5% durante a hemodiálise-padrão. O processo de ultrafiltração durante o procedimento de hemodiálise-padrão tem como principal objetivo regular a eliminação de líquido. Caso essa filtração for utilizada como o principal método de purificação do sangue, o processo é conhecido como hemofiltração. Para alcançar a depuração adequada de solutos com o uso da convecção, pode-se aumentar a ultrafiltração de forma significativa (> 35 mL/kg/h), ao mesmo tempo em que se mantém o volume sanguíneo do paciente com fluidos de reposição intravenosa, administrados separadamente ou dentro do circuito do dialisador (1-6).

O transporte por convecção não exige um gradiente de concentração ao longo da membrana e não gera gradientes de difusão nem altera as concentrações séricas. O gradiente de pressão hidrostática transmembrana, a permeabilidade hidráulica e a área de superfície da membrana determinam a taxa de ultrafiltração e a transferência de soluto. Durante a ultrafiltração, a pressão transmembrana gerada pela bomba de sangue inicia e controla a velocidade e o volume do ultrafiltrado.

Indicações de hemodiálise

1) Lesão renal aguda

Em medicina veterinária, a indicação mais frequente para a realização de hemodiálise é o quadro de lesão renal aguda. Embora existam várias etiologias, a exposição a nefrotoxinas exógenas e endógenas é a principal responsável pela maioria das lesões renais agudas em cães. Praticamente todos os animais submetidos à hemodiálise sofrem de uremia aguda e não respondem à fluidoterapia intravenosa nem ao tratamento farmacológico para tentar recuperar a diurese. Muitos pacientes apresentam uma sobrecarga volêmica decorrente das tentativas de forçar a diurese na presença de oligúria e também podem ter hipercalemia com risco de vida. A hemodiálise rapidamente atenua a hipercalemia e pode restabelecer o equilíbrio

hídrico, estabilizando assim o paciente e conferindo um tempo para que a função renal se recupere. A instituição da hemodiálise é recomendável quando as consequências clínicas da uremia não puderem ser controladas de forma eficaz apenas com a terapia médica.

2) Doença renal crônica

A hemodiálise também é eficaz para o tratamento de animais com doença renal crônica em estágio final ou terminal, embora o custo e a disponibilidade limitada restrinjam o seu uso. A hemodiálise pode amenizar a azotemia e a hipertensão sistêmica, bem como os distúrbios eletrolíticos, minerais e acidobásicos, que complicam a doença renal crônica. Embora esses animais realmente necessitem de hemodiálise por tempo indefinido, muitos tutores preferem períodos breves (curtos) de diálise como suporte para se adaptar emocionalmente à inevitabilidade da doença de seu animal de estimação. No entanto, os animais tratados com a hemodiálise ainda necessitam de terapia médica abrangente, pois o aumento no tempo de sobrevivência proporcionado por essa técnica frequentemente leva ao aparecimento de outras manifestações de doença renal crônica (como hipercalemia, retenção hídrica, osteodistrofia renal e hipertensão refratária), raramente identificadas em animais submetidos apenas à terapia médica.

3) Intoxicações agudas

As técnicas de diálise são as mais adequadas para o tratamento de intoxicações agudas específicas. Medicamentos e substâncias químicas livres (ou seja, não ligados às proteínas plasmáticas) com características físicas que permitem a passagem através dos poros da membrana do dialisador podem ser removidos de forma rápida e eficiente da corrente sanguínea, muitas vezes com uma única sessão de hemodiálise. Os benefícios incluem a capacidade de remover os seguintes itens:

- (a) toxinas que já foram absorvidas pelo lúmen intestinal,
- (b) substâncias que não se aderem ao carvão ativado entérico,
- (c) tanto o composto original como seus metabólitos tóxicos ativos.

A hemodiálise é indicada para o tratamento de intoxicações comuns, incluindo etilenoglicol, metanol, salicilato, etanol, fenobarbital, paracetamol, teofilina, aminoglicosídeos e muitos outros compostos.

4) Sobrecarga hídrica (hipervolemia)

A super-hidratação, que resulta em hipertensão sistêmica, ascite, edema pulmonar e periférico, efusão pleural e insuficiência cardíaca congestiva, é uma complicação comum em animais com lesão renal, submetidos à fluidoterapia rigorosa ou agressiva. A sobrecarga circulatória pode ser potencialmente letal e talvez não se resolva com a terapia convencional em animais oligúricos. A super-hidratação é uma característica compatível de doença renal em estágio final ou terminal, quando os animais não possuem uma capacidade excretora suficiente para eliminar a fluidoterapia, seja ela administrada por via intravenosa ou subcutânea, nem os suplementos orais de fluidos ou a água da dieta. A carga excessiva de líquidos pode ser facilmente removida graças à capacidade de ultrafiltração da hemodiálise.

Preparo do paciente para a hemodiálise

Os objetivos dos tratamentos de hemodiálise podem variar significativamente entre os pacientes e, inclusive, no mesmo paciente (variação interpaciente e intrapaciente). A seleção do dialisador deve levar alguns fatores em consideração, tais como: o volume interno (*priming*⁴) do circuito extracorpóreo, o porte do paciente (expresso como área de superfície), a biocompatibilidade e outras características da membrana de filtração. Os dialisadores menores e de baixo fluxo são mais apropriados quando há necessidade de um tratamento de baixa eficiência (p. ex., azotemia grave para evitar a síndrome de desequilíbrio) e para os pacientes de porte menor. Por outro lado, os dialisadores de alto fluxo costumam ser preferidos se houver a necessidade de alta depuração por convecção ou tratamento mais intensivo.

Outros fatores importantes a serem levados em conta incluem a composição e a temperatura do dialisado. As formulações convencionais de dialisados para pequenos animais contêm uma mistura de diferentes eletrólitos, mas a composição pode ser ajustada durante o tratamento de acordo com as necessidades do paciente. Por exemplo, a concentração de sódio pode ser aumentada ou diminuída gradativamente. Tipicamente, um aumento no sódio (de hiponatremia ou isonatremia para hipernatremia) é utilizado para minimizar o risco de síndrome de desequilíbrio da diálise em pacientes com azotemia grave, mas as altas concentrações desse sal no dialisado podem resultar em sede pós-diálise e sobrecarga volêmica. Outro componente manipulado com frequência é o bicarbonato; em geral, é preferível uma baixa concentração de bicarbonato no dialisado (25 mmol/L) em pacientes com acidose metabólica grave para evitar a rápida correção da acidose, o que poderia provocar uma acidose cerebral paradoxal.

Ocasionalmente, pode haver a necessidade de adicionar alguns componentes ao dialisado. Em pacientes com intoxicação por etilenoglicol, por exemplo, pode-se adicionar o etanol — um inibidor competitivo da enzima álcool-desidrogenase. O etanol, por sua vez, retarda o metabolismo do etilenoglicol e permite uma remoção mais completa através da diálise. A temperatura do dialisado é regulada pela máquina de diálise e pode ter um efeito significativo sobre a estabilidade hemodinâmica do paciente; o dialisado aquecido pode promover vasodilatação e hipotensão, enquanto uma temperatura mais baixa pode resultar em vasoconstrição e hipertensão (1).

Anticoagulação

Durante a terapia de substituição renal extracorpórea, o sangue é exposto a várias superfícies (ou seja, cateteres, tubos sanguíneos e componentes do dialisador) com diferentes graus de trombogenicidade. Particularmente, as câmaras de pressão arterial e venosa são altamente trombogênicas, pois apresentam uma ampla interface ar-sangue. Além disso, a turbulência do sangue e a tensão de cisalhamento durante a diálise podem resultar em ativação plaquetária. A coagulação dentro do circuito extracorpóreo pode reduzir significativamente a eficácia do tratamento. A inspeção

visual do circuito é o método mais simples de avaliar a coagulação; no entanto, ainda que os coágulos não sejam visíveis, deve-se suspeitar de sua existência se o sangue estiver muito escuro ou se houver a presença de fibrina na interface ar-sangue.

Por essas razões, os anticoagulantes são rotineiramente utilizados durante a diálise. A heparina é o anticoagulante mais utilizado, em função de seu custo baixo, meia-vida biológica curta e facilidade de administração. Em seres humanos, a administração pode causar a síndrome de trombocitopenia induzida por heparina (11), mas até o momento isso não foi relatado na medicina veterinária. O protocolo-padrão para o uso de heparina em hemodiálise consiste na administração de um único bólus (10-50 UI/kg) cinco minutos antes de iniciar o tratamento, seguido de uma infusão em velocidade constante a 10-50 UI/kg/hora no lado arterial do circuito extracorpóreo e descontinuado 20-30 minutos antes de finalizar o procedimento. Como alternativa à infusão em velocidade constante, podem-se administrar bólus de heparina (10-50 UI/kg) a cada 30 minutos (12).

Como alternativa ao uso da heparina, pode-se lançar mão do citrato. O efeito de quelação do cálcio pelo citrato impede a coagulação sanguínea e, embora a maioria dos complexos de citrato de cálcio seja perdida no dialisado efluente, parte do citrato retorna ao paciente. Para evitar a hipocalcemia sistêmica, o cálcio deve ser administrado sob a forma de infusão em velocidade constante. O monitoramento cuidadoso é essencial para minimizar o risco de hipo ou hipercalcemia e alcalose metabólica significativas (6).

Os fatores que podem contribuir para a formação de coágulos durante um tratamento de diálise costumam ser classificados em três grupos: (a) relacionados com o sangue, (b) associados ao circuito e (c) ligados à anticoagulação. Entre os fatores relacionados com o sangue, os mais importantes incluem o fluxo lento, a interrupção frequente do fluxo sanguíneo em função dos alarmes da máquina de diálise ou do mau funcionamento do cateter, a taxa de ultrafiltração rápida, o hematócrito elevado do paciente e a administração de transfusões sanguíneas durante o tratamento. Os fatores associados ao circuito envolvem a presença de ar dentro do dialisador e a biocompatibilidade da membrana do dialisador. E, por fim, os fatores ligados à anticoagulação abrangem a dose de ataque inadequada ou insuficiente de heparina ou a interrupção precoce desse anticoagulante sob infusão em velocidade constante.

Em pacientes humanos de alto risco, o protocolo terapêutico sem heparina é o mais comum e consiste no tratamento prévio do circuito extracorpóreo com heparina durante a fase de recirculação antes de submeter o paciente à diálise. A heparina, então, é lavada do circuito antes de conectar a máquina de diálise ao paciente. Durante o tratamento de hemodiálise, há necessidade de bólus frequentes de solução salina para remover os filamentos de fibrina do circuito e minimizar a coagulação, medindo-se o tempo de coagulação ativado a cada 15-30 minutos com o objetivo de manter a anticoagulação em níveis adequados (12).

Considerações Finais

Com a modernidade tecnológica, a hemodiálise é um método de substituição dos rins não só possível e praticável, mas também seguro, eficaz e até indispensável para o tratamento de animais com azotemia potencialmente fatal. Essa técnica frequentemente permite salvar a vida de pacientes com lesão renal quando não existem outras opções terapêuticas. É importante que os tutores compreendam que a diálise não repara os rins lesionados, mas substitui muitas das funções renais normais, de tal modo que o paciente possa ter uma boa qualidade de vida. Normalmente, não é possível determinar quanto tempo a terapia de diálise será necessária desde o início do quadro. De forma geral, em casos de necrose tubular aguda grave, os tutores devem ficar preparados (tanto em termos financeiros como emocionais) para ver seu animal de estimação ser submetido a 2-4 semanas de terapia, embora alguns pacientes possam se recuperar mais rapidamente.

Por outro lado, alguns pacientes recuperam a função renal somente depois de muitos meses de diálise, enquanto outros nunca se recuperam. O prognóstico e a duração da terapia variam enormemente de um paciente para outro, mas dependem da etiologia e do grau de insulto renal, bem como do estado geral do paciente e da presença de comorbidades.

REFERÊNCIAS:

1. Cowgill LD and Francey T. Hemodialysis and extracorporeal blood purification. In: Di Bartola SP, eds. Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice. 4.ed. St Louis; Elsevier Saunders, 2012;680-719.
2. Cowgill LD and Langston C. Acute kidney insufficiency. In: Bartges J and Polzin DJ, eds. Nephrology and Urology of Small Animals. 1.ed. Ames; Wiley-Blackwell, 2011;472-523.
3. Langston C. Hemodialysis. In: Bartges J and Polzin DJ, eds. Nephrology and Urology of Small Animals. 1.ed. Ames; Wiley-Blackwell, 2011;255-285.
4. Daurgidas JT. Physiologic principles and urea kinetic modelling. In: Daurgidas JT, Blake PG and Ing TS, eds. Handbook of Dialysis. 4.ed. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins, 2007;25-58.
5. Depner TA. Hemodialysis adequacy: basic essentials and practical points for the nephrologist in training. Hemodial Int 2005;9:241-254.
6. Acierno MJ. Continuous renal replacement therapy. In: Bartges J and Polzin DJ, eds. Nephrology and Urology of Small Animals. 1.ed. Ames; Wiley- Blackwell, 2011;286-292.
7. www.renalpharmacyconsultants.com
8. Chalhoub S, Langston C and Poeppel K. Vascular access for extracorporeal renal replacement therapy in veterinary

9. Weijmer MC, Debets-Ossenkopp YJ, van de Vondervoort, et al. Superior antimicrobial activity of trisodium citrate over heparin for catheter locking. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:2189-2195.
10. Weijmer MC, van den Dorpel MA, Van de Ven PJG, et al. Randomized clinical trial comparison of trisodium citrate 30% and heparin as catheter locking solution in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2769-2777.
11. Charif R and Davenport A. Heparin induced thrombocytopenia: an uncommon but serious complication of heparin use in renal replacement therapy. *Hemodial Int* 2006;10:235-240.
12. Ross S. Anticoagulation in intermittent hemodialysis: pathways, protocols and pitfalls. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2011;41:163- 175.
13. Janssen MJ, Huijgens PC, Bouman AA, et al. Citrate versus heparin anticoagulation in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:1228-1233.