

**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE PROGRAMA DE RESIDÊNCIA EM  
NEFROLOGIA**

**Kine Daniela Ferreira Gauer**

**ANTICOAGULAÇÃO NA HEMODIÁLISE: PROTOCOLO CLÍNICO**

Porto Alegre, RS

2023

# PROGRAMA DE RESIDÊNCIA EM NEFROLOGIA

**Kine Daniela Ferreira Gauer**

## **ANTICOAGULAÇÃO NA HEMODIÁLISE: PROTOCOLO CLÍNICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Residência Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre como requisito parcial para obtenção do título de **Especialista em Nefrologia**.

Orientador: Dra. Suzane Cristina Pribbernow

Porto Alegre, RS

2023

CIP - Catalogação na Publicação

Gauer, Kine  
Protocolo clínico de anticoagulação na hemodiálise  
/ Kine Gauer. -- 2023.  
18 f.  
Orientadora: Suzane Cristina Milech Pribbernow.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de  
Clínicas de Porto Alegre, Nefrologia, Porto Alegre,  
BR-RS, 2023.

1. anticoagulação na hemodiálise. 2. sangramento.  
3. lock cateter. I. Milech Pribbernow, Suzane  
Cristina, orient. II. Título.



## RESUMO

### Anticoagulação na hemodiálise: Protocolo Clínico

AUTORA: Kine Daniela Ferreira Gauer

ORIENTADOR: Suzane Cristina Pribbernow

A hemodiálise somente é possível se a tendência do sangue em coagular quando em contato com superfícies externas for inibida. Desde 1920 a heparina tem sido utilizada para prevenção de formação de coágulos. Entretanto, a utilização desta medicação não é isenta de riscos, sendo o principal deles a ocorrência de eventos hemorrágicos. Outras formas de prover anticoagulação têm sido estudadas, porém não há, até o momento, uma padronização quanto a estratégia a ser adotada. A categorização dos pacientes em grupos quanto ao risco de sangramento, e a adoção de um protocolo quanto a estratégia de anticoagulação a ser utilizada pode auxiliar a diminuir os riscos envolvidos. Este projeto visa a elaboração de um protocolo que auxilie na tomada de decisão quanto à anticoagulação durante a sessão de hemodiálise.

**Palavras-chave:** anticoagulação, hemodiálise, heparina

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

HNF – Heparina Não fracionada

HBPM – Heparina Baixo Peso Molecular

HIT - Trombocitopenia induzida por Heparina

## 1 INTRODUÇÃO

Hemodiálise é o método mais utilizado como terapia renal substitutiva, tanto no contexto de insuficiência renal aguda como no contexto de doença renal crônica terminal. Para a realização da hemodiálise, é necessário um acesso vascular pelo qual o sangue será exposto a superfícies de trombogenicidades diferentes enquanto percorre o circuito da máquina de diálise. A ocorrência da coagulação do sistema extracorpóreo pode resultar na perda sanguínea de cerca de 180-200ml, caso não se consiga retornar o sangue ao paciente. Além disso, a formação de coágulos nas fibras dos capilares do dialisador reduz o clearance de solutos e reduz a vida útil do dialisador. Desta forma, é necessária alguma forma de anticoagulação para reduzir a formação de coágulos e possibilitar uma hemodiálise eficiente e segura para o paciente (KOVALIK et al, 2022; DAVENPORT et al, 2011).

O anticoagulante mais utilizado rotineiramente para hemodiálise é a heparina, seja a não fracionada ou a de baixo peso molecular. Desde 1920, a heparina tem sido preferida, por ser relativamente de baixo custo e facilmente administrável através das máquinas de hemodiálise. Entretanto, esta medicação tem sido associada a diversos efeitos adversos e possivelmente deletérios. A ocorrência de eventos hemorrágicos induzidos por uma anticoagulação excessiva é o efeito adverso mais temido; hiperlipidemia, trombocitopenia induzida por heparina e necrose cutânea são outros possíveis efeitos adversos (ASPNER et al, 2001)

A decisão quanto a forma de anticoagulação do paciente durante a sessão de hemodiálise se inicia com a avaliação quanto ao risco de sangramento de cada paciente. Nas situações em que este risco é mais elevado se deve evitar o uso de heparina, como, é o caso de pós-operatórios extensos. O uso de doses reduzidas de heparina, de citrato ou mesmo uso de soro fisiológico em flush, estão entre as opções disponíveis para evitar a coagulação do sistema. Embora existam algumas recomendações, não há um consenso e cada centro de diálise tem realizado anticoagulação com base no seu próprio expertise (KOVALIK et al, 2022).

## **2 JUSTIFICATIVA**

A anticoagulação com heparina na hemodiálise é rotineiramente utilizada como forma de evitar coagulação do sistema e perda sanguínea. Entretanto, seu uso não é isento de riscos e há situações específicas em que a dose de heparina utilizada deve ser reavaliada, ou mesmo suspensa. Este protocolo visa auxiliar na tomada de decisão, através da categorização dos pacientes em grupos de maior ou menor risco de sangramento e assim determinar qual estratégia de anticoagulação deve ser prescrita para cada paciente.

## **3 OBJETIVOS**

### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Elaborar um protocolo de anticoagulação para hemodiálise.

### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Revisar informações sobre a anticoagulação na hemodiálise disponíveis na literatura;
- Identificar estratégias de anticoagulação para grupos específicos de pacientes dialíticos
- Revisar abordagens e terapêuticas disponíveis para quando a anticoagulação padrão não pode ser realizada;



#### **4. METODOLOGIA**

Protocolo clínico elaborado através de revisão de literatura, artigos científicos e guidelines sobre o assunto.

#### **5. BENEFÍCIOS**

O benefício será a disponibilização para a instituição de um protocolo de anticoagulação eficiente e segura para a hemodiálise, de forma a auxiliar na tomada de decisão e visando padronizar as condutas adotadas no serviço de nefrologia.

## 6 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 6.1 Anormalidades hemostáticas e anticoagulação na hemodiálise

Numerosas anormalidades hemostáticas adquiridas foram identificadas na insuficiência renal. A hemodiálise contribui para estas anormalidades na medida em que leva ao contato do sangue com superfícies artificiais através de um fluxo sanguíneo turbulento e com alta tensão de cisalhamento. Este ambiente não fisiológico leva a ativação das plaquetas, dos leucócitos e da cascata de coagulação, resultando na formação de coágulos no filtro do dialisador. A anticoagulação na hemodiálise é utilizada com objetivo de evitar a ativação da coagulação durante o procedimento (FISHER, 2007).

O anticoagulante mais utilizado para hemodiálise intermitente crônica é a heparina não fracionada (HNF) ou heparina de baixo peso molecular (ASPNER et al, 2001). Foi apenas com uso da heparina que a coagulação do sangue no circuito deixou de ser um grande impedimento para o procedimento da hemodiálise (GEORGE et al, 1998).

Uma anticoagulação efetiva está relacionada a melhor clearance de solutos (WEI et al, 1994) e aumento da vida útil do filtro dialisador (OUSEPH et al, 2000). Por outro lado, uso da heparina tem sido associada a efeitos colaterais diversos, como hemorragia, hiperlipidemia, trombocitopenia induzida por heparina, alopecia e necrose cutânea (YAMAMOTO et al, 1996; GREEN et al, 1994).

A grande variabilidade na farmacodinâmica da HNF de paciente para paciente levou ao reconhecimento que o uso da mesma dose de heparina para todos os pacientes leva a uma anticoagulação não efetiva ou excessiva em muitos destes pacientes (OUSEPH et al, 2000). O efeito da anticoagulação excessiva se manifesta por sangramento prolongado após retirada das agulhas ou mesmo após retirada do curativo (>15min); por outro lado, a anticoagulação provavelmente foi ineficaz quando se observa ``estrias`` no filtro do dialisador, aumento da pressão transmembrana ou mesmo presença de trombo no catavolha venoso (SURANYI et al, 2010). Outros fatores que aumentam risco de coagulação prematura do circuito extracorpóreo são baixo fluxo sanguíneo, hematócrito elevado e transfusão sanguínea através do circuito (FISHER et

al, 2007), além do uso de cateter venoso como acesso para hemodiálise (SURANYI et al, 2010). A dose certa de anticoagulante para cada paciente pode em geral ser determinada empiricamente por tentativa e erro (SURANYI et al, 2010).

## **6.2 Classificação de risco de sangramento**

Um sistema para classificação de risco de sangramento em pacientes em diálise foi descrito por Swartz and Port em 1979; e definia como (1) muito alto risco, pacientes com sangramento ativo no momento da diálise; (2) alto risco, pacientes com sangramentos que já cessaram há menos de 3 dias ou cirurgia/trauma nos últimos 3 dias; (3) moderado risco, sangramentos que já cessaram há mais de 3 e menos de 7 dias, cirurgia ou trauma entre 3 a 7 dias atrás, pericardite ou pleurite urêmicas; e (4) baixo risco, que engloba situações de cirurgia, trauma ou sangramento cessado há mais de 7 dias. Mais recentemente Kovalik e Davenport (2022) classificaram como de alto risco para sangramento os pacientes com uma das seguintes características: (a) trombocitopenia severa (plaquetas <20mil); (b) evidência de sangramento ativo do trato gastrointestinal, sangramento abdominal, sangramento extenso de feridas operatórias ou proveniente de cateteres no momento da sessão de diálise; (c) cirurgia grande porte, cirurgia intraocular ou cirurgias na coluna, nas últimas 72 horas; (d) hemorragia extradural ou intracranial ativa; (e) uso de anticoagulantes sistêmico; (f) pericardite urêmica; e (g) deficiência fator VII ou VIII. O risco de sangramento na hemodiálise aumenta com o uso combinado de antiplaquetários (aspirina e clopidogrel) (KAUFMAN et al, 2003). Em paralelo, o guideline da KDIGO de 2012 estabelece como risco elevado de sangramento pacientes que apresentem: sangramento ativo ou recente (<7 dias), trauma ou cirurgia recentes (especialmente se traumatismo cranioencefálico ou neurocirurgia), acidente vascular cerebral recente, aneurisma ou malformação arteriovenosa craniana, hemorragia retiniana, hipertensão não controlada ou presença de cateter epidural. Para os pacientes de alto risco, o KDIGO recomenda que a sessão de hemodiálise seja realizada sem anticoagulação, pelo menos inicialmente, ou então seja realizada terapia renal substitutiva contínua com anticoagulação regional com citrato.

## **6.3 Anticoagulação para grupos específicos**

### **6.3.1 Trombocitopenia induzida por heparina (HIT)**

Uma queda moderada na contagem de plaquetas é comumente observada após início da hemodiálise devido ativação plaquetária com posterior degranulação; no entanto, plaquetopenia vigência do uso de heparina pode ser devido a trombocitopenia induzida por heparina (HIT), uma complicação potencialmente grave (FISHER et al, 2007). Há dois tipos de HIT: o tipo 1, que é uma forma leve, transitória e autolimitada que leva a queda das plaquetas (<100.000) após cerca de dois dias da exposição a heparina; este tipo de HIT é causado por um efeito direto da heparina induzindo a degranulação das plaquetas e a recuperação ocorre mesmo se a heparina for continuada; logo, não se faz necessário nenhuma alteração na anticoagulação realizada. Já o HIT tipo 2, ocorre após cerca de 4 a 10 dias da exposição a heparina e é um processo imunomediado, com formação de autoanticorpos contra a heparina e contra as plaquetas, levando a uma plaquetopenia severa (usualmente cerca 60 mil plaquetas); na suspeita de HIT tipo 2, o uso de qualquer tipo de heparina deve ser interrompido imediatamente, mas a anticoagulação sistêmica sem heparina é mandatória na fase aguda, devido ao risco elevado de trombose (SURANYI et al, 2010)

Nos casos de HIT, os pacientes podem receber anticoagulantes não derivados da heparina, como danaparoide, hirudina, argatroban ou fondaparinux, realizar anticoagulação regional com citrato ou então realizar uso de soro fisiológico em flush durante a sessão de hemodiálise. Os cateteres venosos não devem ser fechados com heparina nesta situação, podendo ser utilizado alteplase ou citrato em substituição (SURANYI 2010). Estudos já demonstraram que pode ocorrer vazamento da solução utilizada para lockterapia para corrente sanguínea, mesmo que tenha sido respeitado o volume exato do lúmen do cateter indicado pelo fabricante, podendo resultar em injeção endovascular de heparina agravando o quadro de HIT ou mesmo levando a anticoagulação sistêmica inadvertida (SUNGUR et al, 2007).

### **6.3.2 Grupos sem risco aumentado de sangramento**

Para pacientes sem risco aumentado de sangramento, a maior parte dos centros de diálise administra bolus de HNF na dose de 10-20 ui/kg (1000-1500 ui, em média), seguido de uma dose de manutenção de 10-20 ui/kg/h para sessão de diálise padrão ou sessão noturna de diálise. A heparina de manutenção normalmente é pausada 30 minutos antes do término do procedimento, para reduzir o tempo de sangramento pelo local de punção da fístula. Alguns centros omitem a dose de bolus, mas fazem uma dose de manutenção mais elevada pela primeira hora (25ui/kg) e após 12.5ui/kg/h, com interrupção da heparina de manutenção 1 hora antes do término da terapia (DAVENPORT, 2011). A Associação Renal Europeia (ERA) em seu guideline recomenda dose inicial de heparina de 50 ui/kg, seguida de dose de manutenção de 500-1500ui/hora. Alternativamente, a dose de manutenção pode ser dada através de repetidos bolus (FISHER, 2007). Já no UpToDate, encontramos a recomendação de dose inicial de 2000 ui em bolus, seguido da dose de manutenção de 500ui/hora (KOVALIK et al, 2022)

O uso de monitoramento biológico da anticoagulação não está claramente definido na prática clínica de rotina. O teste ideal seria aquele que pudesse ser feito a beira-leito, de forma rápida, com acurácia o suficiente para identificar o nível de anticoagulação e desta forma, identificar anticoagulação excessiva ou ineficiente (KESSLER et al, 2015). A maioria dos centros não monitora laboratorialmente a dose da HNF; os ajustes de dose e taxa de infusão são realizados conforme avaliação visual de formação de coágulos no filtro ou no catabolha venoso e com base no tempo necessário para cessar sangramento do local de punção (DAVENPORT, 2006). A observação de pressão transmembrana elevada, a presença de trombos no catabolha venoso (indicado por sangue escurecido, inchaço no catabolha venoso ou aumento da pressão venosa) são sinais de anticoagulação insuficiente; por outro lado, anticoagulação excessiva é indicada por um tempo prolongado de compressão após retirada das agulhas ao término da sessão de diálise (KESSLER et al, 2015). A dose da HNF deve ser reduzida em pacientes com risco aumentado de sangramento (DAVENPORT, 2011)

Uso de heparina baixo peso molecular (HBPM) para hemodiálise (entre elas, enoxaparina) tem crescido, principalmente na Europa Ocidental e Austrália (Davenport, 2011). A principal vantagem de HBPM frente a HNF seria meia vida mais longa com maior previsibilidade do efeito da dose, permitindo uma posologia mais simples com dose única (SURANYI et al, 2010). Entretanto, uma metanálise de 11 estudos publicados em 2004 mostrou que a HBPM e a HNF são similares quanto perfil de segurança e eficiência em prevenir coagulação do sistema, sem diferenças significativas em relação a sangramento, tempo necessário de compressão da fístula ou trombose (LIM et al, 2004). A dose padrão de enoxaparina é 0.8-1 mg/kg administrada em dose única pela via arterial, e deve ser reduzida para 0.4-0.5mg/kg em caso de risco aumentado de sangramento (DAVENPORT, 2011).

### **6.3.3 Grupo de alto risco de sangramento**

Várias estratégias alternativas para heparinização sistêmica foram investigadas para melhorar a performance da diálise e prolongar a meia vida do filtro, especialmente quando a anticoagulação sistêmica não é desejada em pacientes de alto risco de sangramento ou contraindicada em pacientes com HIT (KESSLER et al, 2015). Entretanto, não há uma prática padrão para prevenir a coagulação do circuito da HD para pacientes com alto risco de sangramento e os protocolos diferem entre instituições e países (KOVALIK et al, 2022)

Mesmo para pacientes com alto risco de complicações hemorrágicas, HNF continua a ser o principal agente utilizado para anticoagulação para hemodiálise, porém em dose reduzida. O protocolo de “baixa dose de heparina” utiliza dose inicial 10-25 ui/kg, seguida da dose de manutenção de 250-500 ui/h; outra alternativa de protocolo de “dose mínima de heparina” em que o circuito de HD é lavado com 5000-20000 ui de heparina e então lavado novamente com 0,5-2l de solução salina e a sessão de HD é feita com flush intermitentes de solução salina (FISHER, 2007).

A diálise sem anticoagulação pode ser indicada para pacientes com alto risco de sangramento, hemorragia ativa, trauma craniano recente, cirurgia de grande porte

planejada, trauma, HIT agudo ou em pacientes com anticoagulação sistêmica por outro motivo. Para manutenção do circuito de diálise são realizados múltiplos *flush* de salina de 25-50ml a cada 15-30min, associado a um fluxo de sangue elevado (SURANYI et al, 2010).

A anticoagulação regional com citrato é uma alternativa à heparina para os casos de pacientes com alto risco de sangramento, interessante em comparação a heparina, em se tratando de paciente com alto risco de sangramento. O citrato infundido na linha arterial quelata o cálcio e o magnésio, inibindo assim a cascata de coagulação na circulação extracorpórea. O déficit de cálcio iônico ocorre somente localmente na circulação extracorpórea, pois antes do retorno do sangue ao paciente é infundida uma solução de cálcio na linha venosa para normalizar o cálcio iônico (FISHER et al, 2007). Essa metodologia elimina o uso da heparina e limita a anticoagulação ao circuito de diálise, o que é benéfico para os pacientes com risco elevado de sangramento ou para pacientes com HIT (SURANYI et al, 2010). Algumas particularidades da anticoagulação com citrato necessitam de modificações na prescrição da diálise: (1) O citrato é metabolizado pelo fígado em bicarbonato e pode portanto levar a alcalose metabólica; assim, para compensar essa produção de bicarbonato, a concentração de bicarbonato no dialisato pode necessitar redução para evitar alcalose metabólica; (2) O citrato trissódico pode levar a hipernatremia, e, portanto, a concentração de sódio no dialisato também deve ser reduzida (FISHER et al, 2007). O uso de citrato trissódico tradicionalmente requer um dialisato especial sem cálcio, pouco ou nenhum magnésio, e pouco ou nenhum bicarbonato; essas especificidades são necessárias para que o fluxo de citrato possa ser ajustado de acordo com o fluxo sanguíneo para atingir uma concentração de cálcio ionizado de 0.2-0.3mmol/l após a diálise (DAVENPORT et al, 2011). Recomenda-se uma dose inicial de 3 mmol de citrato por litro de fluxo sanguíneo – fluxo de 50 mmol/h para um fluxo sanguíneo de 250ml/min (FISHER et al, 2007). Após, a taxa de infusão do citrato deve ser ajustada de acordo com a concentração de cálcio ionizado pós dialisador, com alvo cálcio ionizado de 0.25-0.35mmol/l (KOSSMAN et al, 2009). Assim, a infusão deve ser reduzida se o nível de cálcio estiver inferior a 0.25mmol/l, e aumentada se o nível de cálcio estiver superior a 0.36mmol/l

(DAVENPORT et al, 2009). A anticoagulação com citrato é revertida através de infusão de cloreto de cálcio 5% na linha venosa numa taxa de 0.5ml/min; essa taxa deve ser ajustada constantemente de acordo com as medidas frequentes do cálcio plasmático, de modo a prevenir a hipocalcemia ou hipercalemia. O uso de dialisato que contém cálcio e magnésio reduz a complexidade do procedimento de anticoagulação com citrato ao dispensar a infusão de reposição de cálcio; entretanto, essa estratégia foi associada com aumento de coágulos visíveis em 30% das sessões de um estudo (ASPNER et al, 2001).

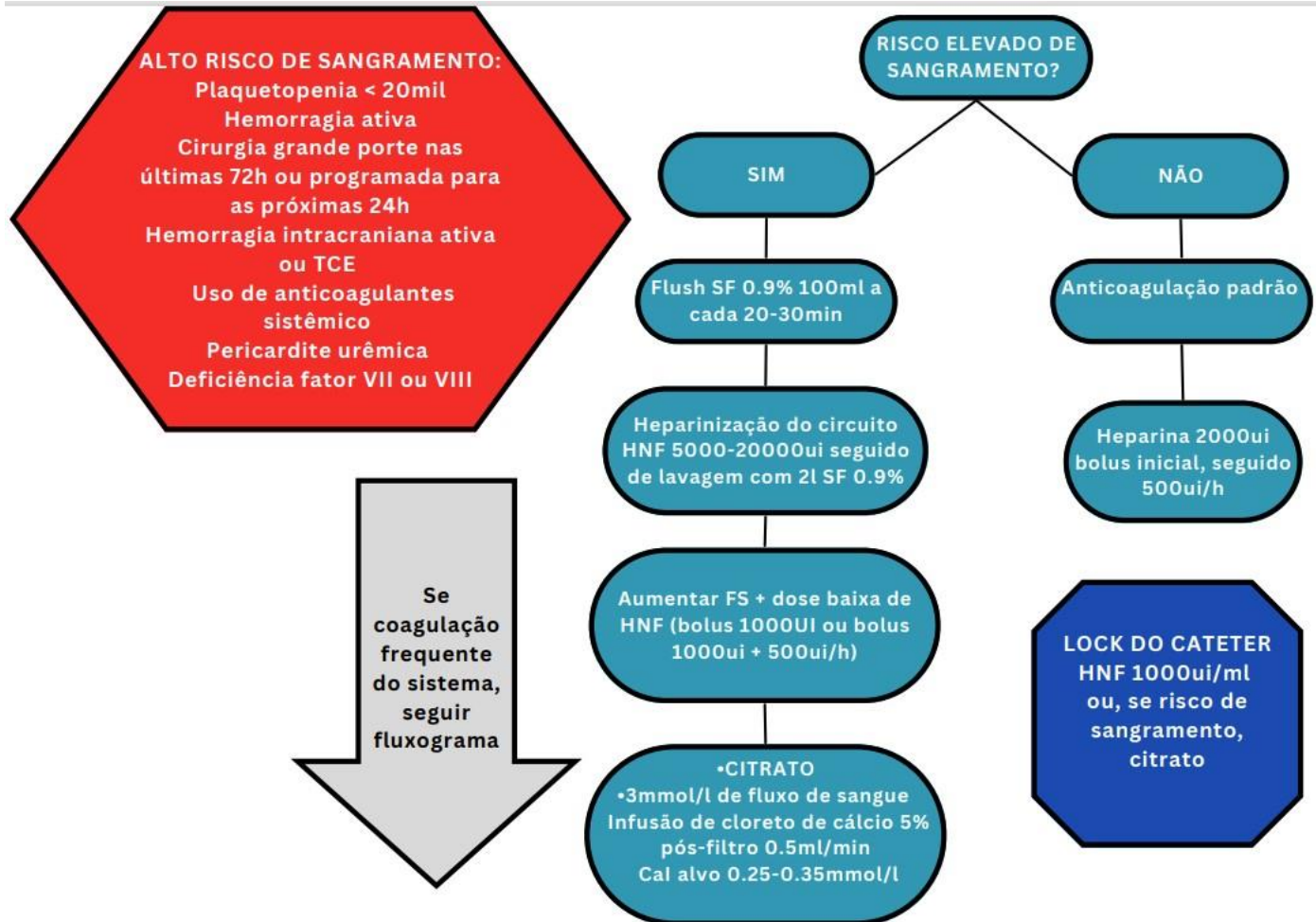
#### **6.3.4 Lockterapia do cateter**

Ao final da sessão de diálise os cateteres de duplo lúmen recebem uma solução de fechamento ou selamento intraluminal com anticoagulante com o objetivo de manter a perenidade do cateter até a sessão seguinte. Uma solução de heparina de concentração variando de 1000 - 10000 ui/ml é classicamente empregada para este fim (MORAN et al, 2008)

Alguns riscos da anticoagulação na hemodiálise não são imediatamente óbvios – como uma anticoagulação excessiva inadvertida em pacientes de alto risco de sangramento devido ao uso de volume exagerado de heparina para realizar lock do cateter (SURANYI et al, 2010). A Sociedade Americana de Diagnóstico e Intervenção em Nefrologia (ASDIN) recomenda lock do cateter com solução de heparina de 1000ui/ml. Alguns programas de hemodiálise aguda preferem usar concentração de 100u/ml de heparina. Concentrações mais elevadas de heparina foram associadas a anticoagulação sistêmica inadvertida e episódios clínicos de sangramentos devido ao vazamento da substância para o paciente, principalmente se a quantidade da solução utilizada for maior do que a do lúmen do cateter (MORAN et al, 2008). A utilização de citrato para lock do cateter oferece uma alternativa para aqueles pacientes com HIT suspeito ou confirmado, e também pode ajudar a evitar complicações hemorrágicas associadas à heparina (ASH et al, 1999).



## 7 FLUXOGRAMA



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kovalik, E. & Davenport, A. (2022) Anticoagulation for the hemodialysis procedure. In Steve S. (Ed.), UpToDate. Acessado em janeiro 01, 2022 por [https://www.uptodate.com/contents/anticoagulation-for-the-hemodialysisprocedure?search=anticoagulation%20in%20hemodialysis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/anticoagulation-for-the-hemodialysisprocedure?search=anticoagulation%20in%20hemodialysis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
2. Davenport A. (2011). What are the anticoagulation options for intermittent hemodialysis?. *Nature reviews. Nephrology*, 7(9), 499–508. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2011.88>
3. Apsner, R., Buchmayer, H., Lang, T., Unver, B., Speiser, W., Sunder-Plassmann, G., & Hörl, W. H. (2001). Simplified citrate anticoagulation for high-flux hemodialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 38(5), 979–987. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2001.28584>
4. Fischer K. G. (2007). Essentials of anticoagulation in hemodialysis. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis*, 11(2), 178–189. <https://doi.org/10.1111/j.1542-4758.2007.00166.x>
5. George, C. (1998), Hirudin, heparin and Heinrich Necheles. *Nephrology*, 4: 225-228. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.1998.tb00351.x>
6. Wei, S. S., Ellis, P. W., Magnusson, M. O., & Paganini, E. P. (1994). Effect of heparin modeling on delivered hemodialysis therapy. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 23(3), 389–393. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(12\)81001-8](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(12)81001-8)
7. Ouseph, R., Brier, M. E., & Ward, R. A. (2000). Improved dialyzer reuse after use of a population pharmacodynamic model to determine heparin doses. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 35(1), 89–94. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(00\)70306-4](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(00)70306-4)
8. Yamamoto, S., Koide, M., Matsuo, M., Suzuki, S., Ohtaka, M., Saika, S., & Matsuo, T. (1996). Heparin-induced thrombocytopenia in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 28(1), 82–85. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(96\)90134-1](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(96)90134-1)
9. Green, D., Hirsh, J., Heit, J., Prins, M., Davidson, B., & Lensing, A. W. (1994). Low molecular weight heparin: a critical analysis of clinical trials. *Pharmacological reviews*, 46(1), 89–109.
10. Ouseph, R., & Ward, R. A. (2000). Anticoagulation for intermittent hemodialysis. *Seminars in dialysis*, 13(3), 181–187. <https://doi.org/10.1046/j.1525-139x.2000.00052.x>
11. Suranyi, M., & Chow, J. S. (2010). Review: anticoagulation for haemodialysis. *Nephrology (Carlton, Vic.)*, 15(4), 386–392. <https://doi.org/10.1111/j.14401797.2010.01298.x>
12. Swartz, R. D., & Port, F. K. (1979). Preventing hemorrhage in high-risk hemodialysis: regional versus low-dose heparin. *Kidney international*, 16(4), 513–518. <https://doi.org/10.1038/ki.1979.157>
13. Kaufman, J. S., O'Connor, T. Z., Zhang, J. H., Cronin, R. E., Fiore, L. D., Ganz, M. B., Goldfarb, D. S., Peduzzi, P. N., & Veterans Affairs Cooperative Study Group on Hemodialysis Access Graft Thrombosis (2003). Randomized controlled trial of

clopidogrel plus aspirin to prevent hemodialysis access graft thrombosis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 14(9), 2313–2321.  
<https://doi.org/10.1097/01.asn.0000081661.10246.33>

14. Khwaja A. (2012). KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron. Clinical practice*, 120(4), c179–c184. <https://doi.org/10.1159/000339789>
15. Sungur, M., Eryuksel, E., Yavas, S., Bihorac, A., Layon, A. J., & Caruso, L. (2007). Exit of catheter lock solutions from double lumen acute haemodialysis catheters--an in vitro study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 22(12), 3533–3537. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm452>
16. European Best Practice Guidelines Expert Group on Hemodialysis, European Renal Association (2002). Section V. Chronic intermittent haemodialysis and prevention of clotting in the extracorporeal system. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 17 Suppl 7, 63–71. [https://doi.org/10.1093/ndt/17.suppl\\_7.63](https://doi.org/10.1093/ndt/17.suppl_7.63)
17. Kessler, M., Moureau, F., & Nguyen, P. (2015). Anticoagulation in Chronic Hemodialysis: Progress Toward an Optimal Approach. *Seminars in dialysis*, 28(5), 474–489. <https://doi.org/10.1111/sdi.12380>
18. Davenport A. (2006). Anticoagulation options for intermittent haemodialysis. *Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology*, 58(2), 171–180.
19. Kossmann, R. J., Gonzales, A., Callan, R., & Ahmad, S. (2009). Increased efficiency of hemodialysis with citrate dialysate: a prospective controlled study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 4(9), 1459–1464. <https://doi.org/10.2215/CJN.02590409>
20. Davenport, A., & Tolwani, A. (2009). Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy (CRRT) in patients with acute kidney injury admitted to the intensive care unit. *NDT plus*, 2(6), 439–447. <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfp136>
21. Apsner, R., Buchmayer, H., Lang, T., Unver, B., Speiser, W., Sunder-Plassmann, G., & Hörl, W. H. (2001). Simplified citrate anticoagulation for high-flux hemodialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 38(5), 979–987. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2001.28584>
22. Moran, J. E., Ash, S. R., & ASDIN Clinical Practice Committee (2008). Locking solutions for hemodialysis catheters; heparin and citrate--a position paper by ASDIN. *Seminars in dialysis*, 21(5), 490–492. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2008.00466.x>
23. Ash, S. R., Mankus, R. A., Sutton, J. M., Criswell, R. E., Crull, C. C., Velasquez, K. A., Smeltzer, B. D., & Ing, T. S. (2000). Concentrated Sodium Citrate (23%) for Catheter Lock. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis*, 4(1), 22–31. <https://doi.org/10.1111/hdi.2000.4.1.22>