

Avaliação da biocompatibilidade da membrana de acetato de celulose em cães com insuficiência renal aguda submetidos à hemodiálise*

Andre Marcelo Conceição Meneses¹⁺, Mere Erika Saito², Carla Cristina Guimarães Moraes³, Nazaré Fonseca de Souza¹, Renata Kelly Gonzaga Bastos¹, Monique Araújo Luz¹, Larissa dos Santos Seixas¹, Alessandra Melchert⁴ e Jacqueline Costa Teixeira Caramori⁵

ABSTRACT. Meneses A.M.C., Saito M.E., Moraes C.C.G., Souza N.F., Bastos R.K.G., Luz M.A., Seixas L.S., Melchert A. & Caramori J.C.T. [Evaluation of biocompatibility of the membrane of cellulose acetate in dogs with acute renal failure undergoing hemodialysis.] Avaliação da biocompatibilidade da membrana de acetato de celulose em cães com insuficiência renal aguda submetidos à hemodiálise. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, 36(4):362-366, 2014. Instituto da saúde e Produção Animal na Amazônia, Universidade Federal Rural da Amazônia, Avenida Presidente Tancredo Neves, 2501, Montese, Belém, PA 66077-530, Brasil. E-mail: andre.meneses@ufra.edu.br

In order to evaluate the biocompatibility of the membrane of cellulose acetate in dogs with acute renal failure (ARF), undergoing hemodialysis, were used two groups, one consisting of eight normal dogs and the other by eight dogs with ARF induced by gentamicin. Each animal underwent five hemodialysis sessions, with intervals of 24 hours between each one. A significant reduction in urea and creatinine, whereas the other biochemical values were not different between groups, as well as blood pressure, red cell count, white blood cell count and activated clotting time. High levels of TNF- α was found in sick animals, with no detection of this cytokine in normal animals.

KEY WORDS. Hemodialysis, dogs, acute renal failure, biocompatibility, hemodialysis.

RESUMO. Com o objetivo de avaliar a biocompatibilidade da membrana de acetato de celulose em cães com insuficiência renal aguda (IRA), submetidos à hemodiálise, foram utilizados dois grupos, sendo um formado por oito cães hígidos e o outro por oito cães com IRA induzida por gentamicina. Cada animal foi submetido a cinco sessões de hemodiálise, com intervalos de 24 horas entre cada sessão. Houve redução significativa nos níveis de uréia e creatinina, enquanto que os demais valores bioquímicos não apresentaram diferenças entre os

grupos, assim como a pressão arterial sistêmica, hematimetria, leucometria e tempo de coagulação ativada. Altos níveis de TNF- α foram verificados nos animais doentes, não havendo detecção desta citocina nos animais hígidos.

PALAVRAS-CHAVE. Hemodiálise, cães, IRA, biocompatibilidade, hemodialisador.

INTRODUÇÃO

Todos os aminoglicosídeos, como a gentamicina, causam, em maior ou menor grau, nefro e oto-

*Recebido em 9 de novembro de 2012.

Aceito para publicação em 6 de fevereiro de 2014.

¹ Médico-veterinário, Laboratório de Patologia Clínica, Instituto da Saúde e Produção Animal, Universidade Federal Rural da Amazônia (UFRA), Avenida Presidente Tancredo Neves, 2501, Montese, Belém, PA 66077-530, Brasil. E-mails: nazavet@bol.com.br, renatabast@gmail.com, moniqueluz1@hotmail.com.br, lasseixas@hotmail.com, *Autor para correspondência, E-mail: andre.meneses@ufra.edu.br

² Médica-veterinária, Departamento de Medicina Veterinária, Centro de Ciências Agroveterinárias, Universidade do Estado de Santa Catarina (UESC), Av. Luiz de Camões, 2090, Conta Dinheiro, Lages, SC 88520-000, Brasil. E-mail: mere@cav.udesc.br

³ Médica-veterinária, Universidade Federal do Pará, Av. dos Universitários, Castanhal, PA 68746-360, Brasil. E-mail: ccmoraes@ufpa.br

⁴ Médica-veterinária, Curso de Medicina Veterinária, Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), Rod. Raposo Tavares, Km 572, Presidente Prudente, SP 19067-175, Brasil. E-mail: alessandra@vet.unoeste.br

⁵ Médica-veterinária, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Distrito de Rubião Júnior, s/n, Botucatu, SP 186018-970, Brasil. Email: jteixeir@fmb.unesp.br

toxicidade, portanto, o tratamento prolongado e/ou altas doses pode causar necrose tubular aguda (NTA), por danificar as membranas celulares do túbulo proximal, resultando em perda enzimática da borda em escova, alteração de absorção e diminuição da taxa de filtração glomerular (Ahrens 1996).

O uso de dosagens tóxicas para criar um modelo de insuficiência renal aguda (IRA), no qual se estude a nefrotoxicidade, é justificado, pois as lesões funcionais e histológicas são semelhantes aos dos casos clínicos típicos (Parker et al. 1982).

A hemodiálise (HD) é o método que utiliza “rim artificial” para corrigir os desequilíbrios de composição e volume do fluido corpóreo e ainda eliminar toxinas acumuladas. Para que seja realizada, o sangue do paciente entra em contato com a membrana do dialisador e esta, permitirá trocas com a solução dialisante (Cowgill & Langstone 1996). Esta interação ativa os componentes celulares e humorais do sangue, gerando uma série de respostas biológicas (Modi et al. 2001).

A biocompatibilidade das membranas decorre da interação do sangue do paciente com a superfície da membrana do dialisador (Pereira & Cheung 1999) e o critério para classificá-la como bioincompatível depende do grau que a mesma induz a ativação do sistema complemento e neutropenia transitória (Modi et al. 2001). As membranas de celulose regenerada são obtidas por meio da ligação química de material ao grupo hidroxila livre na superfície do polímero celulósico, sendo a mais comum de acetato de celulose, no qual o acetato substitui cerca de 80% dos grupos hidroxila, além das membranas diacetato e triacetato de celulose (Stone 1996).

Teoricamente, as membranas bioincompatíveis podem piorar o estado catabólico da IRA e agravar o estado inflamatório na sepse, condição comum nesse tipo de situação clínica (Haag-Webwr 1996). Segundo Basile & Druke (1989), as principais alterações observadas durante o procedimento hemodialítico são trombocitopenia transitória, leucopenia, neutropenia, hipoxemia, síndrome do primeiro uso, amiloidose e liberação de citocinas como IL-1 e TNF.

Portanto, o presente estudo se propôs a avaliar a biocompatibilidade da membrana de acetato de celulose em cães com IRA induzida por gentamicina, submetidos à HD, estudando a relação entre os componentes dessa membrana e a produção/liberação de TNF- α , ativação de leucócitos e sistema complemento, fornecendo respostas referentes à biocompatibilidade das membranas dos dialisado-

res, já que a literatura é escassa no que se refere ao assunto em questão, especialmente na IRA.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado no Laboratório Experimental do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Campus de Botucatu, com aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa Animal da Faculdade de Medicina da Unesp-Botucatu, protocolo nº 321 de 07 de julho de 2003.

Foram utilizados 16 cães machos adultos, sem raça definida e com peso corporal variando entre 07 a 14 Kg, provenientes do Canil do Biotério Central da Unesp-Botucatu, sendo oito animais clinicamente saudáveis (Grupo controle) e oito com IRA (Grupo tratado) induzida por gentamicina na dose de 15 mg/Kg intravenoso a cada 8 horas, com o estabelecimento da IRA definido quando os animais apresentassem concentração sérica de creatinina ≥ 5 mg/dL, independente do volume urinário.

O acesso vascular foi obtido pela implantação do cateter de duplo lúmen (8 French), preferencialmente na veia jugular externa direita, segundo técnica descrita por Meneses (2003) e foi realizada fluoroscopia cervico-torácica, para verificação do correto posicionamento do mesmo.

Foi utilizado aparelho de HD de sistema proporcional, com módulo de ultrafiltração controlada. Os animais receberam “priming” com aproximadamente 180mL de solução fisiológica 0,9%, de acordo com Meneses (2003), para que se evitasse quadro hipovolêmico e hipotensivo ao início das sessões. Empregou-se dialisador de acetato de celulose com área de superfície de 0.5m² e o fluxo sanguíneo extracorpóreo foi restrito a 3-5 mL/Kg/min nos dois tratamentos iniciais, evitando excessivo clearance de uréia e desequilíbrio osmótico. A partir da terceira sessão ocorreu aumento progressivo para 10-15 mL/Kg/min, com duração de 60 min cada e intervalo de 24 horas, totalizando cinco sessões para cada animal.

Para evitar quadro hiponatrêmico e hipotensivo, optou-se pela utilização de perfil de sódio, com 155 mmol/L nos 10 minutos iniciais; 150 mmol/L nos 25 minutos intermediários e 145 mmol/L nos 25 minutos subsequentes, adaptando o perfil descrito por Meneses (2003).

A anticoagulação foi realizada com heparina sódica em protocolo intermitente com dose inicial de 100U/Kg/IV, conforme descrito por Brant (2003). Nos momentos M0, M5, M30 e M60, foi determinado o tempo de coagulação ativada (TCA) com monitor MCA 2000®, adicionando-se 2 mL de sangue ao tubo de vidro próprio juntamente com um ativador (pó de vidro), para acelerar a coagulação. Doses suplementares de 25 U/Kg de heparina sódica foram administradas no momento M30, ou quando o TCA fosse menor que 1,5 vezes o valor inicial.

Utilizando-se venopunção jugular, foram colhidas amostras de sangue nos momentos pré (PRH) e pós-hemodiálise (POH), verificando-se o número de hemácias (células/ μ L); hemoglobina (g/dL) e volume globular, para avaliação da percentagem de animais com necessidade transfusional (volume globular <15%); contagem

do número de leucócitos (células/ μ L); diferencial de leucócitos (%) e contagem global de plaquetas (células/ μ L), para avaliação da biocompatibilidade da membrana do dialisador, bem como dosagens de uréia (mg/dL), creatinina (mg/dL), sódio (mmol/L), potássio (mmol/L) e glicose (g%).

A avaliação da biocompatibilidade da membrana do dialisador também foi realizada observando-se o nível sérico de C3 e microglobulina β_2 , utilizando-se kits convencionais nos momentos pré-HD e pós-HD, e por meio da detecção de TNF- α por ensaio biológico e leitura por ELISA nos momentos MO, M5, M30 e M60.

A pressão arterial sistêmica (sistólica) foi mensurada nos momentos pré- HD, M5, M30 e pós-HD, pelo aparelho DV-10[®], utilizando-se o método não-invasivo, por meio do Doppler vascular, com transdutor colocado preferencialmente na artéria mediana, e manguito, cuja escolha de tamanho levou em consideração 40% do diâmetro do membro, no terço médio do membro utilizado.

Imediatamente após a realização das sessões de HD, foi realizada anti-sepsia do orifício de saída do cateter e das vias arterial e venosa do cateter. Posteriormente as vias foram lavadas com solução fisiológica 0,9%, e preenchidas com heparina sódica (0,7mL da via arterial e 0,8mL da via venosa) para evitar a presença de coágulos nas vias, fato este que diminuiria a perviedade do cateter e até poderia impossibilitar sua utilização. Foi colocado curativo compressivo no local para evitar que os animais retirassem acidentalmente o cateter.

Para as variáveis, pressão arterial, tempo de coagulação ativada e avaliação da biocompatibilidade da membrana do dialisador foi realizada técnica da análise de variância (paramétrica ou não paramétrica) para o esquema de dois fatores (grupo controle ou tratado), completada com os respectivos testes de comparações múltiplas (Norman & Treiner 1994). O nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

O tempo de preenchimento capilar, apresentava-se em 1 segundo (1'') no momento pré-HD e em 2 segundos (2'') no pós-HD, em ambos os grupos, e os resultados relativos à temperatura retal (T[°]C) obtidos nos momentos MO, M5, M30 e M60, bem como os resultados relativos à pressão arterial sistólica (PAS) em mmHg, não mostraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados.

Na Tabela 1, encontram-se os resultados expressos em média referentes à contagem de hemácias (células/ μ L), hemoglobina (g/dL), volume globular (%), contagem de plaquetas (células/ μ L), contagem de leucócitos (células/ μ L) e contagem diferencial de leucócitos (%), nos momentos pré-HD e pós-HD de ambos os grupos.

Os resultados relativos às determinações de Tempo de Coagulação Ativado (TCA) estão na Tabela 2.

Em relação ao volume de preenchimento do dialisador de acetato de celulose utilizado (34mL) e o reuso, observou-se que não houve possibilidade de reutilização, provocando descarte após seu uso.

Quanto ao exame bioquímico, os valores das médias de uréia (mg/dL), creatinina (mg/dL), sódio (mmol/L), potássio (mmol/L) e glicose (g%), nos momentos pré-HD e pós-HD dos grupos, encontram-se expressos na Tabela 3.

A avaliação de microglobulina β_2 e de C3, utili-

Tabela 1. Valores, expressos em média, referentes à hematimetria e leucometria, obtidos nos momentos pré-HD e pós-HD, nos dois grupos dialisados.

	Grupo controle		Grupo tratado	
	Pré-HD	Pós-HD	Pré- HD	Pós- HD
Hemácias (cel/ μ L)	5,58 \pm 0,43	4,88 \pm 0,9	4,32 \pm 1,09	4,04 \pm 1,35
Hemoglobina (g/dL)	12,21 \pm 1,98	10,83 \pm 2,09	9,75 \pm 2,37	8,89 \pm 2,67
Volume Globular (%)	36,53 \pm 5,85	32,08 \pm 6,51	29,35 \pm 7,23	26,55 \pm 7,63
Plaquetas (cel/ μ L)	66 \pm 24,7	39,12 \pm 14,66	173,25 \pm 80,12	118,1 \pm 63,1
Leucócitos (cel/ μ L)	14,31 \pm 3,42	7,05 \pm 2,11	12,27 \pm 7,23	8,76 \pm 4,93
Neutrófilos (cel/ μ L)	73,19 \pm 13,57	74,42 \pm 8,7	73,3 \pm 18,42	73,25 \pm 17,17
Linfócitos (cel/ μ L)	21,75 \pm 12,61	23,17 \pm 8,24	23,57 \pm 17,63	24,19 \pm 16,72
Monócitos (cel/ μ L)	4,21 \pm 2,41	2,22 \pm 0,99	2,57 \pm 1,73	2,08 \pm 1,48
Eosinófilos (cel/ μ L)	0,4 \pm 0,36	0,2 \pm 0,15	0,39 \pm 0,4	0,37 \pm 0,38
Basófilos (cel/ μ L)	0,4 \pm 0,36	0,21 \pm 0,12	0,14 \pm 0,12	0,1 \pm 0,06

Tabela 2. valores, expressos em média, relativos ao Tempo de Coagulação ativada (TCA) (segundos) nos momentos M0, M5, M30 e M60, os dois grupos dialisados.

	Média do Tempo TCA (segundos)	
	Grupo controle	Grupo tratado
M0	90,62 \pm 14,17	88,62 \pm 23,78
M5	287,32 \pm 147,45	360,3 \pm 305
M30	192,15 \pm 53,28	305,77 \pm 308,43
M60	125,57 \pm 26,13	238,25 \pm 223,56

Tabela 3. Valores bioquímicos, expresso em média, obtidos nos momentos pré-HD e pós-HD dos dois grupos dialisados.

	Grupo controle		Grupo tratado	
	Pré-HD	Pós-HD	Pré- HD	Pós- HD
Uréia (mg/dL)	28,8 \pm 8,6	20,25 \pm 5,02	205,2 \pm 72,88	147,8 \pm 51,45
Creatinina (mg/dL)	0,65 \pm 0,07	0,57 \pm 0,12	5,93 \pm 1,67	5,69 \pm 1,67
Sódio (mmol/L)	147,72 \pm 2,05	146,25 \pm 2,25	145,15 \pm 5,31	143,87 \pm 5,01
Potássio (mmol/L)	3,71 \pm 0,41	3,26 \pm 0,29	3,87 \pm 0,41	3,34 \pm 0,28
Glicose (g%)	103,02 \pm 5	95,77 \pm 9,61	95,3 \pm 9,03	82,55 \pm 11,79

zada para analisar a biocompatibilidade da membrana do dialisador de acetato de celulose, revelou valores pré-HD e pós-HD de 0,0 mg/L e <15,6 mg/dL, respectivamente, não havendo diferença estatisticamente significativa entre as duas.

Quanto ao TNF- α , avaliado com a mesma finalidade da microglobulina β_2 e da C3, as médias encontradas foi 0, nos momentos M0, M5, M30 e M60 do grupo controle e foram de 434,9 em M0, 572,03 em M5, 719,78 em M30, e 545,59 em M60 no grupo tratado, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

DISCUSSÃO

Os exames bioquímicos não revelaram alterações importantes durante e após a HD nos animais normais, diferente do ocorrido naqueles em IRA. Em relação ao sódio, não ocorreram mudanças importantes no nível sérico deste eletrólito nos dois grupos estudados, possivelmente decorrente da utilização do chamado perfil de sódio, indicado por Cowgill & Langstone (1996) e descrito por Meneses (2003), cuja finalidade é não permitir que os níveis deste elemento diminuam durante a realização do procedimento hemodialítico.

Os dados relativos às concentrações pré e pós-dialíticas de uréia mostraram queda significativa, tanto nos animais do grupo controle quanto nos do grupo tratado, sendo o valor pós-dialítico, aproximadamente 45% do valor inicial, resultados compatíveis com os observados por Meneses et al. (2010), que citam que esta redução é compatível com "clearance" adequado dessa molécula, em que pese a concentração sanguínea anterior à diálise, que ressalta eficácia do método hemodialítico na remoção de toxinas de pequeno peso molecular.

Os níveis séricos de creatinina também foram menores quando se comparou os momentos pré e pós-hemodiálise em todos os grupos estudados, principalmente nos animais com IRA, fato este que confirma o êxito na realização do procedimento.

Neste experimento não se observou a presença de leucopenia nos grupos estudados, assim como relatado por Basile & Druke (1989), nem linfopenia e monocitose como citado por Amore & Coppo (2002). Há íntima correlação entre leucopenia e ativação do sistema complemento, fato este que não ocorreu no presente trabalho, haja vista que os níveis séricos de C3 permaneceram dentro da normalidade em ambos os grupos estudados, justificando desta forma a resposta encontrada. Segundo Hoenich & Stamp (2000), o pico de detecção de C3 se dá aos 15 minutos de iniciado o procedimento hemodialítico, e aos

60 minutos o nível sérico tende a retornar ao basal, situação esta decorrente da resposta fisiológica da medula óssea à neutropenia periférica.

Quanto à contagem de plaquetas, notou-se diminuição do número dessas células, que pode ser causado por uma série de fatores relacionados à hemodialisadores com membrana de acetato, dentre eles, aumento na função e agregação plaquetária, que pode resultar em trombocitopenia, assim como descrito por Lazarus & Owen (1994), além da adesão secundária a deposição protéica na superfície das membranas como descrito por Hoenich & Stamp (2000).

Em relação à microglobulina β_2 , não foi possível a detecção do nível sérico desta substância durante a realização deste experimento, que pode ser creditado ao fato de que a mensuração se deu pelo método de imunoturbidimetria, e não ELISA, assim como proposto por Nakajima et al. (2000), além do que, a presença de altos níveis de microglobulina β_2 está intimamente correlacionada com a deposição de substância amilóide nas regiões articulares e periarticulares, particularmente em pacientes submetidos à HD crônica, assim como descrito por Basile & Druke (1989).

Quanto à determinação do TNF- α , não houve detecção desta citocina nos animais hígidos, enquanto que altos níveis foram verificados nos animais doentes. Em pacientes submetidos à hemodiálise, a detecção de altos níveis de TNF- α , citocina pró-inflamatória, podem estar correlacionados com um pior prognóstico dos pacientes com sepse e/ou com o desenvolvimento de disfunção orgânica múltipla, segundo Simmons et al. (2004).

Geralmente, como descrito por Goldstein et al. (2003), o pico de produção desta citocina se dá aos 30 minutos após iniciado o procedimento e pode perdurar por até 24 horas, fato semelhante ao encontrado no presente estudo, já que foram realizadas sessões diárias em todos os pacientes.

Em relação à hematimetria, nos dois grupos estudados, não houve alteração dos valores de hemácias e hemoglobina, ocorrendo uma pequena diminuição do volume globular, fato diferente do relatado por Cowgill & Langstone (1996), e reafirmados por Elliott et al. (2000) e Meneses et al. (2010). Ocorrência esta, possivelmente explicada pelo fato de que, durante a realização do procedimento hemodialítico, ocorreram mesmo em pequenas quantidades, perdas sanguíneas, por meio das linhas e também dos dialisadores, ou de fenômenos hemolíticos, decorrentes da passagem do sangue pelo circuito extracorpóreo.

Com o protocolo de heparinização utilizado, os valores de TCA foram mantidos dentro dos níveis adequados, evitando-se assim, nos animais do experimento, tanto a heparinização insuficiente quanto a excessiva, assim como descrito por Meneses et al. (2010). Esses resultados discordam dos encontrados por Cowgill & Langstone (1996) e Langstone (2002), que afirmam que a manutenção da heparinização ideal só seria possível com o protocolo de heparinização contínua.

A obtenção da heparinização adequada permite múltiplos reusos dos dialisadores, importante para manter a viabilidade econômica da hemodiálise em animais e humanos e sendo um dos indicadores de heparinização ideal (Hertel et al. 2001).

Neste estudo, as membranas de acetato de celulose não foram reutilizadas. O reuso das membranas dos hemodialisadores pode contribuir para o aumento da biocompatibilidade, pois quando comparadas membranas novas e reprocessadas, este último tipo apresenta menor ativação do sistema complemento e manutenção da contagem de leucócitos, além de reduzir os custos do procedimento, assim como descrito por Basile & Druke (1989).

Deve-se salientar que não ocorreu nenhum óbito durante a realização deste experimento, demonstrando a segurança do método e a possibilidade de reprodutibilidade do proposto por Meneses (2003).

CONCLUSÕES

Os resultados obtidos no presente estudo permitiram concluir que ocorre aumento nos níveis séricos de TNF- α nos animais com IRA submetidos a HD, refletindo resposta importante a produção de citocinas. A membrana de acetato de celulose é eficiente e biocompatível, podendo ser utilizada na rotina clínica em pacientes portadores de IRA submetidos à HD. Necessita-se, no entanto, que novas pesquisas sejam realizadas utilizando-se outros marcadores e novos tipos de membranas.

Agradecimentos. À Fundação para o Desenvolvimento da UNESP (Fundunesp). À Dr^a Adriana Polachini do Valle do Laboratório de Emergências do HC/FMB/UNESP/Botucatu. À Dr^a Maria Terezinha Serrão Peraçoli, do Laboratório de Imunologia do Instituto de Biociências de Botucatu, Unesp.

REFERÊNCIAS

- Ahrens F.A. Antimicrobial drugs, p.214-216. In: Ahrens F.A. (Ed.), *Pharmacology*. Lippincott Williams & Wilkins, Iowa, 1996.
- Amore A. & Coppo R. Immunological basis of inflammation in dialysis. *Nephrology Dialysis Transplant*, 17:16-24, 2002.
- Basile C. & Druke T. Dialysis membrane biocompatibility. *Nephron*, 52:113-118, 1989.
- Brant J.R.A.C. *Estudo comparativo entre os anticoagulantes heparina sódica e heparina de baixo peso molecular em cães (Canis familiaris) submetidos à hemodiálise*. Dissertação, Universidade Estadual Paulista. Botucatu, 2003. 112p. (Disponível em: <http://www.athena.biblioteca.unesp.br/exlibris/bd/bbo/33004064022P3/2003/brant_jrac_me_botfmvz.pdf>)
- 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.*, 26:1347-1378, 1996.
- Elliott D.A., Marks S.L., Kass P.H. & Rogers Q.R. Effect of hemodialysis on plasma amino acid concentration in healthy dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 61:869-873, 2000.
- Goldstein S.L., Currier H., Watters L., Hempe J.M., Sheth R.D. & Silverstein D. Acute and chronic inflammation in pediatric patients receiving hemodialysis. *J. Pediatr.*, 143:653-657, 2003.
- Haag-Weber M. & Horl W.H. Dysfunction of polymorphonuclear leukocytes in uremia. *Seminars in Nephrology*, 16:192-201, 1996.
- Hertel J., Keep D.M. & Caruana R.J. Anticoagulation. p.187-203. In: Daugirdas J.T., Blake P.G. & Ing T.S. *Handbook of Hemodialysis*. 3rd ed. Little Brown, New York, 2001.
- Hoenich N.A. & Stamp S. Clinical investigation of the role of membrane structure on blood contact and solute transport characteristics of a cellulose membrane. *Biomater.*, 21:317-324, 2000.
- Langstone C. Hemodialysis in dogs and cats. *Compendium*, 24:540-548, 2002.
- Lazarus J.M. & Owen W.F. Role of bioincompatibility in dialysis morbidity and mortality. *Am. J. Kidney Dis.*, 24:1019-1032, 1994.
- Meneses A.M.C. *Desenvolvimento de um modelo experimental de hemodiálise em cães (Canis familiaris)*. Dissertação, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista. Botucatu, 2003. 93f.
- Meneses A.M.C., Caramori J.C., Brant J.R.A.C., Gonçalves R.C., Souza N.F., Moraes C.G., Takahira R.K. & Barretti P. Desenvolvimento de um modelo experimental de hemodiálise em cães. *Braz. J. Vet. Res.*, 30:861-867, 2010.
- Modi G.K., Pereira B.J.G. & Jaber B.L. Hemodialysis in acute renal failure: does the membrane matter? *Seminars in Dialysis*, 14:318-21. 2001.
- Nakajima Y., Hoshi F., Higuchi S. & Kawamura S. Determination of canine β_2 microglobulin in plasma and urine by Enzyme-linked Immunosorbent Assay. *J. Vet. Med. Sci.*, 63:343-345, 2000.
- Norman G.R. & Streiner D.L. *Biostatistics - The bare essentials*. Mosby-Year book, St. Louis, 1994. 260p.
- Parker R.A., Bennett W.M. & Porter G.A. Animal models in the study of aminoglycoside nephrotoxicity, p.143-267. In: Whelton A. & Neu H.C. (Eds), *The Aminoglycosides: Microbiology, Clinical, Use and Toxicology*. Marcel Dekker, New York, 1982.
- Pereira B.J.G. & Cheung A.K. Biocompatibility of hemodialysis membranes, p.32-56. In: Owen W.F., Pereira B.J.G. & Sayehg M.H. (Eds), *Dialysis and Transplantation: A Companion to Brenner and Rector's The Kidney*. W.B. Saunders, Philadelphia, 1999.
- Simmons E.M., Himmelfarb J., Sezer M.T., Chertow G.M., Mehta R.L., Paganini E.P., Soroko S., Freedman S., Becker K., Spratt D., Shyr Y. & Ikizler T.A. Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure. *Kidney International*, 65:1357-1365, 2004.
- Stone J. Aparelho de hemodiálise, p.28-49. In: Daugirdas-Ing M. (Ed.), *Manual de Diálise*. Médica e Científica, Rio de Janeiro, 1996.