



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

AMANDA LOPES HASUDA

**EFEITOS DA SOLUÇÃO POLI-IÔNICA INTRAVENOSA
CONTENDO 84 mEq/L DE LACTATO EM CÃES SAUDÁVEIS**

AMANDA LOPES HASUDA

**EFEITOS DA SOLUÇÃO POLI-IÔNICA INTRAVENOSA
CONTENDO 84 mEq/L DE LACTATO EM CÃES SAUDÁVEIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Universidade Estadual de Londrina como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Karina Keller Marques da Costa Flaiban

Londrina
2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Hasuda, Amanda Lopes.

Efeitos da solução poli-iônica intravenosa contendo 84 mEq/L de lactato em cães saudáveis / Amanda Lopes Hasuda. - Londrina, 2019.
54 f.

Orientador: Karina Keller Marques da Costa Flaiban.

Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, 2019.
Inclui bibliografia.

1. Acidose metabólica - Tese. 2. Desidratação - Tese. 3. Equilíbrio ácido-base - Tese. 4. Solução alcalinizante - Tese. I. Flaiban, Karina Keller Marques da Costa. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Agrárias. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal. III. Título.

AMANDA LOPES HASUDA

**EFEITOS DA SOLUÇÃO POLI-IÔNICA INTRAVENOSA CONTENDO
84 mEq/L DE LACTATO EM CÃES SAUDÁVEIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Universidade Estadual de Londrina como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Karina Keller Marques da Costa
Flaiban
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Lucas Alécio Gomes
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Profa. Dra. Priscilla Fajardo Valente Pereira
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, 20 de fevereiro de 2019.

DEDICATÓRIA

À minha família, que é meu maior exemplo de amor e superação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora, professora Karina Keller Marques da Costa Flaiban, pela orientação durante todos esses anos desde a graduação até o presente momento, pela amizade, confiança e paciência e todo o auxílio e aprendizado constantes durante o desenvolvimento desse trabalho.

Aos professores Lucas Alécio Gomes e Priscilla Fajardo Valente Pereira, por aceitarem fazer parte da banca examinadora e pelas avaliações criteriosas desse trabalho.

Aos alunos de Iniciação Científica: Emanuel dos Santos Silva, Everton Victor Fiuza e Gabriela Donini Cesário que me ajudaram durante a execução de todo o experimento e sem os quais a realização desse trabalho não teria sido possível.

À Francine de Cássia Pinto, minha melhor amiga desde a graduação, pelos conselhos e apoio emocional sempre que eu precisei e por partilhar sua experiência pessoal com a pesquisa, que me motivou durante os períodos de dificuldades do trabalho.

Ao meu marido Nereu Mendes Netto e à minha mãe Fabiana Cavalcante Lopes, por sempre me apoiarem, serem o meu porto seguro diante das frustrações enfrentadas e por continuarem me incentivando durante esses dois anos.

À toda a equipe de trabalho do Laboratório de Patologia Clínica: aos técnicos Inês de Fátima Germano, João Cardozo e José Roberto Campos de Magalhães, aos residentes Matheus Gullaef de Goes e Thuany Bezerra Moreira, ao meu R1 e atual mestrando Yuri de Lima Pereira e aos estagiários do laboratório, pela constante ajuda e apoio na execução do experimento.

Gostaria de agradecer também aos guadiões e aos animais utilizados no experimento, pois sem eles esse trabalho não seria possível.

Além dessas pessoas, agradeço também à Capes pela concessão da bolsa, ao programa de Pós Graduação em Ciência Animal por todo apoio financeiro e ao Departamento de Medicina Veterinária Preventiva, da Universidade Estadual de Londrina, pela oportunidade da realização do mestrado e pelo apoio e suporte.

"A diferença entre um homem de sucesso e outro orientado para o fracasso é que um está aprendendo a errar, enquanto o outro está procurando aprender com os seus próprios erros."

Confúcio

HASUDA, Amanda Lopes. **Efeitos da solução poli-iônica intravenosa contendo 84 mEq/L de lactato em cães saudáveis.** 2019. 59p. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2019.

RESUMO

A hidratação intravenosa é uma medida terapêutica essencial na correção de distúrbios hidroeletrólíticos e ácido-base e a solução mais utilizada é a solução de Ringer com lactato. Está comprovado que solução de Ringer com lactato não possui potencial alcalinizante capaz de reverter a acidose metabólica induzida em ovelhas. No entanto, uma nova solução desenvolvida com maior concentração de lactato (L84) obteve sucesso na correção da acidose induzida em ovelhas, cabras, bezerros e equinos. O objetivo desse trabalho foi comparar os efeitos da solução L84 e Ringer com lactato sobre os equilíbrios hídrico, eletrólítico e ácido-base em cães sadios. A solução L84 foi preparada e submetida à autoclavagem para evitar contaminação microbiológica. Após a autoclavagem, a solução foi testada quanto à sua composição eletrólítica e segurança microbiológica. Dez cães sadios adultos foram distribuídos em dois grupos que receberam volume correspondente à 5 (4,2 mL/kg/h) ou 10% (8,4 mL/kg/h) de peso corporal, todos os animais receberam as duas soluções com um intervalo de sete dias entre as administrações, por 12 horas continuamente. Procedeu-se com a realização do exame físico nos momentos 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 e 12 horas após o início do tratamento. As amostras de sangue foram colhidas antes do início da infusão (hora 0), seis e 12 horas após. Determinaram-se os valores de pH, pCO₂, HCO₃⁻, BE_{ecf}, lactato, Na⁺, K⁺, Cl⁻, AG, SID, Atot, PT, albumina e fosfato. Os dados foram submetidos à análise de variâncias de medidas repetidas bifatorial e multifatorial. A infusão das soluções provocou diferenças no BE_{ecf} e na concentração de lactato plasmático. Os parâmetros físicos só se alteraram em alguns momentos dos tratamentos entretanto mantiveram-se dentro dos intervalos fisiológicos. Em cães sadios, a solução L84 foi considerada segura, pois não acarretou efeitos colaterais e embora a alcalinização não tenha ocorrido, os efeitos sobre os equilíbrios hidroeletrólíticos e ácido-base equipararam-se aos do Ringer com lactato.

Palavras-chave: Acidose metabólica. Desidratação. Equilíbrio ácido-base. Solução alcalinizante. Terapia com fluidos.

HASUDA, Amanda Lopes. **Effects of an intravenous polyionic solution containing 84 mEq/L of lactate in healthy dogs.** 2019. 59p. Dissertation (Master's Degree in Animal Science) - Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2019.

ABSTRACT

Intravenous hydration is an essential therapeutic approach in the resolution of water, electrolytic and acid-base disorders and the solution most used is the lactated Ringer. It has been proven that lactated Ringer's solution does not have enough alkalizing potential to reverse the metabolic acidosis induced in sheep. However a new developed solution with higher concentration of lactate was successful in the correction of induced acidosis in sheep, goats, calves and horses. The aim of this study was to compare the effects of L84 and lactated Ringer's solution on hydric, electrolyte and acid-base balances in healthy dogs. The L84 was prepared and autoclaved to avoid microbiological contamination. After autoclaving, the solution was tested its electrolyte composition and microbiological safety. Ten healthy adult dogs were distributed into two groups that received a volume corresponding to 5 (4.2 mL/kg/h) or 10% (8.4 mL/kg/h) of body weight, all animals received intravenously the two solutions with a seven-day interval between administrations for 12 hours continuously. Physical examination was performed at moments 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 and 12 hours after the start of treatment. Blood samples were collected before the start of infusion (hour 0), six and 12 hours after. The pH, pCO₂, HCO₃⁻, BE ecf, lactate, Na⁺, K⁺, Cl⁻, AG, SID, Atot, total proteins, albumin and phosphate values were determined. Data were submitted to multivariate and two-way repeated measures ANOVA. The solutions infusions caused differences in BEecf and plasma lactate concentration. The physical parameters only changed in some moments of the treatments, however, they remained within the physiological intervals. In healthy dogs, the L84 solution was considered safe because it did not cause side effects and although the alkalization did not occur, the effects on the hydroelectrolytic and acid-base balances were similar to those of the lactated Ringer's solution.

Key words: Metabolic acidosis. Dehydration. Acid-base balance. Alkalizing solution. Fluid therapy.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Composição eletrolítica de diferentes tipos de soluções utilizadas para infusão intravenosa.....	23
Tabela 2	Condições experimentais em que a solução L84 foi estudada e o efeito alcalinizante observado.....	26
Artigo:	Efeitos da solução poli-iônica intravenosa contendo 84 mEq/L de lactato em cães saudáveis	
Tabela 1	Intervalo de referência do sangue venoso, média e desvio-padrão das variáveis sanguíneas e plasmáticas analisadas por meio de gasometria e bioquímica nos 10 animais saudáveis na fase pré-experimental.....	38
Tabela 2	Valores médios das variáveis sanguíneas e plasmáticas (média±sd) em cães saudáveis que receberam por via intravenosa volume correspondente à 5% de peso corporal das soluções L84 e SRL nos momentos 0, 6 e 12 horas.....	42
Tabela 3	Valores médios das variáveis sanguíneas e plasmáticas (média±sd) em cães saudáveis que receberam por via intravenosa volume correspondente à 5% de peso corporal das soluções L84 e SRL nos momentos 0, 6 e 12 horas.....	44
Tabela 4	Excreção fracionada de lactato na urina (média±sd) de cães saudáveis que receberam por via intravenosa as soluções L84 e RL nos momentos 0, 6 e 12 horas nos volumes correspondentes à 5 e 10 % de peso corporal.....	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AG	"anion gap" – hiato aniônico
Atot	concentração total de ácidos fracos não-voláteis
BE	"base excess" - excesso de bases
BEecf	"BE extracellular fluid" - excesso de bases no fluido extracelular
Cl-	cloretos
CO ₂	dióxido de carbono
DIF	diferença de íons fortes ou "strong ion difference" (SID)
H+	íons hidrogênio
Hb	hemoglobina
HCO ₃ ⁻	bicarbonato
H ₂ CO ₃	ácido carbônico
K+	potássio
Na+	sódio
O ₂	oxigênio
pCO ₂	pressão parcial de dióxido de carbono
pK ₁ '	logaritmo negativo da constante de dissociação do CO ₂
SRL	solução de Ringer com lactato
SSI	solução salina isotônica (NaCl 0,09%)

SUMÁRIO

1	Introdução	12
2	Referencial teórico	15
2.1	Equilíbrio ácido-base.....	15
2.1.1	Abordagem tradicional.....	16
2.1.2	Abordagem quantitativa - modelo de íons fortes.....	19
2.2	Terapia com fluidos.....	21
	Referências	28
3	Hipóteses	33
4	Objetivos	34
4.1	Objetivo geral.....	34
4.2	Objetivos específicos.....	34
5	Artigo - Efeitos da solução poli-iônica intravenosa contendo 84 meq/l de lactato em cães saudáveis	35
6	Considerações finais	50
7	Conclusão	51
	Apêndices	52
	Anexos	57
Anexo 1 -	aprovação do projeto de pesquisa nº 21447.2015.64 vinculado à dissertação emitido pela comissão de ética no uso de animais (ceua/uel).....	58
Anexo 2 -	aprovação de adendo do projeto de pesquisa nº 21447.2015.64 vinculado à dissertação emitido pela comissão de ética no uso de animais (ceua/uel).....	59

1 INTRODUÇÃO

A administração de fluidos é um dos procedimentos terapêuticos mais utilizados na rotina clínica, sendo essencial nos casos de reposição de volume, correção de distúrbios eletrolíticos e/ou ácido-base. As vias de acesso mais comuns em pequenos animais são: intravenosa, subcutânea, oral, intraóssea e intraperitoneal, sendo as duas primeiras opções as mais comuns (MAZZAFERRO, 2008; BYERS, 2017).

As principais vias fisiológicas de eliminação de fluidos nos animais são: a produção urinária e de fezes normais, vias respiratórias e pelo suor, embora esse último não tenha importância em cães e gatos. Manifestações clínicas que podem levar ao estado de desidratação e causar desequilíbrios eletrolíticos e ácido-base e que são consideradas como perdas hídricas adicionais são o aumento inapropriado da produção urinária em doenças renais, vômitos, diarreia, acúmulo de líquidos cavitários e queimaduras (LANGSTON, 2008).

A insuficiência renal é uma das principais causas de distúrbios hidroeletrólíticos e ácido-base, bem como a diarreia e o vômito, que são sinais clínicos comuns a várias doenças na rotina clínica de pequenos animais, capazes de gerar tais desequilíbrios que podem se agravar com a permanência dos sinais (LANGSTON, 2008; BROWN; OTTO, 2008; DE MORAIS et al., 2008; TELLO; PEREZ-FREYTES, 2017). Dessa forma, o exame hemogasométrico é importante na avaliação dos desequilíbrios de pacientes com tais sinais clínicos.

Distúrbios eletrolíticos são comuns em várias doenças e apesar dos valores mensurados muitas vezes estarem dentro do intervalo fisiológico, a proporção entre eles pode não estar correta, o que já deve ser considerado um desequilíbrio eletrolítico. O distúrbio entre sódio, potássio e cloretos perturba a eletroneutralidade plasmática, em que a soma de cátions deve ser igual à soma de ânions, e o organismo do animal deve portanto, alterar seu estado eletrolítico representado pela diferença de íons fortes (DIF) de maneira a manter a eletroneutralidade, afetando diretamente o equilíbrio ácido-base (CONSTABLE, 2000; RING; KELLUM, 2016).

A acidose metabólica é o desequilíbrio ácido-base mais comumente encontrado porque número maior de enfermidades em pequenos animais pode causar esse tipo de distúrbio, como nos casos de doenças metabólicas, renais ou gastrointestinais (DE MORAIS et al., 2008; HOPPER; EPSTEIN, 2012; HOPPER et al., 2014a;). Há portanto,

grande interesse científico e comercial em desenvolver soluções eletrolíticas capazes de promover a alcalinização, devido à maior ocorrência desse distúrbio (HOPPER; EPSTEIN, 2012).

Conforme o quadro de desidratação se agrava, a perfusão e oxigenação tecidual fica comprometida e desenvolve-se metabolismo celular anaeróbico que, por consequência agrava o quadro de acidose metabólica por aumento na produção de lactato. Em casos graves, pode ocorrer o choque hipovolêmico, causando a morte (NAPPERT et al., 2002; BROWN; OTTO, 2008; TREFZ et al., 2012; MÜLLER et al., 2012).

Somente a partir do valor conhecido do excesso de bases (BE) é possível calcular, precisamente, a quantidade de bicarbonato (HCO_3^-) necessária para a correção da acidose, com infusão da solução isotônica de bicarbonato de sódio 1,3%, que neutraliza imediatamente os íons H^+ em excesso. Quando não se sabe o valor de BE, os clínicos optam por soluções alcalinizantes, como por exemplo o Ringer com lactato, que não tem impactos tão grandes no equilíbrio ácido-base e evitam que alcalose metabólica iatrogênica ocorra (BERCHTOLD, 2009).

Apesar da solução de Ringer com lactato ser a opção mais utilizada nesses casos, vários estudos já demonstraram que o potencial alcalinizante reduzido em ovelhas, equinos e bezerros (COSENZA et al., 2013). Uma nova solução (L84), desenvolvida por pesquisadores com composição eletrolítica semelhante ao Ringer com lactato, mas com o triplo da concentração de lactato (84 mEq/L) e menor teor de cloretos (53 mEq/L), demonstrou potencial alcalinizante igual ou superior à solução contendo bicarbonato de sódio com a mesma concentração em ovelhas (FLAIBAN, 2010), bezerros (JUNQUEIRA, 2012), cabras (PEREIRA, 2016) sadios e acidóticos, e em equinos acidóticos (ROMÃO et al., 2017).

Nesses trabalhos o volume de solução L84 infundido foi equivalente à 10% do peso corporal, mas com a velocidade de infusão variando de 20 a 33 mL/kg/h. Já em equinos saudáveis foram testadas duas velocidades de infusão, mas com administração de mesmo volume corporal da solução concentrada de lactato, com a velocidade rápida (16,66 mL/kg/h) determinando alcalose iatrogênica de grande magnitude, enquanto que na velocidade lenta (8,33 mL/kg/h) o organismo dos animais conseguiu metabolizar e excretar rapidamente o excesso de lactato administrado (PINTO et al., 2018).

Constatou-se então que a solução concentrada de lactato de sódio possui potencial alcalinizante e pode ser considerada segura nessas espécies, quando utilizada em animais que não possuem comprometimento da função renal. O objetivo do presente estudo é de conhecer mais sobre o potencial alcalinizante e segurança da solução L84 na espécie canina ao avaliar os efeitos hidroeletrólíticos e ácido-base das soluções de Ringer com lactato e da solução concentrada com 84 mEq/L de lactato de sódio administradas por via intravenosa em cães saudáveis.

Há grande importância em se conhecer mais sobre o uso de soluções alcalinizantes em animais de companhia, principalmente devido ao fato dessas espécies apresentarem um maior número de doenças que causam acidose metabólica (HOPPER et al., 2014a). O presente estudo será o primeiro a testar uma nova solução alcalinizante em cães e os resultados encontrados podem trazer uma grande contribuição e relevância no estudo de terapia com fluidos em cães.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 EQUILÍBRIO ÁCIDO-BASE

O equilíbrio ácido-base compreende o controle homeostático do pH do líquido extracelular dentro de intervalos fisiológicos de normalidade, por meio da manutenção de íons hidrogênio (H^+) no líquido extracelular, equilibrando os valores de ácidos e bases no organismo (DIBARTOLA, 2012).

A manutenção do pH dentro do intervalo fisiológico permite o funcionamento adequado de enzimas e outros mecanismos celulares, favorecendo o equilíbrio dos eletrólitos e das reações químicas. Se a manutenção do pH for comprometida, os tampões corporais são os primeiros a manter a conservação do pH em valores normais, evitando mudanças drásticas. Para que o pH seja corrigido, são necessárias adaptações na ventilação ou na excreção e conservação renal de íons H^+ e bicarbonato (HCO_3^-), dependendo da causa do desequilíbrio (DIBARTOLA, 2012; CARELLA; DE MORAIS, 2017).

Foram propostas duas abordagens para explicar o equilíbrio ácido-base e, apesar de críticas por parte de alguns pesquisadores, ambas se complementam. A abordagem tradicional foi proposta por Henderson-Hasselbach em 1916, e a quantitativa foi apresentada por Stewart em 1983 e posteriormente simplificada por Constable em 1997 (CONSTABLE, 2000).

Na abordagem tradicional, afirma-se que o pH varia apenas em função das concentrações de bicarbonato (componente metabólico) e da pressão parcial de dióxido de carbono (componente respiratório), enquanto na abordagem quantitativa é sugerido que o bicarbonato varia secundariamente à concentração dos outros eletrólitos, com os cloretos sendo os mais importantes, ácidos orgânicos e proteínas, que compõe a parte metabólica que reflete-se no equilíbrio ácido-base (CONSTABLE, 2014; TORRENTE et al., 2014; GOMEZ; KELLUM, 2015).

2.1.1 ABORDAGEM TRADICIONAL

EQUAÇÃO DE HENDERSON-HASSELBALCH

A abordagem tradicional tem como base a equação de Henderson-Hasselbalch em que o pH de uma solução é determinado pela interação entre a concentração de uma base conjugada, o bicarbonato (HCO_3^-), a concentração de um ácido que não se dissocie totalmente no plasma, o ácido carbônico (H_2CO_3) que está na forma de pressão parcial de dióxido de carbono (pCO_2), e pelo logaritmo negativo da constante de dissociação (pK_1') (CONSTABLE, 1999, 2000, 2014; KURTZ et al., 2008; AKBARI et al., 2009).

O pH é obtido pela razão entre essas variáveis, sendo que a pCO_2 é considerada o componente respiratório e o HCO_3^- o componente metabólico. Assim os desequilíbrios ácido-base primários são classificados em: acidose metabólica (diminuição do HCO_3^-), alcalose metabólica (aumento do HCO_3^-), acidose respiratória (aumento da pCO_2) e alcalose respiratória (diminuição da pCO_2). Em animais saudáveis as alterações são compensadas pelo mecanismo oposto, também chamado de compensatório ou secundário (CONSTABLE, 2014; CARELLA; DE MORAIS, 2017).

O H_2CO_3 provém da hidratação do gás carbônico inspirado, por isso sua concentração é diretamente proporcional à concentração de pCO_2 representado pela equação: $\text{pCO}_2 \leftrightarrow \text{CO}_2(\text{aq}) + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 + \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$, em que $\text{CO}_2(\text{aq})$ é o dióxido de carbono dissolvido (CONSTABLE, 2000).

Para cada molécula de H_2CO_3 , há aproximadamente, 340 moléculas de CO_2 dissolvidas no plasma, tornando o ácido carbônico insignificante. Sendo assim, quando se substitui o ácido carbônico pela pressão parcial de CO_2 dissolvido no plasma a equação de Henderson-Hasselbalch fica a seguinte: $\text{pH} = \text{pK}_1' + \log [\text{HCO}_3^-] / (S \times (\text{pCO}_2))$. Em que S significa o coeficiente de solubilidade de CO_2 , que equivale a 0,0301 mmol/L/mm no plasma arterial a 37°C (CONSTABLE, 2000; AKBARI et al., 2009; DIBARTOLA, 2012).

De acordo com essa equação, a variação do pH é dependente apenas do par de tampões pCO_2 e HCO_3^- , porque eles possuem capacidade de corrigir o pH, não sendo necessária a avaliação dos outros tampões do organismo (GOMEZ; KELLUM, 2015).

EXCESSO DE BASES

Como o HCO_3^- não é mensurado, e sim calculado a partir dos valores de pCO_2 e pH, Constable (2000) afirma que ele não pode ser considerado um componente não respiratório do equilíbrio ácido-base, pois não fornece informações adicionais quanto à causa do distúrbio. Em razão disso desenvolveu-se o conceito de excesso de bases (BE) que é dado pela equação de Van Slyke: $\text{BE} = (\text{HCO}_3^- - 24,4 + [2,3 \times \text{Hb} + 7,7]) \times (1 - 0,023 \times \text{Hb})$. Em que Hb é a concentração de hemoglobina sanguínea (GOMEZ; KELLUM, 2015). O BE representa a quantidade de ácido ou base necessárias para restaurar o pH a 7,4 em amostras de sangue com pCO_2 equivalente à 40 mmHg e temperatura de 37°C (CONSTABLE, 2000; KURTZ et al., 2008).

No entanto, comprovou-se que o BE só permanece estável em condições *in vitro* em que as alterações na pCO_2 não eram identificadas no sangue total, apenas no plasma. A justificativa encontrada foi que a pCO_2 é equilibrada não somente no compartimento plasmático, mas também nos compartimentos eritrocitário e intersticial (GOMEZ; KELLUM, 2015).

Por isso foi preciso criar um novo modelo que incluía alterações desses compartimentos, chamado excesso de bases no fluido extracelular (BE_{ecf}), que é capaz de indicar a direção e a gravidade do desequilíbrio ácido-base, porém não esclarece o mecanismo fisiopatológico da formação do distúrbio (CONSTABLE, 2014). Ainda de acordo com Kellum et al, (1997) o BE_{ecf} equivale à quantidade de ácidos ou bases fortes necessários para restaurar a diferença de íons fortes aos valores fisiológicos.

"ANION GAP"

A soma dos cátions geralmente excede a soma dos ânions e a essa diferença dá-se o nome de hiato aniônico ou *anion gap* (AG). Ele muda conforme a espécie e idade e é calculado por meio da fórmula: $\text{AG} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) = (\text{CNM}) - (\text{ANM})$. Em que ANM representa os ânions não mensurados e CNM representa os cátions não mensurados. Em cães considera-se valores fisiológicos entre 12 - 24 mEq/L e em gatos varia entre 13 - 27 mEq/L (ARTERO, 2017).

A concentração dos cátions não varia muito, uma vez que grandes mudanças são incompatíveis com a vida. Portanto, o que se altera são os valores dos ânions não mensurados como lactato, cetoácidos, sulfatos, fosfatos e outros ânions fortes. Eles correspondem a aproximadamente um terço da composição do AG, sendo que dois terços são formados pela rede de cargas negativas das proteínas plasmáticas, principalmente albumina (CONSTABLE, 2000, 2014).

O AG auxilia no diagnóstico da acidose metabólica, pois quando seu valor permanece normal a acidose é hiperclorêmica e quando está aumentado a acidose é normoclorêmica, indicando aumento dos ânions não mensurados. No entanto, se as concentrações de albumina ou fosfato estiverem alteradas pode haver dificuldades para interpretar as variações do AG. Hipoalbuminemia e hiperfosfatemia podem interferir no diagnóstico de aumento de ânions não mensurados. A baixa concentração de albumina pode levar o clínico a subestimar o valor de AG, enquanto o aumento na concentração de fosfato pode superestimar o valor de AG (ARTERO, 2017).

Apesar de ser mais comumente utilizada, a equação de Henderson-Hasselbach não considera a concentração de íons fortes e de proteínas na manutenção do equilíbrio ácido-base. O BE e BE_{ef} também não levam em consideração alterações na concentração de proteínas plasmáticas, assumindo que estão dentro dos valores fisiológicos, o que nem sempre acontece nos animais em estado crítico. Trabalhos realizados por Hopper et al. (2014a; 2014b) comprovaram que a abordagem tradicional identificou menos alterações do que a abordagem quantitativa em animais que necessitaram atendimento emergencial.

A maior vantagem dessa abordagem é a facilidade na realização e interpretação do exame, mas deve ser utilizada com cautela se houver alterações na concentração de proteínas. Porém, ela pode apresentar dificuldades para identificar distúrbios metabólicos coexistentes, pois os valores de HCO_3^- e BE podem estar dentro do valor de normalidade (NAVARRO et al., 2005; HOPPER et al., 2014a; 2014b; TORRENTE et al., 2014).

2.1.2 ABORDAGEM QUANTITATIVA - MODELO DE ÍONS FORTES

A abordagem quantitativa ou modelo de íons fortes, foi formulada em 1983 por Stewart e simplificada por Constable em 1997. Ela tem como base três conceitos: lei da eletroneutralidade, equilíbrio de dissociação de ácidos fracos e lei da conservação das massas.

A partir deles criou-se um polinômio de quarto grau, o qual determina que a concentração de íons H^+ é definida pela pCO_2 , diferença de íons fortes (SID) e concentração de ácidos fracos não voláteis (A_{tot}), considerados variáveis independentes (CONSTABLE, 2014; GOMEZ; KELLUM, 2015). Enquanto o pH e HCO_3^- são variáveis dependentes que se alteram de maneira secundária às variáveis independentes (KURTZ et al., 2008; CONSTABLE, 2014; GOMEZ; KELLUM, 2015).

A lei da eletroneutralidade propõe que a soma de todos os cátions deve ser equivalente à soma de todos os ânions em soluções aquosas. Já a lei da conservação das massas define que uma substância não sofre alteração na sua concentração total, a menos que seja adicionada, removida, gerada ou destruída (CONSTABLE, 1999, 2000).

DIFERENÇA DE ÍONS FORTES - "STRONG ION DIFFERENCE"

Os íons encontrados no plasma podem ser classificados em íons fortes ou não tampão e íons fracos ou tampão. Íons fortes como sódio (Na^+), potássio (K^+), cloreto (Cl^-) e lactato, estão completamente dissociados no pH fisiológico e por isso não possuem qualquer ação de tampão. No entanto, por apresentarem um efeito elétrico, a soma de cátions dissociados não equivale à soma de ânions (CONSTABLE, 2000).

Essa diferença foi nomeada por Stewart como *Strong ion difference* (SID), ou diferença de íons fortes e propôs que esse parâmetro determinava a concentração de íons H^+ e por consequência, a concentração de HCO_3^- e o pH (KURTZ et al., 2008).

O modelo de íons fortes caracteriza seis distúrbios ácido-base primários: acidose respiratória, alcalose respiratória, acidose por íons fortes, alcalose por íons fortes, acidose por íons tampão e alcalose por íons tampão (CONSTABLE, 2014). Aumentos na SID por perda de cloretos ou aumento de sódio induzem alcalose metabólica, e diminuição da SID

por perda de sódio ou retenção de cloretos e outros ânions não mensurados, induzem acidose metabólica (DE MORAIS et al., 2008).

Alterações na SID são equivalentes às alterações no BE, desde que as concentrações de proteínas e de fosfatos estejam dentro dos valores fisiológicos. Com isso, muitos clínicos que se valem do BE para identificação de um distúrbio, acabam utilizando a abordagem quantitativa de maneira inconsciente para avaliação do equilíbrio ácido-base (CONSTABLE, 2014).

ÁCIDOS FRACOS NÃO VOLÁTEIS

Os íons tampão tem origem nos ácidos fracos, representados pelas proteínas plasmáticas (albumina e globulinas) e fosfatos. Um ácido fraco [HA] se dissocia parcialmente em íons $[H^+]$ e $[A^-]$, e deve obedecer ao equilíbrio de dissociação de ácidos fracos com a equação: $K_a = ([H^+] \times [A^-]) / [HA]$. Em que K_a representa uma constante de dissociação. A soma de $[A^-]$ e $[HA]$ representa o A_{tot} e deve permanecer constante de acordo com a lei da conservação das massas (CONSTABLE, 2000).

Essa abordagem não tradicional tem sido rejeitada por alguns pesquisadores devido à maior complexidade em interpretar os resultados a fim de estabelecer o diagnóstico e por se basear em conceitos matemáticos, como a diferença de íons fortes, onde a chance de erros é maior dado que a utilização de equações está sujeita a erros de cálculos.

De acordo com Kurtz et al. (2008), alterações na SID não determinam uma concentração de H^+ específica, no entanto esse experimento é puramente mental, não tendo sido realizado na prática.

Já o estudo realizado por Ring e Kellum (2016) comprovou na prática que o modelo proposto por eles, que se baseia nos parâmetros da abordagem quantitativa, foi capaz de prever valores precisos de pH, demonstrando que a SID e o pH têm uma forte relação na fisiologia renal do equilíbrio ácido-base.

Alguns trabalhos também demonstraram a superioridade da abordagem quantitativa na identificação de distúrbios ácido-base em casos mais complexos (NAVARRO et al., 2005; HOPPER; HASKINS, 2008; HOPPER et al., 2014a; 2014b; TORRENTE et al.,

2014; RING; KELLUM, 2016). No entanto, mais estudos são necessários a fim de incentivar e estabelecer o uso dessa abordagem na rotina clínica.

O modelo de íons fortes também explica como alterações nas concentrações de proteínas influenciam o pH, enquanto a abordagem tradicional não é capaz de explicar o desequilíbrio presente em casos de hipoproteïnemias (CONSTABLE, 2014).

A abordagem quantitativa não substitui a tradicional, ela serve como complemento e auxílio na identificação da causa do desequilíbrio, sendo de extrema importância nos casos em que o HCO_3^- não se altera ou que sua variação não fornece informações suficientes para determinar o motivo do distúrbio, principalmente em pacientes críticos que possuem doenças mais complexas (HOPPER; HASKINS, 2008).

2.2 TERAPIA COM FLUIDOS

A terapia com fluidos é uma das medidas terapêuticas mais rotineiramente utilizadas, sendo essencial em casos de reposição de volume, correção de distúrbios eletrolíticos e/ou ácido-base e para nutrição parenteral (MAZZAFERRO, 2008).

Deve-se determinar se o animal está hipovolêmico ou desidratado para evitar a administração desnecessária de fluidos, além disso é fundamental conhecer a demanda fisiológica diária, estimar adequadamente o tipo de perdas e a quantidade. O estado de hidratação refere-se à quantidade de líquido intersticial presente, enquanto o estado volêmico reflete a perfusão tecidual. Três etapas estão envolvidas no processo de hidratação intravenosa: ressuscitação, reposição e manutenção. Existem vários tipos de soluções parenterais disponíveis para a terapia com fluidos intravenosa que são basicamente divididas em cristaloides ou coloides (LANGSTON, 2008; BYERS, 2017).

A hidratação deve ser instituída logo nos primeiros indícios de desidratação com soluções cristaloides isotônicas, que veiculam eletrólitos com osmolaridade próxima à plasmática. O volume de reposição é calculado conforme o grau de desidratação estimado, por meio do cálculo: Peso (kg) x % desidratação. O volume de manutenção (60 mL/kg/24h para cães) por sua vez, considera a taxa de rotatividade diária de água no organismo devendo ser administrado ao longo de 24 horas (BROWN; OTTO, 2008; MCDERMID, 2014; VARRIER; OSTERMANN, 2015; TELLO; PEREZ-FREYTES, 2017).

Coloides são soluções que contém substâncias de alto peso molecular que permanecem no espaço intravascular, evitando que a água saia para o espaço intersticial por aumento na pressão intravascular oncótica. Podem ser naturais ou sintéticos, sendo que a albumina é o único tipo natural existente. Os coloides sintéticos devem ser utilizados com precaução, pois podem causar coagulopatias (PACHTINGER; DROBATZ, 2008; VARRIER; OSTERMANN, 2015).

Cristalóides são soluções que contém água, maior variedade de eletrólitos e glicose em alguns casos. Os cristalóides mais comuns são as soluções Salina Isotônica (SSI), Salina Hipertônica (SSH), Glicofisiológica (GF), Ringer simples (RS) e Ringer com lactato (SRL). Essas soluções podem provocar efeitos no equilíbrio ácido-base de acordo com a sua osmolaridade em relação ao sangue ou ao líquido extracelular (290-310mOsm/L) e são classificadas em hiposmolares, isosmolares ou hiperosmolares. Também podem ser classificadas em soluções hipotônicas, isotônicas e hipertônicas, dependendo de sua composição. A classificação pode variar ainda em soluções acidificantes ou alcalinizantes (MATHEWS, 1998; BYERS, 2017).

As soluções cristaloides mais comumente utilizadas para reposição volêmica e disponíveis comercialmente no Brasil são a SSI e a SRL (LOBO et al., 2006). A SSI possui concentração de 0,9% de cloreto de sódio (NaCl), por isso, não se assemelha à proporção destes eletrólitos no plasma. Apresenta ação acidificante quando se aplica o conceito de diferença de íons fortes às soluções, pois seu valor de SID é igual a zero (BERCHTOLD, 2009; VARRIER; OSTERMANN, 2015).

A SRL é o fluido utilizado por via parenteral com maior frequência, tanto na medicina humana como na veterinária para a correção dos desequilíbrios hídricos, eletrolíticos e da acidose metabólica. No Brasil, é a única opção encontrada comercialmente com um teórico potencial alcalinizante, pois o lactato de sódio, que faz parte de sua composição, é metabolizado em bicarbonato (MATHEWS, 1998; BROWN; OTTO, 2008; PACHTINGER; DROBATZ, 2008).

Ela é ligeiramente hiposmolar (275 mOsm/L), mas quando comparada com outras soluções a SRL possui maior variedade de eletrólitos, contendo: sódio (130 mEq/L), cloreto (109 mEq/L), potássio (4 mEq/L) e cálcio (3 mEq/L) (Tabela 1). A SID efetiva dessa solução é próxima à SID plasmática e portanto não apresenta capacidade de alcalinização eficiente (BROWN; OTTO, 2008; COSENZA et al., 2013, 2015; JUNQUEIRA et al., 2015).

Tabela 1 - Composição eletrolítica de diferentes tipos de soluções utilizadas para infusão intravenosa na medicina veterinária, Brasil, 2019.

Solução	Na ⁺ (mEq/L)	K ⁺ (mEq/L)	Cl ⁻ (mEq/L)	Ca ⁺⁺ (mEq/L)	Lactato (mEq/L)	Glicose (g/L)	SID (mEq/L)	Osmolaridade
NaCl 0,9%	154	0	154	0	0	0	0	308
NaCl 7,5%	1.200	0	1.200	0	0	0	0	2.400
Ringer com lactato	130	4	109	3	28	0	28	275
Ringer simples	147,5	4	156	4,5	0	0	0	309
Glico fisiológica	154	0	154	0	0	50	0	560
L84*	130	4	53	3	84	0	84	275

* Não disponível comercialmente.

Fonte: adaptada de MATHEWS (1998).

Devem-se conhecer quais as alterações hidroeletrólíticas e ácido-base em cada paciente para proceder com a escolha da solução adequada. Pode-se associar o uso de soluções cristaloides com coloides, pois enquanto os cristaloides corrigem déficits intra e extravasculares, os coloides promovem a reposição do volume intravascular (CONSTABLE, 2003; BROWN; OTTO, 2008; GHIGGI et al., 2013; BYERS, 2017; TELLO; PEREZ-FREYTES, 2017).

Distúrbios eletrolíticos são comuns em animais doentes e devem ser avaliados antes da administração da solução, pois hipernatremia e hipocalemia podem ocorrer com frequência quando não levados em consideração. Apesar do total de água corporal corresponder a aproximadamente 60% do peso corporal, apenas 8-10% dessa água está no espaço intravascular, se houver uma sobrecarga de volume o excesso de líquidos aumenta a pressão hidrostática e dilui a concentração de proteínas dentro dos vasos. Há risco de produzir edema intersticial, o que pode prejudicar a troca gasosa nos tecidos, especialmente nos pulmões (MAZZAFERRO, 2008).

Dentre os desequilíbrios ácido-base, a acidose metabólica é mais frequente do que a alcalose, porque um número maior de doenças pode causar esse tipo alteração, como por exemplo nos casos de doenças renais ou gastrointestinais, cetoacidose diabética e hipoadrenocorticism (DE MORAIS et al., 2008; DUARTE et al., 2012; HOPPER; EPSTEIN, 2012; HOPPER et al., 2014a; TELLO; PEREZ-FREYTES, 2017). Por isso há grande interesse científico e comercial em desenvolver fluidos capazes de promover a

alcalinização, devido à maior ocorrência desse distúrbio (HOPPER; EPSTEIN, 2012). A correção da alcalose é mais simples de se alcançar, sendo possível obter sucesso na restauração do equilíbrio ácido-base por meio do uso da SSI ou de Ringer Simples (BERCHTOLD, 2009).

Na diarreia, a acidose metabólica é causada inicialmente pela maior perda de íons Na^+ do que Cl^- com conseqüente diminuição na SID (NAVARRO et al., 2005). Simultaneamente, o HCO_3^- presente na secreção do suco pancreático no duodeno não é reabsorvido no intestino e é perdido junto com o Na^+ nas fezes (BROWN; OTTO, 2008; AKBARI et al., 2009). A eliminação contínua de água e eletrólitos juntamente com as fezes gera desequilíbrios hídrico (hemoconcentração), eletrolíticos (hiponatremia e hipocalemia) e ácido-base (acidose metabólica) que se intensificam gradativamente (BOAG et al., 2005; BURCHELL et al., 2014; TELLO; PEREZ-FREYTES, 2017).

A causa mais comum de alcalose metabólica é a perda de fluidos ricos em cloretos como o vômito, em que há elevada concentração de ácido clorídrico (HCl). Administração de diuréticos e de alcalóides são outras causas que também podem provocar alcalose metabólica. A eliminação de HCl pelo vômito resulta em maior absorção de HCO_3^- no intestino, de forma compensatória à perda de Cl^- no vômito (BROWN; OTTO, 2008; HOPPER; EPSTEIN, 2012).

A correção do desequilíbrio ácido-base requer a quantificação do déficit de bases e a magnitude da acidose metabólica é variável, não acompanhando necessariamente a gravidade do desequilíbrio hídrico (DE MORAIS et al., 2008). A avaliação correta do grau de acidose só é obtida com a identificação de algumas variáveis, que podem ser mensuradas ou calculadas, tais como: pH, pressão parcial de dióxido de carbono (pCO_2), concentração de HCO_3^- plasmático e excesso de bases (BE); e, para tanto, o exame hemogasométrico é necessário (HOPPER; EPSTEIN, 2012).

A SRL geralmente é fluido escolhido quando o clínico não tem acesso ao exame de gasometria, porque possui composição similar ao plasma, não causando grandes impactos no equilíbrio ácido-base e considera-se que ela é alcalinizante, porque o lactato presente na solução é metabolizado em bicarbonato conforme demonstrado na equação: $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COO}^- + 3\text{O}_2 \leftrightarrow 2\text{CO}_2 + 2\text{H}_2\text{O} + \text{HCO}_3^-$ (CONSTABLE, 2003). Porém, estudos demonstraram que a SRL não possui potencial alcalinizante em equinos, bezerros e ovelhas sadios (COSENZA et al., 2013) e foi incapaz de reverter a acidose metabólica induzida em bezerros (NAKAGAWA et al., 2009; JUNQUEIRA, 2012), garrotes (MENDES-NETTO,

2000) e ovelhas (COSENZA et al., 2015). Mais estudos em cães avaliando o potencial alcalinizante da SRL são fundamentais para que o clínico escolha o melhor tipo de fluido para recuperação dos pacientes (RIBEIRO FILHO et al., 2008; GHIGGI et al., 2013).

Uma alternativa à SRL é a solução isotônica de bicarbonato de sódio, que é amplamente utilizada na correção da acidose metabólica em animais, porém ainda há carência de evidências quanto aos benefícios do uso dessa solução. A administração de HCO_3^- em humanos comprovadamente induz acidose intracelular, por maior produção de CO_2 que é difundido nas células e não deve ser utilizada em situações de acidose respiratória (VARRIER; OSTERMANN, 2015; HOPPER, 2017).

O uso da solução de bicarbonato de sódio 1,3% também pode causar uma sobrecarga de volume em pacientes que não necessitam de reposição hídrica, pois a quantidade volume a ser infundido para reposição necessária de HCO_3^- pode ser prejudicial nesses casos. Em humanos com cetoacidose diabética, o uso de soluções com bicarbonato não é recomendado, uma vez que o HCO_3^- também estimula a produção de corpos cetônicos, piorando o grau de acidose e atrasando a recuperação dos pacientes. Já na lesão renal aguda a reposição de bicarbonato pode ser promissora. No entanto faltam estudos para avaliar seus benefícios (HOPPER, 2017).

Em doenças em que há perda de HCO_3^- e em pacientes com hipercalemia grave o uso dessa solução é favorável, porém em situações de hipocalemia o emprego de soluções com bicarbonato de sódio é desaconselhável (VARRIER; OSTERMANN, 2015). Em todo caso, estudos também devem ser realizados em animais para analisar os resultados das soluções com bicarbonato de sódio em doenças em que não há perda de HCO_3^- .

Uma solução poli-iônica contendo 84 (mEq/L) de lactato foi desenvolvida como solução alternativa com potencial alcalinizante em bezerros e foi denominada L84. Ela possui a mesma osmolaridade e variedade de eletrólitos que a SRL, mas com o triplo de lactato e menor teor de cloretos (JUNQUEIRA et al., 2015).

O efeito alcalinizante da L84 já foi comprovado em ovelhas (FLAIBAN, 2010), bezerros (JUNQUEIRA et al., 2015), cabras (PEREIRA, 2016) e equinos (ROMÃO et al., 2017; PINTO et al., 2018), quando administrada por via intravenosa em volume correspondente à 10% de peso corporal, mas com velocidades de infusão diferentes entre os trabalhos (Tabela 2).

Tabela 2 - Condições experimentais em que a solução L84 foi estudada e o efeito alcalinizante observado.

Animal e condição	Volume infundido (%PC)	Tempo de infusão	Velocidade de infusão (mL/kg/h)	Incremento médio no BE (mmol/L)	Referência
Ovelha acidótica	10	4h	25	10,15	Flaiban (2010)
Ovelha sadia	10	4h	25	9,80	Flaiban (2010)
Bezerro acidótico	10	5h	20	15,42	Junqueira (2012)
Bezerro sadio	10	5h	20	10,00	Junqueira et al. (2015)
Cabra acidótica	10	4h	25	15,27	Pereira (2016)
Cabra sadia	10	3h	33	12,53	Pereira (2016)
Equino acidótico	10	5h	20	16,98	Romão et al. (2017)
Equino sadio	10	6h	16,66	10,6	Pinto et al. (2018)
Equino sadio	10	12h	8,33	6,88	Pinto et al. (2018)

Nas ovelhas sadias, foram testadas seis soluções, contendo 28 (SRL), 56 (L56) e 84 (L84) mEq/L de lactato ou 28 (B28), 56 (B56) e 84 (B84) mEq/L de bicarbonato de sódio. Enquanto que nas ovelhas com acidose láctica ruminal aguda induzida, foram testadas apenas as soluções L84 e B84. Os resultados demonstraram que a alcalinização foi semelhante entre as soluções com as quantidades de bicarbonato e lactato equivalentes e que a intensidade do efeito alcalinizante foi proporcional à concentração de lactato presente na solução (FLAIBAN, 2010).

Em bezerros sadios e acidóticos, foram testadas as mesmas soluções de ovelhas sadias e acidóticas, respectivamente. Apesar da menor velocidade de infusão utilizada em bezerros, os resultados foram semelhantes aos de ovelhas, com alcalinização tão eficaz quanto a solução contendo bicarbonato (JUNQUEIRA, 2012; JUNQUEIRA et al., 2015).

Já em cabras sadias, foram testadas quatro soluções, contendo 28 (SRL) e 84 (L84) mEq/L de lactato ou 28 (B28) e 84 (B84) mEq/L de bicarbonato de sódio. Nas cabras com acidose láctica ruminal aguda induzida, foram testadas apenas as soluções L84 e B84. Os autores observaram que a alcalinização provocada pela L84 foi equivalente à alcalinização promovida pela solução B84 (PEREIRA, 2016).

Estudos com equinos com acidose hiperclorêmica induzida tratados com a solução L84 demonstraram que essa solução foi capaz de corrigir a acidose metabólica de maneira eficaz (ROMÃO et al., 2017). Nos equinos sadios foram comparadas diferentes velocidades de infusão da L84 e os resultados observados foram que na velocidade rápida

(16,66 mL/kg/h) o incremento no BE foi significativamente maior do que na velocidade lenta (8,33 mL/kg/h), o que significa que a velocidade de infusão determinou a intensidade do efeito alcalinizante nessa espécie (PINTO et al., 2018).

Ainda não existem trabalhos avaliando os efeitos da L84 em animais de companhia, portanto mais estudos são necessários a fim de descobrir se a resposta em cães e gatos é a mesma apresentada por grandes animais. Uma vez que as espécies já estudadas tendem a ser mais alcalinas do que cães e gatos, pode ser que o efeito alcalinizante da L84 atue de maneira diferente em animais de companhia.

REFERÊNCIAS

- AKBARI, A.; BELLOMO, R.; BURDETT, E.; et al. **Stewart's Textbook of Acid-Base**. 2nd ed. Amsterdam: AcidBase.org, 2009.
- ARTERO, C. T. A Quick Reference on Anion Gap and Strong Ion Gap. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 47, n. 2, p. 191–196, 2017.
- BERCHTOLD, J. Treatment of Calf Diarrhea: Intravenous Fluid Therapy. **Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice**, v. 25, n. 1, p. 73–99, 2009.
- BOAG, A. K.; COE, R. J.; MARTINEZ, T. A; HUGHES, D. Acid-Base and Electrolyte Abnormalities in Dogs with Gastrointestinal Foreign Bodies. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 19, n. 6, p. 816–821, 2005.
- BROWN, A. J.; OTTO, C. M. Fluid Therapy in Vomiting and Diarrhea. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 38, n. 3, p. 653–675, 2008.
- BURCHELL, R. K.; SCHOEMAN, J. P.; LEISEWITZ, A. L. The Central Role of Chloride in the Metabolic Acid–Base Changes in Canine Parvoviral Enteritis. **The Veterinary Journal**, v. 200, n. 1, p. 152–156, 2014.
- BYERS, C. G. Fluid Therapy. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 47, n. 2, p. 359–371, 2017.
- CARELLA, C. D. C.; MORAIS, H. A. DE. Compensation for Acid-Base Disorders. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 47, n. 2, p. 313–323, 2017.
- CONSTABLE, P. Fluid and Electrolyte Therapy in Ruminants. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 19, n. 3, p. 557–597, 2003.
- CONSTABLE, P. D. Clinical Assessment of Acid-Base Status. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 15, n. 3, p. 447–471, 1999.
- CONSTABLE, P. D. Clinical Assessment of Acid-Base Status: Comparison of the Henderson-Hasselbalch and Strong Ion Approaches. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 29, n. 4, p. 115–128, 2000.
- CONSTABLE, P. D. Acid-Base Assessment. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 30, n. 2, p. 295–316, 2014.
- CONSTABLE, P. D.; STÄMPFLI, H. R. Experimental Determination of Net Protein Charge and A(tot) and K(a) of Nonvolatile Buffers in Canine Plasma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 19, n. 4, p. 507–14, 2005.

- COSENZA, M.; PEREIRA, P. F. V.; FERNANDES, L. I.; et al. Efeito da Solução de Ringer com Lactato Sobre os Equilíbrios Hidroeletrólítico e Acidobase de Equinos, Ovelhas e Bezerros Sadios. **Ciência Rural, Santa Maria**, v. 43, n. 12, p. 2247–2253, 2013.
- COSENZA, M.; PEREIRA, P. F. V.; ROMÃO, F. T. N. M. A.; et al. Alkalinizing Effect of Lactated Ringer's Solution in Healthy and Acidotic Sheep | Efeito Alcalinizante da Solução de Ringer com Lactato em Ovelhas Sadias e Acidóticas. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 67, n. 3, p. 855–863, 2015.
- DE MORAIS, H. A.; BACH, J. F.; DIBARTOLA, S. P. Metabolic Acid-Base Disorders in the Critical Care Unit. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 38, n. 3, p. 559–574, 2008.
- DIBARTOLA, S. P.; DIBARTOLA, S. P. Chapter 9 – Introduction to Acid-Base Disorders. **Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice**. p.231–252, 2012.
- DUARTE, R.; SIMÕES, D. M. N.; KANAYAMA, K. K.; KOGIKA, M. M. Acid-base abnormalities in dogs with diabetic ketoacidosis : a prospective study of 60 cases. **Brazilian Journal Veterinary Research Animal Science**, v. 49, n. 4, p. 325–332, 2012.
- FLAIBAN, K. K. M. DA C. **Efeito Alcalinizante de Soluções Eletrolíticas Contendo Lactato de Sódio em Ovelhas Sadias e com Acidose Metabólica Induzida**, 2010. Universidade Estadual de Londrina.
- GHIGGI, E.; PADILHA, V. S.; MORAES, A. N. DE; et al. Reposição Volêmica com Hidroxietilamido ou Solução de Ringer Lactato em Cães com Gastroenterite Hemorrágica por Parvovírus. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 34, n. 4, p. 1783–1791, 2013.
- GOMEZ, H.; KELLUM, J. A. Understanding Acid Base Disorders. **Critical Care Clinics**, v. 31, n. 4, p. 849–860, 2015.
- HOPPER, K. Is Bicarbonate Therapy Useful? **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 47, n. 2, p. 343–349, 2017.
- HOPPER, K.; EPSTEIN, S. E. Incidence, Nature, and Etiology of Metabolic Acidosis in Dogs and Cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 26, n. 5, p. 1107–1114, 2012.
- HOPPER, K.; EPSTEIN, S. E.; KASS, P. H.; MELLEMA, M. S. Evaluation of Acid-Base Disorders in Dogs and Cats Presenting to an Emergency Room. Part 2: Comparison of Anion Gap, Strong Ion Gap, and Semiquantitative Analysis. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 24, n. 5, p. 502–508, 2014a.

- HOPPER, K.; EPSTEIN, S. E.; KASS, P. H.; MELLEMA, M. S. Evaluation of Acid-Base Disorders in Dogs and Cats Presenting to an Emergency Room. Part 1: Comparison of Three Methods of Acid-Base Analysis. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 24, n. 5, p. 493–501, 2014b.
- HOPPER, K.; HASKINS, S. C. A Case-Based Review of a Simplified Quantitative Approach to Acid-Base Analysis. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 18, n. 5, p. 467–476, 2008.
- JUNQUEIRA, J. R. C. **Efeito Alcalinizante de Soluções Eletrolíticas com Concentração Elevada de Lactato de Sódio Administradas em Bezerros Sadios e Diarréicos com Acidose Metabólica**, 2012. Universidade Estadual de Londrina.
- JUNQUEIRA, J. R. C.; BALARIN, M. R. S.; FLAIBAN, K. K. M. C.; BARBOSA, D. S.; LISBOA, J. A. N. Efeito Alcalinizante de Soluções Eletrolíticas Intravenosas com Concentrações Elevadas de Lactato de Sódio Infundidas em Bezerros Sadios. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 67, n. 1, p. 15–24, 2015.
- KURTZ, I.; KRAUT, J.; ORNEKIAN, V.; NGUYEN, M. K. Acid-base Analysis: a Critique of the Stewart and Bicarbonate-Centered Approaches. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 294, n. 5, p. F1009–F1031, 2008.
- LANGSTON, C. Managing Fluid and Electrolyte Disorders in Renal Failure. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 38, n. 3, p. 677–697, 2008.
- LOBO, S. M. A. et al. Consenso Brasileiro de Monitorização e Suporte Hemodinâmico - Parte V: Suporte Hemodinâmico. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 18, p. 161-176, 2006.
- MATHEWS, K. A. The Various Types of Parenteral Fluids and their Indications. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 28, n. 3, p. 483–513, 1998.
- MAZZAFERRO, E. M. Complications of Fluid Therapy. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 38, n. 3, p. 607–619, 2008.
- MENDES-NETTO, D. O.; ENRICO L. Evaluation of Sodium Bicarbonate or Lactated Ringer's Solution for the Treatment of Rumen Lactic Acidosis in Steers. **Veterinaria Notícias**, v. 6, n. 2, p. 31-39, 2000.
- MCDERMID, R. C. Controversies in Fluid Therapy: Type, Dose and Toxicity. **World Journal of Critical Care Medicine**, v. 3, n. 1, p. 24, 2014.

- MÜLLER, K. R.; GENTILE, A.; KLEE, W.; CONSTABLE, P. D. Importance of the Effective Strong Ion Difference of an Intravenous Solution in the Treatment of Diarrheic Calves with Naturally Acquired Acidemia and Strong Ion (Metabolic) Acidosis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 26, n. 3, p. 674–683, 2012.
- NAKAGAWA, M.; SUZUKI, K.; TAKAHASHI, F.; et al. Comparison of the Alkalizing Effects of Bicarbonate Precursors in Calves with Experimentally Induced Metabolic Acidosis. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 71, n. 6, p. 807–809, 2009.
- NAPPERT, G.; DUNPHY, E.; RUBEN, D.; MANN, F. A. Determination of Serum Organic Acids in Puppies with Naturally Acquired Parvoviral Enteritis. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 66, n. 1, p. 15–18, 2002.
- NAVARRO, M.; MONREAL, L.; SEGURA, D.; ARMENGOU, L.; AÑOR, S. A Comparison of Traditional and Quantitative Analysis of Acid-Base and Electrolyte Imbalances in Horses with Gastrointestinal Disorders. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 19, n. 6, p. 871–877, 2005.
- PACHTINGER, G. E.; DROBATZ, K. Assessment and Treatment of Hypovolemic States. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 38, n. 3, p. 629–643, 2008.
- PEREIRA, P. F. V. **Avaliação da Transfaunação e Correção da Acidose Metabólica no Tratamento da Acidose Láctica Ruminal em Pequenos Ruminantes**, 2016. Universidade Estadual de Londrina.
- PINTO, F. C.; BREGADIOLI, G. C.; CARVALHO, L. A.; et al. A Velocidade de Infusão da Solução Poli-Iônica Intravenosa Contendo 84mEq/L de Lactato Determina a Intensidade do Efeito Alcalinizante em Equinos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 70, n. 1, p. 37–44, 2018.
- RIBEIRO FILHO, J. D.; BALBINOT, P. DE Z.; VIANA, J. A.; DANTAS, W. DE M. F.; MONTEIRO, B. S. Hemogasometria em Cães com Desidratação Experimental Tratados com Soluções Eletrolíticas Comerciais Administradas por Via Intravenosa. **Ciência Rural**, v. 38, n. 7, p. 1914–1919, 2008.
- RING, T.; KELLUM, J. A. Strong Relationships in Acid-Base Chemistry – Modeling Protons Based on Predictable Concentrations of Strong Ions, Total Weak Acid Concentrations, and pCO₂. (Y.-T. Wang, Ed.) **PLOS ONE**, v. 11, n. 9, p. e0162872, 2016.

ROMÃO, F. T. N. M. A.; PEREIRA, P. F. V; FLAIBAN, K. K. M. C.; et al. Intravenous Administration of a Polyionic Solution Containing 84 mEq/l of Lactate Resolves Experimentally Induced Hyperchloraemic Acidosis in Horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 49, n. 1, p. 87–93, 2017.

TELLO, L.; PEREZ-FREYTES, R. Fluid and Electrolyte Therapy During Vomiting and Diarrhea. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 47, n. 2, p. 505–519, 2017.

TORRENTE, C.; MANZANILLA, E. G.; GOPEGUI, R. R. DE. A Comparison of Traditional and Quantitative Analysis of Acid-Base Imbalances in Hypoalbuminemic Dogs. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 24, n. 5, p. 509–518, 2014.

TREFZ, F. M.; LORCH, A.; FEIST, M.; SAUTER-LOUIS, C.; LORENZ, I. Metabolic Acidosis in Neonatal Calf Diarrhea-Clinical Findings and Theoretical Assessment of a Simple Treatment Protocol. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 26, n. 1, p. 162–170, 2012.

VARRIER, M.; OSTERMANN, M. Fluid Composition and Clinical Effects. **Critical Care Clinics**, v. 31, n. 4, p. 823–837, 2015.

3 HIPÓTESE

H₀: A solução L84 não possui potencial alcalinizante superior ao da solução de Ringer com lactato em cães saudáveis.

H₁: A solução L84 possui potencial alcalinizante superior ao da solução de Ringer com lactato em cães saudáveis.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos da infusão da solução eletrolítica intravenosa contendo 84 mEq/L de lactato sobre os equilíbrios hidroeletrolíticos e ácido-base de cães saudáveis.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Atestar o potencial alcalinizante e a segurança da infusão da solução eletrolítica intravenosa contendo 84 mEq/L de lactato em cães sadios nos volumes 5 e 10 % de peso corporal, no período de 12 horas.

Verificar os efeitos da infusão das soluções de Ringer com lactato e solução eletrolítica intravenosa contendo 84 mEq/L de lactato sobre os equilíbrios hidroeletrolíticos e ácido-base de cães sadios quando infundida ao longo de 12 horas, nos volumes 5 e 10% de peso corporal.

Comparar os efeitos da infusão das soluções de Ringer com lactato e solução eletrolítica intravenosa contendo 84 mEq/L de lactato sobre os equilíbrios hidroeletrolíticos e ácido-base de cães sadios quando infundida ao longo de 12 horas, nos volumes 5 e 10% de peso corporal.

5 ARTIGO

Efeitos da solução poli-iônica intravenosa contendo 84 mEq/L de lactato em cães saudáveis.

[Effects of an intravenous polyionic solution containing 84 mEq/L of lactate healthy dogs.]

RESUMO

A hidratação intravenosa é uma medida terapêutica essencial na correção de distúrbios hidroeletrólíticos e ácido-base. O objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos da solução poli-iônica contendo 84 mEq/L de lactato comparados aos da solução de Ringer com lactato sobre os equilíbrios hidroeletrólíticos e ácido-base de cães sadios e atestar sua segurança quanto a possíveis efeitos colaterais. A solução L84 foi preparada e submetida à autoclavagem para evitar contaminação microbiológica. Após a autoclavagem, a solução foi testada quanto à sua composição eletrolítica e segurança microbiológica. Dez cães sadios adultos foram distribuídos em dois grupos que receberam volumes correspondentes à 5 (4,2 mL/kg/h) e 10% (8,4 mL/kg/h) de peso corporal, os animais receberam por via intravenosa as duas soluções com um intervalo de sete dias entre as administrações, por 12 horas contínuas. O exame físico foi realizado nos momentos: 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 e 12 horas após o início do tratamento e as amostras de sangue venoso foram colhidas antes do início da infusão, seis e 12 horas após. Determinaram-se os valores de pH, pCO₂, HCO₃⁻, BE_{ecf}, lactato, Na⁺, K⁺, Cl⁻, AG, SID, A_{tot}, PT, albumina e fosfato. Os dados foram submetidos à análise de variâncias bifatorial e multifatorial de medidas repetidas. A infusão das soluções provocou diferenças no BE_{ecf} e na concentração de lactato plasmático. Os parâmetros físicos só se alteraram em alguns momentos dos tratamentos entretanto mantiveram-se dentro dos intervalos fisiológicos. Em cães sadios, a solução L84 foi considerada segura, pois não acarretou efeitos colaterais e embora a alcalinização não tenha ocorrido, os efeitos sobre os equilíbrios hidroeletrólíticos e ácido-base equipararam-se aos do Ringer com lactato.

Palavras-chave: Acidose metabólica, desidratação, equilíbrio ácido-base, solução alcalinizante, terapia com fluidos.

¹ Artigo formatado conforme as normas da revista Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária (Endereço eletrônico: <http://www.scielo.br/abmvz>).

ABSTRACT

Intravenous hydration is an essential therapeutic measure in the correction of water, electrolytic and acid-base disorders. The aims of this study were to evaluate the effects of L84 and lactated Ringer's solution on the hydroelectrolytic and acid-base balances of healthy dogs and to assure their safety regarding possible side effects. The L84 was prepared and autoclaved to avoid microbiological contamination. After autoclaving, the solution was tested for electrolyte composition and microbiological safety. Ten healthy adult dogs were distributed into two groups that received a volume corresponding to 5 (4.2 mL/kg/h) or 10% (8.4 mL/kg/h) of body weight, all animals received intravenously the two solutions with a seven-day interval between administrations for 12 hours continuously. The physical examination was performed at the moments: 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 and 12 hours after starting the treatments. Venous blood samples were collected before infusion started (time 0), six and 12 hours post-infusion. pH pCO₂, HCO₃⁻, BE_{ecf}, lactate, Na⁺, K⁺, Cl⁻, AG, SID, A_{tot}, total proteins, albumin and phosphate values were determined. Data were submitted to multivariate and two-way repeated measures ANOVA. The solutions infusions caused differences in BE_{ecf} and plasma lactate concentration. The physical parameters only changed in some moments of the treatments, however, they remained within the physiological intervals. In healthy dogs, the L84 solution was considered safe because it did not cause side effects and although the alkalization did not occur, the effects on the hydroelectrolytic and acid-base balances were similar to those of the lactated Ringer's solution.

Key words: acid-base balance, alkalizing solution, dehydration, fluid therapy, metabolic acidosis.

INTRODUÇÃO

A Solução de Ringer com lactato (SRL) é o fluido mais frequentemente utilizado por via intravenosa, tanto na medicina humana como na veterinária para a correção dos desequilíbrios hídricos, eletrolíticos e ácido-base. No Brasil, é a única opção encontrada comercialmente que possui um teórico potencial alcalinizante, pois tem em sua composição o lactato de sódio (MATHEWS, 1998; BROWN; OTTO, 2008; PACHTINGER; DROBATZ, 2008).

A SRL possui maior variedade de eletrólitos quando comparada a outras soluções comerciais disponíveis, porém a diferença de íons fortes (SID) dessa solução é próxima à SID plasmática e portanto não apresenta capacidade de alcalinização eficiente (BROWN; OTTO, 2008; COSENZA et al., 2013; JUNQUEIRA et al., 2015).

A solução poli-iônica com teor de lactato equivalente a 84 mEq/L (L84) e menor teor de cloretos (53 mEq/L) foi desenvolvida por pesquisadores e já foi testada em ovelhas (FLAIBAN, 2010), cabras (PEREIRA, 2016), bezeros (JUNQUEIRA, 2012; JUNQUEIRA et al., 2015) e equinos (ROMÃO et al., 2017; PINTO et al., 2018) acidóticos e saudáveis como uma alternativa para a correção da acidose metabólica.

Por meio destes estudos foi comprovada a eficácia do potencial alcalinizante da L84 e sua segurança em grandes animais, pois o organismo deles foi capaz de reverter a alcalose iatrogênica provocada pela L84. Porém, os efeitos dessa solução em cães ainda não foram descritos. O objetivo desse trabalho foi verificar o potencial alcalinizante e a segurança da solução L84 quando infundida em cães saudáveis.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais, sob protocolo n° 21447.2015.64. Foram utilizados dez cães clinicamente saudáveis adultos, cinco machos e cinco fêmeas, cujos guardiões voluntariamente firmaram o termo de consentimento livre e esclarecido. A média de idade dos animais selecionados foi de $4,1 \pm 1,3$ anos e a média de peso corporal foi de $12,8 \pm 4,6$ kg.

Amostras de sangue venoso dos animais foram colhidas por meio de punção da veia jugular e armazenadas em tubos comerciais de EDTA para o hemograma em analisador hematológico automatizado (poCH-100 iV Diff®; Sysmex), em tubos comerciais de heparina de lítio para exames bioquímicos em aparelho automatizado de bioquímica integrada (Dimension® Xpand Plus - SIEMENS) e em analisador bioquímico semiautomático (Bio 2000 IL - BIOPLUS) e em seringas previamente heparinizadas para gasometria em aparelho automatizado (RAPIDPoint® 500 - SIEMENS). Os exames bioquímicos consistiram nas dosagens plasmáticas de creatinina, ureia, glicose, proteínas totais, albumina, fosfato, fosfatase alcalina (FA) e alanina aminotransferase (ALT). Todos os exames foram realizados para comprovar se os cães estavam realmente hígidos e os animais que tiveram alterações ao exame clínico ou os resultados laboratoriais fora do intervalo de referência não foram incluídos no estudo.

Como é recomendável que cada laboratório estabeleça o próprio intervalo de referência, os dados obtidos a partir dos dez animais saudáveis foram utilizados para estipular o intervalo para as variáveis de gasometria e bioquímicas analisadas por meio dos resultados das médias \pm 2 desvios-padrão (Tab. 1).

Tabela 1. Valores do intervalo (média \pm 2sd), média e desvio-padrão das variáveis sanguíneas e plasmáticas analisadas por meio de gasometria e bioquímica nos 10 animais saudáveis na fase pré-experimental.

Variável	Intervalo	Média	Desvio-padrão
pH	7,299-7,451	7,375	0,038
pCO₂ (mmHg)	30,08-45,54	37,81	3,87
HCO₃⁻ (mmol/L)	17,25-25,99	21,62	2,18
BE (mmol/L)	(-8,03)-1,38	-3,32	2,35
BE_{ecf} (mmol/L)	(-8,14)-1,58	-3,28	2,43
Na⁺ (mmol/L)	146,29-154,59	150,44	2,07
K⁺ (mmol/L)	2,96-4,11	3,54	0,29
Cl⁻ (mmol/L)	110,64-117,56	114,10	1,73
SID₃ (mmol/L)	36,96-42,79	39,88	1,46
AG (mmol/L)	13,75-23,37	18,56	2,41
AG ajustado (mmol/L)	14,12-23,76	18,94	2,41
Lactato (mmol/L)	0,53-3,36	1,94	0,71
Proteínas Totais (g/dL)	5,08-8,12	6,60	0,76
Albumina (g/dL)	2,47-3,26	2,86	0,20
Fosfato (mg/dL)	2,75-5,05	3,90	0,57
Atot (mmol/L)	11,37-14,98	13,17	0,90
SIG (mmol/L)	(-9,80)-0,75	-4,52	2,64

A solução L84, que não está disponível comercialmente, foi preparada de maneira asséptica com água para injeção esterilizada comercializada em frascos de 500 mL (Fresenius Kabi®), cloreto de sódio (NaCl), cloreto de potássio (KCl), cloreto de cálcio (CaCl₂), todos produtos puros para análise (P.A.) (Synth; Labsynth) e lactato de sódio 50% (Synth; Labsynth). Em um frasco de vidro de 50 mL foram adicionados os seguintes reagentes: 1,35g de NaCl, 0,15 g de KCl, 0,085 g de CaCl₂ e 9,4 mL de lactato de sódio 50%. Esse frasco foi

posteriormente homogeneizado e autoclavado à 121°C para que a solução concentrada nesse frasco estivesse livre de contaminação. Após a autoclavagem, o conteúdo dos frascos foi transferido para frascos de água para injeção de 500 mL (Fresenius Kabi®) com auxílio de agulha (16G) e seringa de 20 mL estéreis em capela de fluxo laminar vertical (Pachane®), a fim de evitar qualquer tipo de contaminação microbiológica durante o procedimento.

Os frascos de 500 mL contendo a solução L84 foram então homogeneizados e retirou-se 2 mL de solução, também de maneira estéril, para testar a segurança microbiológica e sua composição eletrolítica. O teste de segurança microbiológica foi feito com 1 mL da solução L84, que foi semeada em caldo BHI e incubada em estufa a 37°C por 24 horas. Quando não houve turbidez do caldo durante esse período, a solução foi considerada estéril e segura para uso.

Quanto à composição eletrolítica, 1 mL da solução L84 foi testada em aparelho automatizado de gasometria (RAPIDPoint® 500 - SIEMENS) para as concentrações de Na⁺ e K⁺ e em aparelho automatizado de bioquímica integrada (Dimension® Xpand Plus - SIEMENS) para as concentrações de lactato e de Cl⁻.

Os cães foram distribuídos em dois grupos de cinco indivíduos cada e adotou-se o delineamento experimental do tipo *cross-over*. Os animais de cada grupo receberam as duas soluções por via intravenosa de forma contínua por 12 horas, com um intervalo de sete dias entre as administrações das soluções para evitar interferências. Um grupo recebeu as soluções L84 e SRL em dias diferentes, em volume total equivalente a 5% de peso corporal. O outro grupo também recebeu as duas soluções em momentos distintos, em volume total equivalente a 10% de peso corporal. As velocidades de infusão de cada grupo corresponderam a 4,2 mL/kg/h e 8,4 mL/kg/h, respectivamente. Elas foram limitadas a fim de evitar complicações quanto a sobrecarga de volume em animais normovolêmicos (MAZZAFERRO, 2008; MCDERMID, 2014).

O exame físico foi realizado nos momentos 0 (imediatamente antes do início da infusão), 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 e 12 horas e os parâmetros avaliados foram: frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura retal, tempo de replechimento capilar, coloração de mucosa oral, estado de consciência e grau de sonolência. Para padronização das variáveis subjetivas: estado de consciência, grau de sonolência e coloração de mucosas, foram atribuídos valores numéricos. Classificados da seguinte maneira: Consciência: alerta (1) e dormindo (2); Sonolência: ausente (1), leve (2) e moderada (3); coloração de mucosas: rósea (1) e rósea claro (2).

Para infusão das soluções, obteve-se acesso da veia cefálica por meio de fixação de cateter 22G (BD Angiocath™, Becton Dickinson Ind. Cir. Ltda.) ao qual foi acoplado um equipo microgotas (Embramed Ind. e Com. de Prod. Hospitalares Ltda.) conectado a um tubo extensor de 1,20m (Embramed Ind. e Com. de Prod. Hospitalares Ltda.).

As amostras de material biológico para avaliação dos efeitos das soluções durante o período de experimento foram colhidas imediatamente antes do início do tratamento (0 hora), seis e 12 horas após o início da infusão das soluções. O sangue venoso foi obtido por meio de punção da veia jugular, o plasma foi obtido a partir da centrifugação do sangue heparinizado (1200 G por cinco minutos) e as amostras de urina foram obtidas por micção espontânea nos mesmos momentos de colheita de sangue. O plasma assim como as amostras de urina foram armazenados e congelados a -20°C até o momento das análises.

Os exames de gasometria foram realizados sempre imediatamente após a colheita do sangue e foram determinadas as concentrações sanguíneas de pH, pressão parcial de dióxido de carbono (pCO₂), bicarbonato (HCO₃⁻), excesso de bases (BE ecf), sódio (Na⁺), potássio (K⁺), cloretos (Cl⁻), glicose e lactato em gasômetro automatizado (RAPIDPoint® 500 - SIEMENS). A partir do plasma, determinaram-se as concentrações creatinina, fosfato e albumina. Na urina foram mensuradas as concentrações de creatinina e lactato. Todos em aparelho automatizado de bioquímica integrada (Dimension Xpand Plus - SIEMENS).

As seguintes variáveis foram calculadas usando as fórmulas correspondentes:

- a) *Anion Gap* (AG) (ARTERO, 2017): $AG = (Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-)$.
- b) *Strong Ion Difference* (SID₃) (CONSTABLE, 2000): $SID_3 = (Na^+ + K^+) - (Cl^-)$.
- c) Concentração total de ácidos fracos não voláteis (A_{tot}) (CONSTABLE; STÄMPFLI, 2005): $A_{tot} = Albumina \text{ (g/dL)} \times 4,6$.
- d) *Strong Ion Gap* (SIG) (FETTIG et al., 2012): $SIG = (Albumina \text{ (g/dL)} \times 4,9) - AG$.
- e) Excreção fracionada de lactato (EF lact) (BUCHANAN et al., 2005): $EF \text{ lact} = (\text{concentração urinária de lactato} \times \text{creatinina plasmática}) / (\text{concentração plasmática de lactato} \times \text{creatinina urinária}) \times 100$.

Os dados obtidos foram submetidos à análise de variâncias bifatorial de medidas repetidas para avaliar os efeitos dos fatores: solução infundida (SRL e L84), tempo (período de infusão das soluções) e da interação entre eles. A EF de lactato foi submetida à análise de variâncias multifatorial de medidas repetidas para avaliar os efeitos dos fatores: solução infundida (SRL e L84), tempo (período de infusão das soluções), volume de infusão (5 e 10% de peso corporal) e da interação entre eles. Quando a estatística foi significativa, o teste de Tukey foi aplicado para comparação das médias dos dados paramétricos. Para comparação

das médias das variáveis do exame físico que tiveram distribuição não paramétrica, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Admitiu-se um intervalo de confiança igual à 95%. Foi utilizado o pacote estatístico SigmaPlot for Windows 14.0 (Systat Software Inc.) para realizar as análises estatísticas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A administração da solução L84 não produziu diferenças significativas na maioria dos parâmetros sanguíneos avaliados em comparação com a SRL nos dois volumes de infusão estudados (Tab.2 e 3). As duas variáveis em que as soluções diferiram foram o BE_{ecf} ($p=0,047$) e lactato ($p=0,008$).

O BE_{ecf} foi maior quando os animais receberam a solução L84 comparado à SRL após 12 horas na velocidade 4,2 mL/kg/h e após seis e 12 horas na velocidade 8,4 mL/kg/h, embora exista uma diferença estatística, os valores mensurados não extrapolaram o valor do limite fisiológico, o que demonstra que não ocorreu alcalinização iatrogênica ao longo do período de administração da L84 nos animais estudados.

Em cães experimentalmente desidratados, os animais foram distribuídos em 3 grupos que foram tratados com solução de Ringer com lactato (RL), solução de Ringer simples (RS) ou solução Glicofisiológica (GF) por 12 horas. Os tratamentos foram comparados e apesar dos autores relatarem que no grupo RL foi observado efeito alcalinizante discreto, os valores de HCO_3^- e de BE não diferiram entre os grupos RL e GF durante o período de infusão (RIBEIRO FILHO et al., 2008). Nos cães desse estudo a SRL não foi capaz de produzir alcalinização em nenhum dos volumes administrados, isso indica que o poder alcalinizante dessa solução em cães também pode ser ineficaz, assim como já comprovado em ovelhas, bezerras e equinos (COSENZA et al., 2013).

Além disso, os valores de HCO_3^- e de BE antes da indução da desidratação eram menores do que 24h após, o que segundo os autores foi causado pela furosemida, fármaco escolhido para induzir a desidratação. A furosemida gera hipocloremia, por inibir a reabsorção de Na^+ e Cl^- na alça de Henle. Portanto, pode-se considerar que um efeito alcalinizante já ocorria antes mesmo do início dos tratamentos. No presente estudo, não houve alcalinização com nenhuma das soluções estudadas, isso reforça que o efeito alcalinizante encontrado no trabalho com cães desidratados se deve mais à hipocloremia produzida do que uma alcalinização propriamente dita.

Tabela 2. Valores médios das variáveis sanguíneas e plasmáticas (média±sd) em cães saudáveis que receberam por via intravenosa volume correspondente à 5% de peso corporal das soluções L84 e SRL nos momentos 0, 6 e 12 horas.

Solução	0h	6h	12h
		pH	
L84	7,372±0,038 ^{Aa}	7,385±0,050 ^{Aa}	7,362±0,022 ^{Aa}
SRL	7,377±0,021 ^{Aa}	7,373±0,026 ^{Aa}	7,344±0,028 ^{Aa}
		pCO₂ (mmHg)	
L84	37,50±4,15 ^{Aa}	35,14± 5,23 ^{Aa}	41,92± 4,06 ^{Aa}
SRL	37,42±6,15 ^{Aa}	39,18± 4,68 ^{Aa}	41,10± 3,71 ^{Aa}
		HCO₃⁻ (mmol/L)	
L84	21,26±1,45 ^{Aa}	20,42±1,14 ^{Aa}	23,26±2,11 ^{Aa}
SRL	21,40±2,65 ^{Aa}	22,18±1,44 ^{Aa}	21,88±2,03 ^{Aa}
		BE_{ecf} (mmol/L)	
L84	-3,36±1,43 ^{Aa}	-3,78±1,41 ^{Aa}	-2,06±1,86 ^{Aa}
SRL	-3,76±1,78 ^{Aa}	-3,06±0,82 ^{Aa}	-3,80±2,00 ^{Ba}
		Na⁺ (mmol/L)	
L84	150,68±2,34 ^{Aa}	148,76±2,42 ^{Aa}	148,88±2,98 ^{Aa}
SRL	149,40±2,03 ^{Aa}	149,14±0,58 ^{Aa}	150,44±2,32 ^{Aa}
		K⁺ (mmol/L)	
L84	3,61±0,24 ^{Aa}	3,64±0,29 ^{Aa}	3,87±0,41 ^{Aa}
SRL	3,71±0,32 ^{Aa}	3,82±0,17 ^{Aa}	3,71±0,33 ^{Aa}
		Cl⁻ (mmol/L)	
L84	114,80±1,79 ^{Aa}	114,20±3,03 ^{Aa}	113,20±2,77 ^{Aa}
SRL	112,80±3,35 ^{Aa}	114,20±2,95 ^{Aa}	114,60±3,70 ^{Aa}
		SID₃ (mmol/L)	
L84	39,49±1,61 ^{Aa}	38,20±2,10 ^{Aa}	39,55±2,79 ^{Aa}
SRL	40,31±2,31 ^{Aa}	38,75±2,52 ^{Aa}	39,55±2,53 ^{Aa}
		AG (mmol/L)	
L84	18,23±2,42 ^{Aa}	17,78±2,27 ^{Aa}	16,29±3,20 ^{Aa}
SRL	18,91±2,62 ^{Aa}	16,58±2,4 ^{Ab}	17,67±2,04 ^{Aa,b}
		Lactato (mmol/L)	
L84	1,77±0,60 ^{Aa}	1,11±0,17 ^{Aa}	1,28±0,33 ^{Aa}
SRL	1,42±0,34 ^{Aa}	1,11±0,25 ^{Ab}	0,89±0,13 ^{Bb}
		Albumina (g/dL)	
L84	2,79±0,08 ^{Aa}	2,57±0,27 ^{Ab}	2,44±0,48 ^{Ab}
SRL	2,63±0,20 ^{Aa}	2,64±0,16 ^{Aa}	2,43±0,24 ^{Aa}
		Proteínas totais (g/dL)	
L84	6,52±1,26 ^{Aa}	6,32±1,38 ^{Aa}	6,74±1,10 ^{Aa}
SRL	6,46±1,35 ^{Aa}	6,38±1,34 ^{Aa}	6,06±1,24 ^{Aa}
		Fósforo (mg/dL)	
L84	3,90±0,22 ^{Aa}	3,53±0,21 ^{Aa}	3,83±0,17 ^{Aa}
SRL	3,68±0,62 ^{Aa}	3,60±0,18 ^{Aa}	4,25±0,30 ^{Aa}
		A_{tot} (mmol/L)	
L84	12,38±0,37 ^{Aa}	11,86±1,26 ^{Ab}	11,21±2,19 ^{Ab}
SRL	12,08±0,90 ^{Aa}	12,13±0,75 ^{Aa}	11,18±1,09 ^{Aa}
		SIG (mmol/L)	
L84	-5,04±2,27 ^{Aa}	-5,21±3,06 ^{Aa}	-4,35±3,94 ^{Aa}
SRL	-6,05±2,64 ^{Aa}	-3,65±2,54 ^{Aa}	-5,75±1,92 ^{Aa}

^{A, B, a, b} Médias seguidas de letras diferentes, maiúsculas na coluna (solução) e minúsculas na linha (momento), diferem entre si (p<0,05).

A velocidade de infusão no trabalho com equinos sadios (PINTO et al., 2018) variou de 8,33 a 16,66 mL/kg/h, enquanto nesse estudo as velocidades de infusão variaram de 4,2 a 8,4 mL/kg/h, pelo mesmo período de tempo. Em equinos a infusão da L84 na velocidade lenta provocou um incremento médio no BE de 6,88 mmol/L, já em cães o incremento médio do BE, em velocidade de infusão equivalente foi de 1,74 mmol/L. Essa divergência entre os resultados no efeito alcalinizante evidencia a diferença entre os mecanismos compensatórios e de metabolização do lactato entre as espécies, pois em equinos a velocidade de infusão determinou o grau de alcalinização, mas em cães esse fator não foi decisivo.

O lactato também apresentou maior concentração na infusão da L84 em comparação à SRL, o que já era esperado, uma vez que a L84 possui três vezes mais lactato (84 mEq/L) que a SRL (28 mEq/L) (JUNQUEIRA et al., 2015). Entretanto, a L84 não causou diferença significativa ($p=0,108$) na concentração de lactato ao longo do tempo, enquanto que na infusão da SRL observaram-se valores diferentes ($p<0,001$) entre os momentos, com a hora 0 sendo o momento de maior concentração de lactato, justificado pela hemodiluição que o excesso de fluido administrado em animais normovolêmicos provocou.

Nas espécies de grandes animais estudadas a L84 causou hiperlactatemia, porém isso não ocorreu nesse trabalho. O que pode indicar que a metabolização e excreção de lactato na espécie canina atua por mecanismos diferentes das espécies já estudadas previamente. Outra hipótese é que por conta das velocidades de infusão mais lentas, o organismo dos cães foi capaz de se adaptar para compensar o excesso de lactato infundido, portanto a hiperlactatemia não ocorreu como demonstrado nos estudos em grandes animais.

Uma parte do lactato administrado nos cães foi eliminado pelos rins, como ficou demonstrado na excreção fracionada de lactato na urina, que foi significativamente maior nos momentos seis e 12 horas em relação à hora inicial e no grupo que recebeu volume de 10% em relação ao grupo que recebeu 5% de peso corporal, mas independente da solução administrada (Tab. 4). Em equinos foi comprovado que a maior parte do lactato administrado é metabolizado e uma parte é excretada via renal (ROMÃO et al., 2017; PINTO et al., 2018). Enquanto que em ovelhas (FLAIBAN, 2010), bezerros (JUNQUEIRA et al., 2015) e cabras (PEREIRA, 2016) o lactato é totalmente metabolizado no final da infusão de L84. Nesses estudos a velocidade de infusão variou de 20 a 33 mL/kg/h, muito superior às velocidades utilizadas nos cães desse trabalho.

Tabela 3. Valores médios das variáveis sanguíneas e plasmáticas (média±sd) em cães saudáveis que receberam por via intravenosa volume correspondente à 10% de peso corporal das soluções L84 e SRL nos momentos 0, 6 e 12 horas.

Solução	0h	6h	12h
		pH	
L84	7,378±0,042 ^{Aa}	7,382±0,016 ^{Aa}	7,389±0,041 ^{Aa}
SRL	7,379±0,027 ^{Aa}	7,357±0,021 ^{Aa}	7,380±0,022 ^{Aa}
		pCO₂ (mmHg)	
L84	38,12±4,02 ^{Aa}	41,57±2,96 ^{Aa}	39,04±4,30 ^{Aa}
SRL	36,72±3,96 ^{Aa}	40,28±3,62 ^{Aa}	39,46±3,90 ^{Aa}
		HCO₃⁻ (mmol/L)	
L84	21,98±2,88 ^{Aa}	24,10±0,94 ^{Aa}	23,52±1,04 ^{Aa}
SRL	21,14±1,84 ^{Aa}	22,04±1,18 ^{Aa}	22,74±1,02 ^{Aa}
		BE_{ef} (mmol/L)	
L84	-3,20±2,99 ^{Aa}	-1,00±0,53 ^{Aa}	-1,46±0,93 ^{Aa}
SRL	-4,00±1,47 ^{Aa}	-3,46±0,78 ^{Ba}	-2,38±0,38 ^{Ba}
		Na⁺ (mmol/L)	
L84	150,20±2,02 ^{Aa}	148,02±1,20 ^{Aa}	148,14±3,39 ^{Aa}
SRL	149,40±1,60 ^{Aa}	148,70±0,76 ^{Aa}	148,62±1,66 ^{Aa}
		K⁺ (mmol/L)	
L84	3,47±0,34 ^{Aa}	3,62±0,22 ^{Aa}	3,60±0,39 ^{Aa}
SRL	3,68±0,28 ^{Aa}	3,57±0,36 ^{Aa}	3,70±0,39 ^{Aa}
		Cl⁻ (mmol/L)	
L84	113,4±1,52 ^{Aa}	111,4±1,95 ^{Aa}	111,0±2,35 ^{Aa}
SRL	110,6±0,89 ^{Aa}	112,2±1,10 ^{Aa}	111,2±0,84 ^{Aa}
		SID₃ (mmol/L)	
L84	40,27±1,35 ^{Aa}	40,24±1,15 ^{Aa}	40,74±2,30 ^{Aa}
SRL	42,48±1,87 ^{Aa}	40,07±0,99 ^{Aa}	41,12±1,43 ^{Aa}
		AG (mmol/L)	
L84	18,29±3,35 ^{Aa}	16,14±1,27 ^{Aa}	17,22±1,77 ^{Aa}
SRL	21,34±2,93 ^{Aa}	18,03±1,23 ^{Ab}	18,38±1,84 ^{Aa,b}
		Lactato (mmol/L)	
L84	2,11±0,83 ^{Aa}	1,64±0,67 ^{Aa}	1,88±0,63 ^{Aa}
SRL	1,84±0,40 ^{Aa}	1,40±0,38 ^{Ab}	1,13±0,21 ^{Bb}
		Albumina (g/dL)	
L84	3,04±0,08 ^{Aa}	2,49±0,20 ^{Ab}	2,58±0,21 ^{Ab}
SRL	2,97±0,11 ^{Aa}	2,42±0,25 ^{Ab}	2,56±0,14 ^{Ab}
		Proteínas totais (g/dL)	
L84	6,46±0,42 ^{Aa}	5,84±0,73 ^{Aa}	6,00±0,6 ^{Aa}
SRL	6,18±0,22 ^{Aa}	5,72±0,80 ^{Aa}	5,76±0,31 ^{Aa}
		Fósforo (mg/dL)	
L84	3,64±0,54 ^{Aa}	3,54±0,32 ^{Aa}	3,64±0,11 ^{Aa}
SRL	3,76±0,50 ^{Aa}	3,68±0,23 ^{Aa}	3,88±0,15 ^{Aa}
		A_{tot} (mmol/L)	
L84	13,97±0,36 ^{Aa}	11,47±0,94 ^{Ab}	11,87±0,97 ^{Ab}
SRL	13,68±0,49 ^{Aa}	11,14±1,14 ^{Ab}	11,78±0,65 ^{Ab}
		SIG (mmol/L)	
L84	-3,41±3,56 ^{Aa}	-3,92 ±2,27 ^{Aa}	-4,58±0,96 ^{Aa}
SRL	-6,77±3,14 ^{Aa}	-6,16 ±2,38 ^{Aa}	-5,84±1,47 ^{Aa}

A, B, a, b Médias seguidas de letras diferentes, maiúsculas na coluna (solução) e minúsculas na linha (momento), diferem entre si (p<0,05).

A excreção de lactato na urina não foi significativamente diferente entre as soluções, devido à maior parte do lactato ter sido metabolizada pelo organismo dos cães. Apesar disso, uma pequena parte do excesso de lactato administrado pela L84 não foi metabolizada nem excretada e como consequência, o lactato plasmático foi significativamente maior.

Tabela 4. Excreção fracionada de lactato (%) na urina (média±sd) de cães saudáveis que receberam por via intravenosa as soluções L84 e RL nos momentos 0, 6 e 12 horas nos volumes correspondentes à 5 e 10 % de peso corporal.

Volume	0h	6h	12h
	SRL		
5%	0,01±0,01 ^{Ab}	0,38±0,45 ^{Ba}	0,41±0,57 ^{Ba}
10%	0,01±0,01 ^{Ab}	0,58±0,45 ^{Aa}	0,72±1,47 ^{Aa}
	L84		
5%	0,01±0,01 ^{Ab}	0,47±0,66 ^{Ba}	0,44±0,62 ^{Ba}
10%	0,02±0,03 ^{Ab}	1,06±0,47 ^{Aa}	1,03±0,55 ^{Aa}

^{A, B, a, b} Médias seguidas de letras diferentes, maiúsculas na coluna (volume) e minúsculas na linha (momento), diferem entre si ($p < 0,05$).

A cloremia observada nesse estudo também divergiu dos valores descritos em trabalhos realizados com a L84, em que as concentrações de Cl^- se reduziram significativamente devido à sua composição não balanceada. No presente estudo, a cloremia não variou por conta da função renal preservada, o que evidencia a capacidade dos rins em manter a eletroneutralidade plasmática, a fim de evitar desequilíbrios eletrolíticos em cães, e a diferença dos mecanismos compensatórios renais entre as espécies.

Ao longo do tempo, houve variação da concentração de albumina da hora inicial para o momento final da infusão (L84: $p=0,021$; SRL: $p=0,006$), do AG (L84: $p=0,025$; SRL: $p=0,008$) e do A_{tot} (L84: $p=0,024$; SRL $p=0,006$). A variação na concentração de albumina deve-se à sua hemodiluição, sendo refletida também nos resultados de A_{tot} e AG, uma vez que esses parâmetros são direta ou indiretamente influenciados pela concentração de albumina, respectivamente (CONSTABLE, 2000; ARTERO, 2017).

Não houve diferença estatística significativa nos parâmetros do exame físico, em relação ao volume e solução administrados. Somente os momentos diferiram significativamente, com a frequência cardíaca sendo maior ($p=0,008$) no momento 0 em relação aos demais. Isso provavelmente se deve ao fato da chegada e manipulação do animal no ambiente experimental, bem como avaliação física e colheita de material biológico. A temperatura retal também foi maior no momento 0 em relação aos momentos 3, 4, 8, 10 e 12.

A causa é a mesma da maior frequência cardíaca no momento inicial em relação aos outros, sendo que após acostumar-se ao ambiente e à manipulação os animais se acalmaram, diminuindo assim tanto a frequência cardíaca quanto a temperatura corporal.

Não houve diferença da frequência respiratória entre os momentos, o que é reforçado pela ausência de hipercapnia. Assim como em cães com desidratação experimental, a $p\text{CO}_2$ também não se alterou em nenhum momento, apesar da alcalemia presente após a reposição volêmica com SRL (RIBEIRO FILHO et al., 2008). O que demonstra que outros mecanismos compensatórios, além da respiração já estavam em ação para restabelecer o equilíbrio ácido-base.

Em equinos (PINTO et al., 2018) e bezerros (JUNQUEIRA et al., 2015) a alcalose metabólica foi acompanhada de aumento da $p\text{CO}_2$ de forma compensatória, enquanto que em ovelhas e cabras (FLAIBAN, 2010; PEREIRA, 2016) não houve acidose respiratória, apesar da presença de alcalose metabólica e alcalemia nesses animais.

Foi observado que os cães estavam dormindo ($p=0,018$), ou mais sonolentos ($p=0,001$) nas últimas horas de infusão, independente do volume e solução administrados. Durante as primeiras quatro horas, os animais apresentaram coloração de mucosa oral rósea, já nos quatro últimos momentos analisados a coloração de mucosa modificou-se ($p<0,001$) para o rósea claro, evidência visual da hemodiluição causada pelo volume excessivo de fluido administrado. Apesar da diferença significativa entre os momentos, os parâmetros físicos avaliados se mantiveram dentro do intervalo fisiológico para a espécie, não tendo relevância do ponto de vista biológico.

Portanto, a segurança da L84 também ficou comprovada em cães, pois assim como nas outras espécies estudadas, a L84 não causou efeitos colaterais. Em bezerros as frequências cardíaca e respiratória permaneceram inalteradas e não foram observadas alterações em seu padrão respiratório (JUNQUEIRA et al., 2015). Já em ovelhas, o comportamento manteve-se alerta, e após o término da infusão elas apresentavam apetite voraz (FLAIBAN, 2010). A infusão da L84 não provocou efeitos colaterais em equinos, os movimentos intestinais, coloração das mucosas, temperatura corporal, frequência cardíaca e frequência respiratória também não se alteraram, independentemente da velocidade de infusão adotada (PINTO et al., 2018). As variações que ocorreram nos cães não foram significativas do ponto de vista biológico, demonstrando mais uma vez que a L84 é segura para uso em animais saudáveis, quando a função renal está preservada.

Seu potencial como solução alcalinizante não foi comprovado em cães e a causa mais provável é o diferente mecanismo de metabolização do lactato ou de excreção do lactato e

eletrólitos, uma vez que em equinos sadios sob as mesmas condições experimentais o incremento médio no BE foi muito superior ao de cães. A administração dos volumes por um período maior de tempo do que em outros trabalhos também pode ser outra provável causa. A falta de diferença significativa entre os momentos, velocidades e soluções provavelmente se deve ao fato dos animais do presente estudo serem hígidos e não apresentarem desequilíbrios prévios à infusão.

Os resultados obtidos nesse trabalho demonstraram que a solução L84 tem menor poder alcalinizante na espécie canina do que em equinos, tornando seu uso recomendável em situações de suspeita de acidose metabólica ou de hipovolemia em que a função renal não esteja comprometida, uma vez que a alcalose iatrogênica não ocorreu, pois os mecanismos compensatórios agiram prontamente a fim de manter o equilíbrio ácido-base nas velocidades de infusão estudadas.

O efeito alcalinizante da L84 poderia ser mais evidente em cães com acidose metabólica ou em uma velocidade de infusão superior a 20 mL/kg/h, que foi a velocidade mínima utilizada em outros trabalhos com a L84 e que provocaram um efeito alcalinizante eficaz. Por isso, há necessidade de mais estudos para conhecer os mecanismos compensatórios presentes na espécie canina no estado de acidose metabólica e para investigar outras possíveis causas da não alcalinização.

Uma das limitações desse estudo é que devido a velocidade de infusão não ser próxima as velocidades utilizadas em outros trabalhos com ovelhas, cabra e bezerras, os resultados quanto ao efeito alcalinizante da L84 não podem ser comparáveis. Porém, a menor velocidade de infusão foi escolhida para evitar complicações quanto a sobrecarga de volume em animais normovolêmicos, tais como risco de causar edema pulmonar, hipocalemia ou coagulopatias (MAZZAFERRO, 2008; MCDERMID, 2014). Outra limitação é que não foi utilizado o sistema de bomba de infusão para administração das soluções, porém isso não era essencial já que em todo momento havia alguém responsável por monitorar o progresso da hidratação intravenosa dos cães. Também não foi possível mensurar as excreções fracionadas dos eletrólitos nesses animais, o que poderia esclarecer as diferenças obtidas na espécie canina em relação às outras espécies estudadas.

A utilização terapêutica da L84 pode ser considerada segura quando a função renal do animal está preservada. Entretanto, por se tratar de uma solução não balanceada, o risco de causar desequilíbrios iatrogênicos existe e deve ser admitido como uma desvantagem dessa solução, limitando o seu uso a situações em que o animal não apresente hipocloremia ou que não tenha comprometimento dos rins.

CONCLUSÕES

Nenhuma das soluções testadas possui potencial alcalinizante em cães nas condições desse estudo. A infusão da L84 também não apresentou diferença significativa sobre equilíbrios hidroeletrólíticos e ácido-base de cães saudáveis em comparação com a SRL, com exceção dos parâmetros lactato plasmático e BE_{ecf} .

Os resultados observados nos cães sadios, comprovaram a segurança da solução L84 para infusão intravenosa, pois não houve efeitos colaterais.

REFERÊNCIAS

- ARTERO, C. T. A Quick Reference on Anion Gap and Strong Ion Gap. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 47, n. 2, p. 191–196, 2017.
- BROWN, A. J.; OTTO, C. M. Fluid Therapy in Vomiting and Diarrhea. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 38, n. 3, p. 653–675, 2008.
- BUCHANAN, B.R.; SOMMARDAHL, C.S.; ROHRBACH, B.W.; ANDREWS, F.M. Effect of a 24-Hour Infusion of an Isotonic Electrolyte Replacement Fluid on the Renal Clearance of Electrolytes in Healthy Neonatal Foals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.227, n.7, p.1123–1129, 2005.
- CONSTABLE, P. D. Clinical Assessment of Acid-Base Status: Comparison of the Henderson-Hasselbalch and Strong Ion Approaches. *Vet. Clin. Path.*, v. 29, n. 4, p. 115–128, 2000.
- CONSTABLE, P. D.; STÄMPFLI, H. R. Experimental Determination of Net Protein Charge and A(tot) and K(a) of Nonvolatile Buffers in Canine Plasma. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 19, n. 4, p. 507–14, 2005.
- COSENZA, M.; PEREIRA, P. F. V.; FERNANDES, L. I.; et al. Efeito da Solução de Ringer com Lactato Sobre os Equilíbrios Hidroeletrólítico e Acidobase de Equinos, Ovelhas e Bezerros Sadios. *Ciênc. Rural*, v. 43, n. 12, p. 2247–2253, 2013.
- FETTIG, P. K.; BAILEY, D. B.; GANNON, K. M. Determination of Strong Ion Gap in Healthy Dogs. *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, v. 22, n. 4, p. 447–452, 2012.
- FLAIBAN, K.K.M.C. *Efeito alcalinizante de soluções eletrolíticas contendo lactato de sódio em ovelhas sadias e com acidose metabólica induzida*. 2010. 134f. Tese (Doutorado em Ciência Animal) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina.

- JUNQUEIRA, J.R.C. *Efeito alcalinizante de soluções eletrolíticas com concentração elevada de lactato de sódio administradas em bezerros sadios e diarréicos com acidose metabólica*. 2012. 97f. Tese (Doutorado em Ciência Animal) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina.
- JUNQUEIRA, J. R. C.; BALARIN, M. R. S.; FLAIBAN, K. K. M. C.; BARBOSA, D. S.; LISBOA, J. A. N. Efeito Alcalinizante de Soluções Eletrolíticas Intravenosas com Concentrações Elevadas de Lactato de Sódio Infundidas em Bezerros Sadios. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v. 67, n. 1, p. 15–24, 2015.
- MATHEWS, K. A. The Various Types of Parenteral Fluids and their Indications. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*, v. 28, n. 3, p. 483–513, 1998.
- MAZZAFERRO, E. M. Complications of Fluid Therapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*, v. 38, n. 3, p. 607–619, 2008.
- MCDERMID, R. C. Controversies in Fluid Therapy: Type, Dose and Toxicity. *World J. Crit. Care Med.*, v. 3, n. 1, p. 24, 2014.
- PACHTINGER, G. E.; DROBATZ, K. Assessment and Treatment of Hypovolemic States. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 38, n. 3, p. 629–643, 2008.
- PEREIRA, P.F.V. *Avaliação da transfaunação e correção da acidose metabólica no tratamento da acidose láctica ruminal em pequenos ruminantes*. 2016. 133f. Tese (Doutorado em Ciência Animal) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina.
- PINTO, F. C.; BREGADIOLI, G. C.; CARVALHO, L. A.; et al. A Velocidade de Infusão da Solução Poli-Iônica Intravenosa Contendo 84mEq/L de Lactato Determina a Intensidade do Efeito Alcalinizante em Equinos. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v. 70, n. 1, p. 37–44, 2018.
- RIBEIRO FILHO, J. D.; BALBINOT, P. DE Z.; VIANA, J. A.; DANTAS, W. DE M. F.; MONTEIRO, B. S. Hemogasometria em Cães com Desidratação Experimental Tratados com Soluções Eletrolíticas Comerciais Administradas por Via Intravenosa. *Ciênc. Rural*, v. 38, n. 7, p. 1914–1919, 2008.
- ROMÃO, F. T. N. M. A.; PEREIRA, P. F. V.; FLAIBAN, K. K. M. C.; et al. Intravenous Administration of a Polyionic Solution Containing 84 mEq/l of Lactate Resolves Experimentally Induced Hyperchloraemic Acidosis in Horses. *Equine Vet. J.*, v. 49, n. 1, p. 87–93, 2017.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Soluções comerciais como o Ringer simples e a Solução Salina Isotônica têm efeito acidificante comprovado (MATHEWS, 1998; VARRIER; OSTERMANN, 2015; BYERS, 2017), no entanto há uma carência de soluções comerciais com poder alcalinizante, pois para utilizar uma solução com bicarbonato é necessário conhecer o valor de BE a fim de corrigir a acidose e evitar alcalose metabólica iatrogênica.

Apesar da eficácia da solução L84 e seu potencial alcalinizante superior à SRL estar bem estabelecida em animais de grande porte (FLAIBAN, 2010; ROMÃO et al., 2015; JUNQUEIRA et al., 2015; PEREIRA, 2016), não há trabalhos descritos na literatura sobre o uso dessa solução em animais de companhia.

A solução L84 tem apresenta menor poder alcalinizante em cães saudáveis que receberam a L84 em volume correspondente a 10% de peso corporal na velocidade de 8,4 mL/kg/h do que em equinos que receberam a mesma solução em volume e velocidade equivalentes. Portanto, mais estudos devem ser realizados para comprovação científica da capacidade alcalinizante da solução L84 em animais de companhia com acidose metabólica, a fim de assegurar o uso dessa solução com elevada concentração de lactato para a correção da acidose metabólica em cães e gatos.

Ao contribuir com informações científicas relevantes aos conceitos gerais sobre a terapia com fluidos, almeja-se promover maior interesse no desenvolvimento de outra solução eletrolítica de relevância comercial com capacidade de alcalinização comprovada na espécie canina.

7 CONCLUSÃO

Pode-se concluir que a solução L84 não possui potencial alcalinizante superior à solução de Ringer com lactato em cães saudáveis. Conclui-se também que a L84 é segura para infusão intravenosa, pois não causou efeitos colaterais em cães sadios.

Portanto, seu uso é recomendável em situações de suspeita de acidose metabólica em que a função renal não esteja comprometida, uma vez que a alcalose iatrogênica não ocorre e os mecanismos compensatórios agem prontamente para restabelecer o equilíbrio ácido-base.

APÊNDICES

Tabela 1 - Valores de mediana e percentis 25 e 75 dos parâmetros do exame físico de cães que receberam por via intravenosa a solução L84 ou a solução de Ringer com lactato (SRL) em volume correspondente à 5% de peso corporal, por 12 horas contínuas.

Solução	0h	1h	2h	3h	4h	6h	8h	10h	12h
FC (bpm)									
L84	152 (112-140) ^{Aa}	130 (118-136) ^{Ab}	114 (112-134) ^{Ab}	96 (80-130) ^{Ab}	90 (74-112) ^{Ab}	104 (78-115) ^{Ab}	76 (68-84) ^{Ab}	96 (86-109) ^{Ab}	105 (92-111) ^{Ab}
SRL	120 (112-132) ^{Aa}	94 (80-123) ^{Ab}	92 (79-117) ^{Ab}	72 (68-121) ^{Ab}	84 (69-117) ^{Ab}	90 (80-115) ^{Ab}	90 (79-95) ^{Ab}	88 (71-102) ^{Ab}	90 (79-113) ^{Ab}
FR (mrm)									
L84	34 (29-46) ^{Aa}	38 (33-40) ^{Aa}	38 (36-45) ^{Aa}	35 (34-45) ^{Aa}	34 (29-40) ^{Aa}	38 (33-40) ^{Aa}	34 (29-39) ^{Aa}	32 (26-38) ^{Aa}	32 (29-47) ^{Aa}
SRL	34 (32-36) ^{Aa}	34 (29-39) ^{Aa}	28 (25-34) ^{Aa}	32 (29-32) ^{Aa}	32 (32-38) ^{Aa}	32 (32-35) ^{Aa}	28 (20-39) ^{Aa}	32 (29-44) ^{Aa}	38 (33-43) ^{Aa}
TRC (s)									
L84	2 (2) ^{Aa}	2 (1,25-2) ^A	1 (1-1,75) ^{Ab}	1,5 (1-2) ^{Aa}	1,5 (1-2) ^{Aa}	2 (2) ^{Aa}	1,5 (1-2) ^{Aa}	1,5 (1-2) ^{Aa}	1 (1-1,75) ^{Ab}
SRL	2 (2) ^{Aa}	2 (2) ^{Aa}	2 (2) ^{Aa}	1,5 (1-2) ^{Aa}	1,5 (1-2) ^{Aa}	1 (1-,175) ^{Ab}	1,5 (1-2) ^{Aa}	1,5 (1-2) ^{Aa}	1 (1-1,75) ^{Ab}
Temperatura (°C)									
L84	38,9 (38,5-39,0) ^{Aa}	38,4 (38,3-38,5) ^{Aa}	38,5 (38,5) ^{Aa}	38,3 (38,2-38,3) ^{Ab}	38,2 (38,2) ^{Ab}	37,9 (37,7-38,2) ^{Aa}	38,2 (37,9-38,3) ^{Ab}	38,3 (38,1-38,6) ^{Ab}	38,1 (37,8-38,3) ^{Ab}
SRL	38,7 (38,3-38,9) ^{Aa}	38,3 (38,1-38,5) ^{Aa}	38,4 (38,2-38,4) ^{Aa}	38,3 (38-38,5) ^{Ab}	37,9 (37,8-37,9) ^{Ab}	38,1 (37,8-38,4) ^{Aa}	37,9 (37,7-38,2) ^{Ab}	38,0 (37,7-38,3) ^{Ab}	37,8 (37,7-38,0) ^{Ab}

A, B, a, b Médias seguidas de letras diferentes, maiúsculas na coluna (solução) e minúsculas na linha (momento), diferem entre si ($p < 0,05$).

Tabela 2 - Valores de mediana e percentis 25 e 75 dos parâmetros do exame físico de cães que receberam por via intravenosa a solução L84 ou a solução de Ringer com lactato (SRL) em volume correspondente à 5% de peso corporal, por 12 horas contínuas.

Solução	0h	1h	2h	3h	4h	6h	8h	10h	12h
Coloração de mucosa									
L84	1 (1) ^{Ab}	1 (1) ^{Ab}	1 (1) ^{Ab}	1 (1-1,75) ^{Ab}	2 (1,25-2) ^{Aa}	2 (2) ^{Aa}	2 (2) ^{Aa}	2 (2) ^{Aa}	2 (2) ^{Aa}
SRL	1 (1) ^{Ab}	1 (1) ^{Ab}	1 (1) ^{Ab}	1 (1) ^{Ab}	1 (1) ^{Ab}	1,5 (1-2) ^{Aa}	2 (2) ^{Aa}	2 (2) ^{Aa}	2 (2) ^{Aa}
Estado de consciência									
L84	1 (1) ^{Ab}	1 (1) ^{Ab}	1 (1) ^{Ab}	1 (1-1,75) ^{Ab}	1 (1) ^{Ab}	2 (1,25-2) ^{Aa}	2 (1,25-2) ^{Aa}	2 (1,25-2) ^{Aa}	1,5 (1-2) ^{Aa}
SRL	1(1) ^{Ab}	1 (1-1,75) ^{Ab}	1 (1) ^{Ab}	2 (1,25-2) ^{Aa}	1,5 (1-2) ^{Aa}	2 (1,25-2) ^{Aa}	2 (2) ^{Aa}	2 (2) ^{Aa}	1,5 (1-2) ^{Aa}
Grau de sonolência									
L84	1 (1) ^{Ab}	1 (1-1,75) ^{Ab}	1,5 (1-2) ^{Ab}	1 (1-1,75) ^{Ab}	2 (1-2,5) ^{Ab}	2 (2-2,75) ^{Ab}	3 (2,25-3) ^{Aab}	3 (2,25-3) ^{Aa}	2,5 (2-3) ^{Aa}
SRL	1 (1) ^{Ab}	1,5 (1-2) ^{Ab}	1,5 (1-2) ^{Ab}	2 (1,25-2) ^{Ab}	1,5 (1-2,75) ^{Ab}	2 (2) ^{Ab}	2 (2-2,75) ^{Aab}	2,5 (2-3) ^{Aa}	2 (2-2,75) ^{Aab}

A, B, a, b Médias seguidas de letras diferentes, maiúsculas na coluna (solução) e minúsculas na linha (momento), diferem entre si ($p < 0,05$).

Coloração de mucosa: 1 (rósea) e 2 (rósea-clara); Estado de consciência: 1 (alerta) e 2 (dormindo); Grau de sonolência: 1 (ausente), 2 (leve) e 3 (moderada)

Tabela 3 - Valores de mediana e percentis 25 e 75 dos parâmetros do exame físico de cães que receberam por via intravenosa a solução L84 ou a solução de Ringer com lactato (SRL) em volume correspondente à 10% de peso corporal, por 12 horas contínuas.

Solução	0h	1h	2h	3h	4h	6h	8h	10h	12h
FC (bpm)									
L84	128 (112-140) ^{Aa}	100 (92-104) ^{Ab}	92 (88-116) ^{Ab}	88 (84-88) ^{Ab}	92 (92-96) ^{Ab}	76 (72-96) ^{Ab}	88 (84-96) ^{Ab}	88 (84-92) ^{Ab}	96 (96-98) ^{Ab}
SRL	120 (104-128) ^{Aa}	88 (82-100) ^{Ab}	84 (84-92) ^{Ab}	76 (72-96) ^{Ab}	92 (60-96) ^{Ab}	100 (84-104) ^{Ab}	88 (72-100) ^{Ab}	76 (68-80) ^{Ab}	96 (72-100) ^{Ab}
FR (mrm)									
L84	40 (24-80) ^A	48 (28-80) ^A	32 (28-40) ^A	32 (28-54) ^A	32 (32-60) ^A	44 (32-60) ^A	36 (28-44) ^A	36 (36-40) ^A	50 (36-60) ^A
SRL	28 (24-60) ^A	40 (32-60) ^A	28 (24-36) ^A	36 (20-40) ^A	32 (28-36) ^A	36 (32-36) ^A	40 (28-64) ^A	32 (28-44) ^A	48 (40-60) ^A
TRC (s)									
L84	2 (2) ^{Aa}	2 (1,25-2) ^{Aa}	1 (1-1,75) ^{Ab}	1,5 (1-2) ^{Aa}	1,5 (1-2) ^{Aa}	2 (2) ^{Aa}	1,5 (1-2) ^{Aa}	1,5 (1-2) ^{Aa}	1 (1-1,75) ^{Ab}
SRL	2 (2) ^{Aa}	2 (2) ^{Aa}	2 (2) ^{Aa}	1,5 (1-2) ^{Aa}	1,5 (1-2) ^{Aa}	1 (1-1,75) ^{Ab}	1,5 (1-2) ^{Aa}	2 (1,25-2,75) ^{Aa}	1,5 (1-2) ^{Aa}
Temperatura (°C)									
L84	38,4 (38,2-38,6) ^{Aa}	38,4 (37,9-38,4) ^{Aa}	38,0 (37,9-38,2) ^{Aa}	37,8 (37,8-38,0) ^{Ab}	38,1 (37,9-38,1) ^{Ab}	37,8 (37,8-38,0) ^{Aa}	37,9 (37,8-38,0) ^{Ab}	38,1 (38,0-38,3) ^{Ab}	38,0 (37,9-38,2) ^{Ab}
SRL	38,3 (38,2-38,3) ^{Aa}	38,2 (37,9-38,2) ^{Aa}	37,9 (37,8-38,0) ^{Aa}	37,7 (37,7-38,0) ^{Ab}	38,0 (37,8-38,1) ^{Ab}	37,9 (37,9-38,1) ^{Aa}	38,1 (37,8-38,3) ^{Ab}	37,8 (37,7-38,0) ^{Ab}	37,8 (37,8-38,1) ^{Ab}

A, B, a, b Médias seguidas de letras diferentes, maiúsculas na coluna (solução) e minúsculas na linha (momento), diferem entre si (p<0,05).

Tabela 4 - Valores de mediana e percentis 25 e 75 dos parâmetros do exame físico de cães que receberam por via intravenosa a solução L84 ou a solução de Ringer com lactato (SRL) em volume correspondente à 10% de peso corporal, por 12 horas contínuas.

Solução	0h	1h	2h	3h	4h	6h	8h	10h	12h
Coloração de mucosa									
L84	1 (1) ^{Ab}	1 (1) ^{Ab}	1 (1) ^{Ab}	1 (1) ^{Ab}	1 (1) ^{Ab}	1 (1-2) ^{Aab}	2 (2) ^{Aa}	2 (2) ^{Aa}	2 (2) ^{Aa}
SRL	1 (1) ^{Ab}	1 (1) ^{Ab}	1 (1) ^{Ab}	1 (1) ^{Ab}	1 (1) ^{Ab}	1,5 (1-2) ^{Aa}	2 (2) ^{Aa}	2 (2) ^{Aa}	2 (2) ^{Aa}
Estado de consciência									
L84	1 (1) ^{Ab}	1 (1) ^{Ab}	1 (1) ^{Ab}	1 (1) ^{Ab}	1 (1-2) ^{Ab}	1 (1) ^{Ab}	2 (1-2) ^{Aa}	2 (2) ^{Aa}	1 (1-2) ^{Ab}
SRL	1 (1) ^{Ab}	1 (1-1,75) ^{Ab}	1 (1) ^{Ab}	2 (1,25-2) ^{Aa}	1,5 (1-2) ^{Aab}	2 (1,25-2) ^{Aa}	2 (2) ^{Aa}	1,5 (1-2) ^{Aab}	1,5 (1-2) ^{Aab}
Grau de sonolência									
L84	1 (1) ^{Ab}	1 (1) ^{Ab}	1 (1-2) ^{Ab}	2 (2-3) ^{Aab}	2 (2) ^{Ab}	3 (2-3) ^{Aa}	3 (2-3) ^{Aa}	2 (2-3) ^{Aab}	2 (2) ^{Ab}
SRL	1 (1) ^{Ab}	1 (1) ^{Ab}	2 (2) ^{Ab}	2 (2) ^{Ab}	2 (2) ^{Ab}	2 (2) ^{Ab}	2 (2-3) ^{Aab}	3 (3) ^{Aa}	2 (2-3) ^{Aab}

A, B, a, b Médias seguidas de letras diferentes, maiúsculas na coluna (solução) e minúsculas na linha (momento), diferem entre si (p<0,05).

Coloração de mucosa: 1 (rósea) e 2 (rósea-clara); Estado de consciência: 1 (alerta) e 2 (dormindo); Grau de sonolência: 1 (ausente), 2 (leve) e 3 (moderada);

ANEXOS

ANEXO 1

Aprovação do projeto de pesquisa nº 21447.2015.64 vinculado à dissertação emitido pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/UEL).



Universidade
Estadual de Londrina

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

OF. CIRC. CEUA Nº 247/2015

Londrina, 15 de Dezembro de 2015.

Prezada Pesquisadora,

Certificamos que o projeto intitulado "**Caracterização do desequilíbrio ácido base e efeito do tratamento em cães com gastroenterite hemorrágica**", protocolo CEUA nº 21447.2015.64, sob a responsabilidade de **Karina Keller Marques da Costa Flaiban**, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino), encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), foi **aprovado** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual de Londrina (CEUA/UEL), em reunião realizada em **17/11/2015**.

O projeto tem como objetivo caracterizar as alterações hídricas, eletrolíticas e ácido base de cães com gastroenterite hemorrágica; testar o efeito da Solução de Ringer com Lactato em cães com acidose metabólica; investigar o potencial alcalinizante da nova solução eletrolítica com concentração elevada de lactato de sódio em cães com acidose metabólica. Para isso 60 animais que apresentarem sinais clínicos e alterações clínico-patológicas compatíveis com gastroenterite viral hemorrágica e forem incluídos no estudo serão submetidos a uma colheita de sangue no momento do internamento (momento 0), para a realização da hemogasometria e caracterização do desequilíbrio ácido base presente. Na segunda etapa do estudo, 20 animais que estiverem dentro dos critérios de inclusão de desidratação grave, acidose metabólica moderada a grave, sem comprometimento pulmonar concomitante, serão divididos em grupo controle, que receberão o tratamento habitual, solução de Ringer com lactato a uma velocidade correspondente a 6 a 8 ml/kg/hora por todo o período de internamento até a melhora clínica e alta médica. O total de animais será de 80, sendo 60 na caracterização do desequilíbrio ácido base presente e 20 na análise do efeito do tratamento.

Vigência do Projeto	01/02/2016 a 31/12/2018
Espécie/linhagem	Cão / Indeterminado
Nº de animais	80
Peso/Idade	Indeterminado / >1 ano
Sexo	Machos e Fêmeas
Origem	Hospital Veterinário da UEL
Amostras a serem coletadas	Sangue

Cumpra-se orientar que caso pretendam-se quaisquer alterações no protocolo experimental aprovado, deve-se submeter o novo protocolo à apreciação da CEUA/UEL anteriormente à execução das modificações.

Coloco-me à disposição para quaisquer esclarecimentos que se fizerem necessária. Sem mais para o momento, subscrevo, cordialmente,


 Prof. Dr. Waldiceu Aparecido Verrri Júnior
 Coordenador da CEUA/UEL

ANEXO 2

Aprovação de adendo do projeto de pesquisa nº 21447.2015.64 vinculado à dissertação emitido pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/UEL).



Universidade
Estadual de Londrina

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

OF. CIRC. CEUA Nº 92/2018

Londrina, 07 de Junho de 2018.

Prezado (a) professor (a)

Em resposta ao pedido de adendo 8724.2018.19 ao projeto CEUA processo nº 21447.2015.64, aprovado conforme OF. CIRC nº 247/2015, intitulado **“Caracterização do desequilíbrio ácido base e efeito do tratamento em cães com gastroenterite hemorrágica.”** sob-responsabilidade de **Karina Keller Marques da Costa Flaiban**, o mesmo teve parecer aprovado em **04/06/2018** para a utilização de 20 cães saudáveis que forem oferecidos voluntariamente pelos guardiões que firmarem o termo de consentimento livre esclarecido.

Os cães receberão duas soluções (Ringer lactato ou solução contendo 84 m Eq lactato) por via intravenosa, seguindo o mesmo protocolo previsto para cães acidóticos.

Cumprido orientar que caso pretendam-se quaisquer alterações no protocolo experimental aprovado, deve-se submeter o novo protocolo à apreciação da CEUA/UEL anteriormente à execução das modificações.

Coloco-me à disposição para quaisquer esclarecimentos que se fizerem necessários. Sem mais para o momento, subscrevo, cordialmente.

Maria Fernanda R. Graciano
 Profa. Dra. Maria Fernanda Rodrigues Graciano
 Coordenadora da CEUA/UEL

Ilmo.(a) Sr.(a)
 Prof. (a) Dr. (a) **Karina Keller Marques da Costa Flaiban**
 Responsável pelo projeto *ICCA*