



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

MARIANA COSENZA

**EFEITO DA SOLUÇÃO DE RINGER COM LACTATO EM
EQUINOS, OVELHAS E BEZERROS SADIOS E
CAPACIDADE ALCALINIZANTE EM OVELHAS
ACIDÓTICAS**

Londrina
2012

MARIANA COSENZA

**EFEITO DA SOLUÇÃO DE RINGER COM LACTATO EM
EQUINOS, OVELHAS E BEZERROS SADIOS E
CAPACIDADE ALCALINIZANTE EM OVELHAS
ACIDÓTICAS**

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 em Ciência Animal. Orientador: Prof. Dr. Júlio Augusto Naylor Lisboa.

Londrina
2012

**Catálogo elaborado pela Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central da
Universidade Estadual de Londrina.**

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)

C834e Cosenza, Mariana.

Efeito da solução de Ringer com lactato em equinos, ovelhas e bezerros sadios e capacidade alcalinizante em ovelhas acidóticas / Mariana Cosenza. - Londrina, 2012.
63f.: il.

Orientador: Júlio Augusto Naylor Lisbôa.

Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, 2012. Inclui bibliografia.

1. Animais - Doenças - Teses. 2. Acidose - Animais - Teses. 3. Equilíbrio hidroeletrolítico (Fisiologia) - Teses. 4. Solução eletrolítica - Teses. 5. Veterinária - Teses. I. Lisbôa, Júlio Augusto Naylor. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Agrárias. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal. III. Título.

CDU 619:636.1/.3

O presente trabalho foi realizado no Setor de Grandes Animais e no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina, envolvendo o Departamento de Clínicas Veterinárias e o Departamento de Medicina Veterinária Preventiva do Centro de Ciências Agrárias dessa Universidade, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal, área de concentração Sanidade Animal, pelo Programa de Pós-graduação em Ciência Animal, sob a orientação do Prof. Dr. Júlio Augusto Naylor Lisbôa.

Os recursos financeiros para o desenvolvimento do projeto foram obtidos junto ao Conselho de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior - CAPES

MARIANA COSENZA

**EFEITO DA SOLUÇÃO DE RINGER COM LACTATO EM EQUINOS,
OVELHAS E BEZERROS SADIOS E CAPACIDADE ALCALINIZANTE
EM OVELHAS ACIDÓTICAS**

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 em Ciência Animal

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Júlio Augusto Naylor Lisbôa
UEL – Londrina – PR

Prof. Dr. Fernando José Benesi
USP – Butantã – SP

Prof. Dr. Roberto Calderon Gonçalves
UNESP – Botucatu – SP

Londrina, 24 de agosto de 2012.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família, minha mãe Marisa Nila Pontes e meu pai Celso Luiz Cosenza por me proporcionarem a oportunidade de realizar este importante projeto da minha vida

Ao meu marido Rodrigo Guimarães Ferreira, pela paciência, participação e companheirismo durante a execução do trabalho

Aos meus filhos Lara Cosenza Ferreira e Caio Cosenza Ferreira, que chegaram de surpresa no meio do projeto.... e hoje são a razão do meu viver

Ao meu orientador, Prof. Dr. Júlio Augusto Naylor Lisbôa

A todos os professores e amigos da UEL pelo conhecimento adquirido durante todo esse período, em especial: Professores: Ney Carlos Reichert Netto, Antônio César de Oliveira Dearo, Augusto José S.A. Sampaio e Carmen Ester Grumadas

Aos estagiários, bolsistas e amigos que participaram efetivamente do projeto e foram meus braços direito e esquerdo Ronaldo Gardano, Loraine Inês Fernandes, Priscilla Fajardo Valente Pereira

Aos funcionários do Laboratório de Patologia Clínica Veterinária da UEL

A prof^a. Karina Keller Marques da Costa Flaiban e prof^a Maria Isabel Mello Martins pelas sugestões feitas durante a banca de qualificação

A Mariana Marcantonio Coneglian e Fernanda Tamara Neme Mobaid Agudo Romão pela amizade e apoio no projeto

COSENZA, M. **Efeito da solução de Ringer com lactato em equinos, ovelhas e bezerros sadios e capacidade alcalinizante em ovelhas acidóticas.** 2012. 63.f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Universidade Estadual de Londrina, Londrina.

RESUMO

Em virtude da escassez de informações sobre o assunto, o objetivo deste trabalho foi investigar os efeitos da solução de Ringer com lactato (SRL) sobre os equilíbrios hídrico, eletrolítico e acidobase de algumas espécies animais de grande porte sadias e, testar a hipótese de que o efeito alcalinizante da solução de Ringer com lactato (SRL) pode ser maior nos animais portadores de acidose metabólica do que nos sadios, como consequência da necessidade de retorno ao equilíbrio. Animais sadios de diferentes espécies: Equinos adultos (n=6), ovelhas adultas (n=6) e bezerros (n=5) e ovelhas adultas (n=6) com acidose láctica ruminal aguda induzida (ALRA), receberam a SRL em volume correspondente a 10% do peso corporal, administrada por infusão contínua intravenosa durante quatro (ovelhas e bezerros) ou seis (equinos) horas. Amostras de sangue venoso e de urina foram colhidas em quatro momentos: antes do início da infusão, na metade do volume infundido, ao término da infusão e duas (ovelhas e bezerros) ou três (equinos) horas após. Foram determinados valores de pH sanguíneo e urinário, de pCO_2 , HCO_3^- e BE no sangue, de Na^+ , K^+ , Cl^- , SID, AG, PPT, A_{tot} e lactato L no plasma, e das excreções fracionadas urinárias de Na^+ , K^+ , Cl^- e lactato L. Nos animais sadios, a SRL provocou hemodiluição e não afetou os equilíbrios eletrolítico e acidobase nas três espécies estudadas. Nas ovelhas acidóticas, apesar de eficaz para reverter a desidratação, não foi capaz de corrigir a acidose metabólica presente após a indução da ALRA. É questionável que essa solução eletrolítica seja considerada alcalinizante e indicada para o tratamento de animais acidóticos. Por outro lado, deve ser considerada segura para a terapia de manutenção com infusão de grandes volumes porque não provoca desequilíbrios eletrolíticos.

Palavras-chave: Equilíbrio hidroeletrólítico. Equilíbrio acidobase. Acidose metabólica. Terapia com fluidos. Solução eletrolítica.

COSENZA, M. **Lactated Ringer's solution effect on healthy horses, ewes and calves and alkalinizing efficacy in acidotic ewes.** 2012. 63 p. Dissertation (Master's degree in Animal Science) - Estadual University of Londrina, Londrina.

ABSTRACT

The effects of lactated Ringer's solution (LRS) on fluid, electrolyte and acid-base balances were investigated in some healthy large animal species and investigate if the alkalinizing effect of lactated Ringer's solution (LRS) is greater in animals with metabolic acidosis than in healthy ones, as a result of the need for restore acid-base balance. LRS was intravenously infused in different healthy species: six adult horses, six adult ewes and five calves and six adult ewes with experimentally induced acute rumen lactic acidosis (ARLA), in a volume corresponding to 10% of body weight, continuously during four (ewes and calves) or six (horses) hours. Venous blood and urine samples were taken in four moments: before the beginning, in the middle, at the end of the infusion and two (ewes and calves) or three (horses) hours after. Blood and urine pH, blood pCO₂, HCO₃⁻ and BE, and plasma Na⁺, K⁺, Cl⁻, TP and L lactate were measured. Na⁺, K⁺, Cl⁻ and L lactate fractional clearance and plasma SID, AG, and A_{tot} were calculated. In all healthy species LRS caused hemodilution but didn't change electrolyte and acid-base balances. In the acidotic ewes, the infusion of this solution was effective for dehydration reversion but was unable to correct metabolic acidosis. It is dubious to consider LRS as an alkalinizing solution and to use this for the treatment of acidotic animals. On the other hand, LRS must be considered safe for maintenance therapy with large volume infusions because it doesn't induce electrolyte imbalances.

Key words: Hydric and electrolyte balance. Acid base balance. Metabolic acidosis. Fluid therapy. Electrolyte solution.

LISTA DE TABELAS

EFEITO DA SOLUÇÃO DE RINGER COM LACTATO SOBRE OS EQUILÍBRIOS HÍDRICO, ELETROLÍTICO E ACIDOBASE DE EQUINOS, OVELHAS E BEZERROS SADIOS

- Tabela 1** – Variação ($x \pm s$) do pH, pressão parcial de dióxido de carbono (pCO_2), bicarbonato (HCO_3^-), excesso de bases (BE), proteína plasmática total (PPT), sódio (Na^+), potássio (K^+), cloreto (Cl^-), lactato L, diferença de íons fortes (SID), anion gap (AG) e ácidos fracos não voláteis (Atot) sanguíneos, do pH e densidade urinários e das excreções fracionadas (EF) de sódio, potássio, cloreto e lactato L de equinos sadios durante e após a administração intravenosa da solução de Ringer com lactato em volume correspondente a 10% do peso corporal..... 33
- Tabela 2** – Variação ($X \pm s$) do pH, pressão parcial de dióxido de carbono (pCO_2), bicarbonato (HCO_3^-), excesso de bases (BE), proteína plasmática total (PPT), sódio (Na^+), potássio (K^+), cloreto (Cl^-), lactato L, diferença de íons fortes (SID), anion gap (AG) e ácidos fracos não voláteis (Atot) sanguíneos, do pH e densidade urinários e das excreções fracionadas (EF) de sódio, potássio, cloreto e lactato L de ovelhas sadias durante e após a administração intravenosa da solução de Ringer com lactato em volume correspondente a 10% do peso corporal..... 34
- Tabela 3** – Variação ($X \pm s$) do pH, pressão parcial de dióxido de carbono (pCO_2), bicarbonato (HCO_3^-), excesso de bases (BE), proteína plasmática total (PPT), sódio (Na^+), potássio (K^+), cloreto (Cl^-), lactato L, diferença de íons fortes (SID), anion gap (AG) e ácidos fracos não voláteis (Atot) sanguíneos, do pH e densidade urinários e das excreções fracionadas (EF) de sódio, potássio, cloreto e lactato L de bezerros sadios durante e após a administração intravenosa da solução de Ringer com lactato em volume correspondente a 10% do peso corporal..... 35

ANEXO

- Tabela 1** – Variação ($\bar{X} \pm s$) do pH, pressão parcial de dióxido de carbono ($p\text{CO}_2$), pressão parcial de oxigênio ($p\text{O}_2$), bicarbonato (HCO_3^-), excesso de bases (BE), proteína plasmática total (PPT), sódio (Na^+), potássio (K^+), cloreto (Cl^-), lactato L, diferença de íons fortes (SID), anion gap (AG) e ácidos fracos não voláteis (A_{tot}) sanguíneos, do pH e densidade urinários e das excreções fracionadas (EF) de sódio, potássio, cloreto e lactato L de ovinos sadios (S) e acidóticos (A) durante e após a administração intravenosa da solução de Ringer com lactato em volume correspondente a 10% do peso corporal 57
- Tabela 2** – Variação ($\bar{x} \pm s$) do pH e densidade urinários e das excreções fracionadas (EF) urinárias de sódio, potássio, cloreto e lactato L de ovelhas que receberam a administração intravenosa da solução de Ringer com lactato em volume correspondente a 10% do peso corporal na condição de sadias (S) e após desenvolverem acidose metabólica (A)..... 58

LISTA DE FIGURAS

EFEITO ALCALINIZANTE DA SOLUÇÃO DE RINGER COM LACTATO EM OVELHAS SADIAS E ACIDÓTICAS

- Figura 1** – Variação do pH da pressão de dióxido de carbono (pCO_2), da concentração do bicarbonato (HCO_3^-) e do excesso de bases (BE) no sangue de ovelhas sadias (—) após desenvolverem acidose metabólica (---) que receberam a administração intravenosa da solução de Ringer com lactato em volume correspondente a 10% do peso corporal durante 4 horas de infusão contínua 47
- Figura 2** – Variações das concentrações de sódio (Na^+), cloretos (Cl^-) e potássio (K^+) e da diferença de íons fortes (SID) no soro sanguíneo de ovelhas sadias (—) e após desenvolverem acidose metabólica (---) que receberam a administração intravenosa da solução de Ringer com lactato em volume correspondente a 10% do peso corporal durante 4 horas de infusão contínua..... 48
- Figura 3** – Variações das concentrações de excreção fracionada de sódio (EF Na), excreção fracionada cloretos (EF Cl) e excreção fracionada de potássio (EF K) e do pH urinário de ovelhas sadias (—) e após desenvolverem acidose metabólica (---) que receberam a administração intravenosa da solução de Ringer com lactato em volume correspondente a 10% do peso corporal durante 4 horas de infusão contínua..... 49

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

A ⁻	carga negativa dos ácidos fracos
AG	<i>anion gap</i> - hiato aniônico
ALRA	acidose láctica ruminal aguda
Atot	concentração total de ácidos fracos
BE	excesso de bases
Cl ⁻	cloreto
CO ₂	dióxido de carbono
D	dextrógiro
EF	excreção fracionada
H ⁺	íons hidrogênio
HCO ₃ ⁻	bicarbonato
K ⁺	potássio
L	levógiro
Na ⁺	sódio
pCO ₂	pressão parcial de dióxido de carbono
pK1'	logaritmo negativo da constante de dissociação do CO ₂
pO ₂	pressão parcial de oxigênio
PPT	proteínas plasmáticas totais
S	solubilidade do CO ₂ sanguíneo
SID	<i>strong ion difference</i> - diferença de íons fortes
SRL	Solução de Ringer com lactato

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 A SOLUÇÃO DE RINGER COM LACTATO	15
2.2 EQUILÍBRIO ACIDOBASE: INTERPRETAÇÃO DO MÉTODO TRADICIONAL E NÃO TRADICIONAL	16
2.3 ACIDOSE METABÓLICA	18
2.4 ACIDOSE METABÓLICA EM EQUINOS, OVINOS E BEZERROS	19
2.5 TRATAMENTO DA ACIDOSE METABÓLICA	20
3 OBJETIVOS	22
3.1 OBJETIVO GERAL	22
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
4 ARTIGOS PARA PUBLICAÇÃO	23
4.1 EFEITO DA SOLUÇÃO DE RINGER COM LACTATO SOBRE OS EQUILÍBRIOS HÍDRICO, ELETROLÍTICO E ACIDOBASE DE EQUINOS, OVELHAS E BEZERROS SADIOS	23
4.1.1 Introdução	24
4.1.2 Material e Métodos	25
4.1.3 Resultados e Discussão	27
4.1.4 Conclusão	30
4.1.5 Fontes de Aquisição	30
4.1.6 Comitê de Ética	31
4.1.7 Referências	31
4.2 EFEITO ALCALINIZANTE DA SOLUÇÃO DE RINGER COM LACTATO EM OVELHAS SADIAS E ACIDÓTICAS	36
4.2.1 Introdução	37
4.2.2 Material e Métodos	38
4.2.3 Resultados e Discussão	40
4.2.4 Conclusão	44
4.2.5 Fontes de Aquisição	44
4.2.6 Comitê de Ética	45

4.2.7 Referências	45
5 DISCUSSÃO GERAL	50
6 CONCLUSÕES GERAIS	52
REFERÊNCIAS	53
ANEXOS	56

1 INTRODUÇÃO

Há exatos 80 anos, a solução de Ringer com lactato (SRL) foi formulada por um médico pediatra e bioquímico chamado Alexis Hartmann, que modificou a solução desenvolvida anteriormente por Sidney Ringer, acrescentando lactato, com o objetivo de promover alcalinização em seus pacientes que apresentavam acidose metabólica (LEE, 1981). A SRL é uma solução cristalóide poliiônica, ligeiramente hiposmolar e amplamente empregada nas medicinas humana e veterinária para terapia parenteral com fluidos. O lactato induz alcalinização após metabolização hepática mediante duas vias metabólicas: a gliconeogênese e a via oxidativa, reações onde íons bicarbonato (HCO_3^-) são, direta ou indiretamente gerados (CONSTABLE, 2003).

A acidose metabólica é um distúrbio do equilíbrio acidobase que pode estar associada a diversas enfermidades, é caracterizada pelo aumento dos íons hidrogênio e/ou pela perda dos íons bicarbonato, resultando na queda do pH sanguíneo. O tratamento para a correção da acidose metabólica é a administração de soluções alcalinizantes.

A solução que contém bicarbonato de sódio é, ainda hoje, a solução de escolha e a mais comumente utilizada, devido à sua ação imediata. Porém, exames hemogasométricos devem ser realizados para que a quantidade necessária a ser administrada seja calculada corretamente (RADOSTITS et al., 2007), recurso este, dificilmente disponível para o clínico veterinário, principalmente a campo, onde há dificuldade de acesso ao aparelho de hemogasometria. Erros na estimativa da quantidade de bicarbonato de sódio podem provocar efeitos colaterais, como hipernatremia, alcalose iatrogênica, acidose paradoxal do fluido cefalorraquidiano e hemorragia intracraniana (HARTSFIELD; THURMON; BENSON, 1981).

O acetato, o propionato e o lactato podem ser utilizados no tratamento da acidose metabólica, pois são agentes precursores do bicarbonato (NAYLOR; FORSYTH, 1986). No Brasil, apenas o lactato é encontrado, presente na solução de Ringer com lactato (SRL) e dentre as opções comerciais de soluções eletrolíticas para administração intravenosa de grandes volumes seria a única solução capaz de promover a correção simultânea da desidratação, dos desequilíbrios eletrolíticos e da acidose metabólica.

Apesar de ser uma solução amplamente empregada e considerada como alternativa à solução de bicarbonato de sódio para o tratamento de animais de grande porte acometidos por acidose metabólica, existem poucos estudos sobre o real potencial alcalinizante em diferentes espécies e em situações de equilíbrio e desequilíbrio acidobase.

Devido à concentração de lactato presente na SRL (28mEq/L), sugere-se que esta possua potencial alcalinizante reduzido (FLAIBAN et al. 2009). Este potencial pode, ainda, variar entre as espécies animais, pois depende da metabolização e da quantidade de lactato L presente na solução. Além disso há hipótese de que em animais portadores de acidose metabólica, o efeito alcalinizante da SRL poderia ser maior em razão da necessidade para retorno à situação de equilíbrio.

Apesar de a SRL ser considerada uma solução com potencial alcalinizante e de ser frequentemente utilizada para o tratamento de animais portadores de acidose metabólica, não se sabe ao certo o seu real efeito sobre o equilíbrio acidobase.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 A SOLUÇÃO DE RINGER COM LACTATO

A solução de Ringer foi formulada para humanos há mais de 100 anos pelo médico, professor e pesquisador Sidney Ringer. Através de vários experimentos, Ringer constatou que sais de sódio, potássio, cálcio e cloro em concentrações e proporções definidas eram necessários para as atividades celulares e plasmáticas. Hartmann, médico pediatra e bioquímico, em 1932, modificou a solução de Ringer, adicionando lactato de sódio, com a finalidade de combater a acidose em seus pacientes (LEE, 1981). A solução de Ringer com lactato é ligeiramente hiposmolar (275 mOsm/L), possui uma composição iônica balanceada, 130 mEq/L de sódio, 109 mEq/L de cloreto, 4 mEq/L de potássio e 3 mEq/L de cálcio, próxima a do plasma humano e contém lactato, que é um precursor de bases, que ao ser metabolizado pelo organismo, produz efeito alcalinizante (CONSTABLE, 2003).

Segundo Kasari (1999) a SRL possui potencial alcalinizante, pois o lactato é um precursor de bases metabolizável e íons hidrogênios livres são neutralizados durante o processo de metabolização. Sendo assim, a SRL seria a única solução comercial capaz de promover a correção da desidratação, dos desequilíbrios eletrolíticos e da acidose metabólica, simultaneamente. É amplamente empregada na rotina de tratamento em medicina veterinária, nas diferentes espécies animais, sempre que há a suspeita da existência do estado de acidose metabólica.

Na América do Norte, as soluções de Ringer com lactato são misturas racêmicas (KASARI, 1999; CONSTABLE, 2003). Porém, no Brasil, segundo Lisbôa e colaboradores (2007a), as soluções comerciais de Ringer com lactato apresentam em média 89,8% de concentração do isômero L do lactato total presente nas soluções. Este fato é relevante, pois implica em maior potencial alcalinizante das soluções nacionais, pois o lactato D, ao contrário do L, é lentamente metabolizado (NAYLOR; FORSYTH, 1986). É provável que a grande maioria dos fabricantes nacionais utilizem como matéria prima, o ácido láctico proveniente da fermentação láctica de açúcares, o que explica o predomínio marcante do lactato L presente nas soluções comerciais (LISBÔA et al., 2007a).

2.2 EQUILÍBRIO ACIDOBASE: INTERPRETAÇÃO PELOS MÉTODOS TRADICIONAL E NÃO TRADICIONAL

As atividades funcionais adequadas das enzimas, manutenção da estrutura protéica e distribuição iônica do organismo, depende entre outros fatores, da manutenção do pH sanguíneo (CARLSON, 1997). O metabolismo corporal gera diariamente cerca de 50 a 100 mmol de íons hidrogênio (H⁺), provenientes do metabolismo de proteínas e de fosfolípidos na forma de ácidos fixos, e cerca de 10.000 a 15.000 mmol de dióxido de carbono (CO₂), provenientes do metabolismo de carboidratos e de lípidos na forma de ácidos voláteis, os quais são liberados no fluido extracelular (DiBARTOLA, 2006).

Para que seja mantido o equilíbrio, ou seja, a concentração de H⁺ mantida relativamente estável, o organismo apresenta duas formas de regulação, o tamponamento e a excreção dos íons H⁺ (CARLSON, 1997). Os pulmões contribuem com a regulação do equilíbrio acidobase por meio da ventilação alveolar e da eliminação contínua do excesso do CO₂ (ácido volátil) produzido pelo metabolismo. O fígado metaboliza os aminoácidos e produz ácidos não voláteis que devem ser excretados, e os rins atuam ativamente excretando água e eletrólitos e conservando bicarbonato (DiBARTOLA, 2006).

Para interpretar a forma como o organismo mantém este equilíbrio, existem atualmente, duas formas de abordagem: a chamada tradicional, baseada na equação de Henderson-Hasselbach e a abordagem não tradicional, proposta por Stewart (1983) e simplificada por Constable (1999).

A abordagem tradicional considera a equação de Henderson-Hasselbach, para a determinação do pH, e atribui os desequilíbrios, acidose e alcalose, a alterações da pCO₂ ou da concentração de bicarbonato [HCO₃⁻], classificando-os em respiratório e metabólico, respectivamente. Assim, temos a equação: $pH = pK_1' + \log \frac{[HCO_3^-]}{S pCO_2}$

S pCO₂

São então identificados quatro tipos de distúrbios acidobase distintos: acidose respiratória (pCO₂ aumentada), alcalose respiratória (pCO₂ diminuída), acidose metabólica (HCO₃⁻ diminuído) ou alcalose metabólica (HCO₃⁻ aumentado). No organismo sadio, estas alterações são prontamente compensadas pelo componente oposto. Na acidose metabólica, o organismo irá responder com alcalose respiratória compensatória, com o objetivo de manter o pH o mais próximo possível de valores fisiológicos. Caso a resposta

compensatória não seja suficiente há queda do pH sanguíneo, definida como acidemia (DiBARTOLA, 2006).

Porém, esta abordagem tradicional não determina a causa da alteração acidobase durante a doença, desconsiderando a importância das concentrações dos eletrólitos e das proteínas na determinação do equilíbrio acidobase (STAMPFLI, 2006).

Já a abordagem não tradicional, considera pH e HCO_3^- como variáveis dependentes, sendo suas alterações decorrentes das modificações das variáveis independentes, como a pCO_2 , a SID (diferença de íons fortes) e a Atot (concentração total de ácidos fracos não voláteis). Variáveis ditas independentes se alteram por um fator externo ao sistema e, conseqüentemente as variáveis dependentes também irão se alterar (KURTZ et al., 2008). Esta teoria é baseada em três conceitos: 1. A lei da eletroneutralidade, 2. Equilíbrio de dissociação dos ácidos fracos, 3. A lei de conservação das massas (STEWART, 1983).

A lei da eletroneutralidade determina que nas soluções aquosas a soma dos cátions deve ser sempre igual a soma dos ânions. O *anion gap* (AG) representa numericamente a diferença entre cátions e ânions que não são mensurados. Suas alterações refletem alterações na concentração dos ânions, uma vez que modificações nas concentrações de cátions são geralmente incompatíveis com a vida (DiBARTOLA, 2006).

Para a compreensão das alterações do equilíbrio acidobase foi desenvolvido o conceito de gamblegrama, que demonstra graficamente a proporção de cátions (sódio e potássio) e de ânions (cloreto, bicarbonato, lactato e A^- (carga negativa de ácidos fracos), demonstrando quantitativamente o equilíbrio ou desequilíbrio entre cátions e ânions em solução aquosa (sangue ou soro) (STAMPFLI, 2006).

O equilíbrio de dissociação dos ácidos fracos, ocorre de forma que um ácido fraco [HA] se dissocia parcialmente em íons $[\text{H}^+]$ e $[\text{A}^-]$, sendo que as quantidades de $[\text{H}^+]$, $[\text{A}^-]$ e [HA] satisfaçam o equilíbrio de dissociação: $[\text{H}^+] \cdot [\text{A}^-] = K_a \cdot [\text{HA}]$, onde K_a é a constante de dissociação (STEWART, 1983).

A lei de conservação das massas determina que a concentração total não se altera, mesmo que a distribuição sofra modificações (STEWART, 1983).

Os íons presentes no plasma podem ser diferenciados em íons não tampões, chamados íons fortes, os quais estão completamente dissociados em pH fisiológico e, em íons tampão, não completamente dissociados em pH fisiológico e que derivam de ácidos e bases fracos plasmáticos. Os íons fortes são o sódio, o potássio, o cloreto, o lactato (CONSTABLE, 1999). Estes não exercem ação tamponante, mas exercem efeito elétrico, uma vez que a soma de cátions completamente dissociados não equivale à soma dos ânions e, esta diferença, é

representada pela SID (diferença de íons fortes), alterações nas concentrações destes íons influenciam as concentrações de H^+ e HCO_3^- alterando a SID e, conseqüentemente, o equilíbrio acidobase (CONSTABLE, 1999).

Os íons tampão, são íons capazes de prevenir alteração no pH, doando ou recebendo H^+ , quando ocorre adição de base ou ácido a uma solução. Sua eficácia irá depender da sua concentração e do seu pKa (pH do meio em que o composto é ionizado a 50%), ou seja, quanto mais próximo o pKa for do pH fisiológico, maior será a sua eficácia (SMITH; TAYLOR, 2005).

Os íons tampão ainda podem ser classificados em voláteis (bicarbonato) e não voláteis, representados pelas proteínas plasmáticas e pelo fosfato na forma de ácidos fracos não voláteis (A_{tot}) (CONSTABLE, 1999). As proteínas plasmáticas e os fosfatos, juntamente com a hemoglobina, compoem um sistema fechado (com quantidades fixas de tampão) e a hemoglobina não é regulada com base no equilíbrio acidobase (RADOSTITS et al., 2007). O sistema ácido carbônico/bicarbonato compõe um sistema aberto, e é regulado pelos rins e pulmões (CONSTABLE, 1999).

2.3 ACIDOS E METABÓLICA

A acidose metabólica é um desequilíbrio acidobase comumente encontrado porque acompanha muitas enfermidades, tais como as diarreias, a acetonemia, os choques hipovolêmico, endotoxêmico e septicêmico, a acidose láctica ruminal aguda e a insuficiência renal. É um distúrbio caracterizado pela redução do pH sanguíneo, diminuição da concentração de íons HCO_3^- , diminuição do excesso de bases (BE), o qual na acidose metabólica assume o valor negativo, sendo chamado então de déficit de bases (SMITH; TAYLOR, 2005) e pelo aumento da concentração de íons H^+ e diminuição secundária compensatória da pCO_2 (DiBARTOLA, 2006). A perda de íons de sódio, a retenção de cloreto ou o aumento de ânions não mensurados como o lactato e os cetoácidos, reduzem a SID. As elevações da A_{tot} por hiperfosfatemia originada de insuficiência renal ou obstrução uretral irão acarretar acidose (DiBARTOLA, 2006). Além disso, a perda de fluidos corporais ricos em HCO_3^- , produção de ácidos fixos pelo metabolismo corporal ou menor excreção renal de ácidos são causas de desenvolvimento da acidose metabólica (DiBARTOLA, 2006).

2.4 ACIDOS E METABÓLICA EM EQUINOS, OVELHAS E BEZERROS

Equinos, ovelhas e bezerros, apresentam frequentemente distúrbios que resultam em acidose metabólica.

Na espécie equina, algumas particularidades anatômicas do aparelho digestório, predispoem a graves alterações morfofisiológicas responsáveis por dores abdominais intensas, denominadas cólica ou abdômen agudo. Em equinos com cólica, as alterações ocorridas nas alças intestinais repercutem diretamente na composição dos fluidos orgânicos (VALADÃO; ÁVILA JÚNIOR; CAMPOS FILHO, 1996).

Equinos com cólica frequentemente apresentam desidratação, e a hipovolemia decorrente produz baixa perfusão tecidual, o que limita o fornecimento de oxigênio para os tecidos e provoca diminuição na excreção de íons H^+ pelos rins (ALVES et al., 2005). A hipóxia tecidual aumenta a biossíntese do ácido láctico originário do metabolismo anaeróbico (glicólise), liberando-o mais rapidamente do que ele pode ser oxidado ou reconvertido em glicose ou glicogênio pelo fígado (GOSSET et al., 1987).

Na espécie ovina a acidose metabólica está associada, principalmente em rebanhos confinados, ao consumo excessivo de carboidratos prontamente fermentáveis que causam rápida fermentação, produção de ácido láctico e queda no pH ruminal para níveis não fisiológicos. Uma quantidade elevada de carboidratos promove o crescimento de bactérias produtoras de ácido láctico, ocasionando acidez ruminal que inibe ou destrói outros microorganismos do rúmen (GARRY, 1993). A acidose láctica ruminal aguda (ALRA) é gerada pela ingestão de carboidratos solúveis não estruturais, os quais, fermentados pelas bactérias ruminais, produzem grandes quantidades de ácido láctico, levando inicialmente à acidose ruminal e, em seguida, a uma acidose metabólica e desidratação (MARUTA; ORTOLANI, 2002).

Os bezerros também apresentam quadros clínicos acompanhados por acidose metabólica, e a diarreia mostra-se como sinal clínico comum à diferentes afecções (GONÇALVES et al. 1991). O excesso de água eliminada nas fezes provoca desequilíbrios hídrico, eletrolítico e acidobase, que se acentuam com a permanência do quadro diarreico (GONÇALVES et al. 1991). A hemoconcentração provocada pela perda de água compromete a perfusão sanguínea e a oxigenação das células, que passam a realizar metabolismo anaeróbico sintetizando ácido láctico e gerando um quadro de acidose metabólica (KASARI, 1999).

É comum na clínica médica de grandes animais a ocorrência destes distúrbios descritos, associados à desidratação, onde a perda do volume de líquido circulante, leva à diminuição da perfusão capilar e do débito cardíaco e conseqüentemente, há queda da pressão arterial, queda do fluxo sanguíneo renal e da filtração glomerular, concentrando mais a urina e eliminando poucos íons H^+ (UNDERWOOD, 1992).

2.5 TRATAMENTO DA ACIDOSE METABÓLICA

Atualmente, o tratamento da acidose metabólica é realizado por meio de infusões de soluções de bicarbonato de sódio. Para a correção da acidose metabólica, a quantidade de bicarbonato a ser infundida no animal é obtida a partir do valor do BE, aplicando-se a seguinte fórmula: HCO_3^- (mmol) = BE (mmol/L) x peso corporal (kg) x 0,5 (L/kg), onde 0,5 representa o volume de distribuição dos íons HCO_3^- no organismo (BERCHTOLD, 2009). Porém, a administração rápida ou erro no cálculo para a correção da acidose, infundindo uma quantidade excessiva de bicarbonato de sódio, pode ocasionar efeitos colaterais como alcalose iatrogênica, intoxicação por sódio, hipopotassemia, acidose paradoxal do líquido cefalorraquidiano e hemorragia intracraniana (HARTSFIELD; THURMON; BENSON, 1981).

Uma alternativa para a correção da acidose metabólica é o uso de soluções que contenham outros tampões metabolizáveis como o acetato, o propionato e o lactato. No Brasil, apenas é possível encontrar o lactato, presente na solução de Ringer com lactato. O lactato induz alcalinização após metabolização hepática mediante duas vias metabólicas: a gliconeogênese e a oxidativa (Ciclo de Krebs). É um precursor de bases e íons bicarbonato (HCO_3^-) são direta, ou indiretamente, gerados durante o processo de metabolização (CONSTABLE, 2003).

Poucos estudos foram realizados com a solução de Ringer com lactato (SRL). Em experimentos prévios foi demonstrado que a administração da SRL influenciou pouco o equilíbrio acidobase de bezerros (LISBÔA et al., 2007) e de ovelhas sadias (FLAIBAN et al., 2009). Resultado parecido foi observado em equinos acometidos por compactação induzida de cólon maior, mesmo quando administrada em volume correspondente a 19% do peso corporal (RIBEIRO FILHO et al., 2007). Em estudos com bezerros acidóticos (NAKAGAWA et al., 2009) o tratamento com a SRL não foi capaz de reestabelecer o equilíbrio acidobase efetivamente, o que contraria parcialmente observações anteriores em garrotes com acidose láctica ruminal aguda induzida (MENDES NETTO;

ORTOLANI, 2000), onde os garrotes tratados com SRL continuaram acidóticos ao término da infusão, mas no dia seguinte, aproximavam-se da condição de equilíbrio.

Entretanto, demonstrou-se que, quando a concentração de lactato era duplicada ou triplicada na solução, o potencial alcalinizante era proporcionalmente incrementado em ovelhas sadias (FLAIBAN et al., 2009). E em administrações de solução com concentração de lactato de sódio correspondente a 150 mEq/L, ou seja, cinco vezes maior do que a da SRL, foi comprovada alcalinização eficiente em bezerros (NAYLOR; FORSYTH, 1986) e em garrotes (LEAL; MORI; ORTOLANI, 2007a) sadios. No entanto, soluções com os mesmos precursores de base, a 50 mmol/L, não foram tão eficazes quanto soluções de bicarbonato em bezerros acidóticos (KASARI; NAYLOR, 1985).

Em estudos com garrotes e ovelhas acometidos por acidose láctica ruminal aguda induzida experimentalmente, soluções contendo 150 mEq/L e 84 mEq/L de lactato, respectivamente, foram capazes de corrigir a acidose metabólica (LEAL; MARUTA; ORTOLANI, 2007b; FLAIBAN et al., 2010).

Leal e colaboradores (2007a) administraram soluções isotônicas (150mmol/L) contendo bicarbonato ou os tampões metabolizáveis acetato, propionato, lactato L e lactato racêmico, em bovinos jovens sadios e demonstraram que a solução de lactato L foi a única a promover uma alcalinização semelhante à da solução de bicarbonato.

O conjunto de resultados destes trabalhos sugerem que o lactato pode ser uma boa alternativa para a correção da acidose metabólica em substituição à solução de bicarbonato, porém, não existem estudos que comprovem a real capacidade da solução de Ringer com lactato em promover a correção da acidose metabólica de maneira eficiente.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Investigar o efeito da solução de Ringer com lactato sobre os equilíbrios hídrico, eletrolítico e acidobase em diferentes espécies animais de grande porte.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estudar o efeito da solução de Ringer com lactato sobre os equilíbrios hídrico, eletrolítico e acidobase de equinos, ovelhas e bezerros sadios.
- Comparar o efeito da solução de Ringer com lactato sobre os equilíbrios hídrico, eletrolítico e acidobase de ovelhas sadias e com acidose metabólica

4 ARTIGOS PARA PUBLICAÇÃO

4.1 ARTIGO 1

EFEITO DA SOLUÇÃO DE RINGER COM LACTATO SOBRE OS EQUILÍBRIOS HÍDRICO, ELETROLÍTICO E ACIDOBASE DE EQUINOS, OVELHAS E BEZERROS SADIOS 1

(Lactated Ringer's solution effect on fluid, electrolyte and acid-base balances of healthy horses, ewes and calves)

RESUMO: Em virtude da escassez de informações sobre o assunto, o objetivo deste trabalho foi investigar os efeitos da solução de Ringer com lactato (SRL) sobre os equilíbrios hídrico, eletrolítico e acidobase de algumas espécies animais de grande porte sadias. Equinos adultos (n=6), ovelhas adultas (n=6) e bezerros (n=5) receberam a SRL em volume correspondente a 10% do peso corporal, administrada por infusão contínua intravenosa durante quatro (ovelhas e bezerros) ou seis (equinos) horas. Amostras de sangue venoso e de urina foram colhidas em quatro momentos: antes do início da infusão, na metade do volume infundido, ao término da infusão e duas (ovelhas e bezerros) ou três (equinos) horas após. Foram determinados valores de pH sanguíneo e urinário, de $p\text{C}\ddot{U}2$, HCO_3^- e BE no sangue, de Na^+ , K^+ , Cl^- , SID, AG, PPT, A_{tot} e lactato L no plasma, e das excreções fracionadas urinárias de Na^+ , K^+ , Cl^- e lactato L. A SRL provocou hemodiluição e não afetou os equilíbrios eletrolítico e acidobase nas três espécies estudadas. A ausência de efeito alcalinizante indica que a solução seja provavelmente ineficaz para o tratamento dos estados de acidose metabólica. Por outro lado, deve ser considerada segura para a terapia de manutenção com infusão de grandes volumes porque não provoca desequilíbrios eletrolíticos.

Palavras-chave: Solução eletrolítica. Terapia com fluidos. Efeito alcalinizante.

ABSTRACT: The effects of lactated Ringer's solution (LRS) on fluid, electrolyte and acid-base balances were investigated in some healthy large animal species. LRS was intravenously infused in six adult horses, six adult ewes and five calves in a volume corresponding to 10% of body weight, continuously during four (ewes and calves) or six (horses) hours. Venous blood and urine samples were taken in four moments: before the beginning, in the middle, at the end of the infusion and two (ewes and valves) or three (horses) hours after. Blood and urine pH, blood $p\text{CO}_2$, HCO_3^- and BE, and plasma Na^+ , K^+ , Cl^- , TP and L lactate were measured. Na^+ , K^+ , Cl^- and L lactate fractional clearance and plasma SID, AG, and A_{tot} were calculated. In all species LRS caused hemodilution but didn't change electrolyte and acid-base balances. There was no alkalinizing effect indicating that this solution is probably ineffective for the treatment of metabolic acidosis. On the other hand, LRS must be considered safe for maintenance therapy with large volume infusions because it doesn't induce electrolyte imbalances.

Key words: Electrolyte solution. Fluid therapy. Alkalinizing effect

4.1.1 Introdução

A solução de Ringer com lactato (SRL) foi formulada há exatos 80 anos por Alexis Hartmann, médico pediatra e bioquímico norte americano, que modificou a solução desenvolvida anteriormente por Sidney Ringer, à qual acrescentou lactato e diminuiu as concentrações de sódio e de cloro, gerando potencial de alcalinização e tornando a sua composição eletrolítica mais parecida com a do plasma (LEE, 1981). A SRL é uma solução cristalóide poliiônica, ligeiramente hiposmolar e amplamente empregada nas medicinas humana e veterinária para a terapia parenteral com fluidos. Possui potencial alcalinizante, pois o lactato é um precursor de bases e íons bicarbonato (HCO_3^-) são direta ou indiretamente gerados durante o processo de metabolização (CONSTABLE, 2003). Dentre as opções comerciais de soluções eletrolíticas para administração intravenosa de grandes volumes existentes no Brasil, a SRL seria a única solução capaz de promover a correção simultânea da desidratação, dos desequilíbrios eletrolíticos e da acidose metabólica.

Apesar da sua utilização rotineira como alternativa à solução de bicarbonato de sódio para o tratamento de animais de grande porte acometidos por acidose metabólica, o seu potencial alcalinizante parece não ter sido consistentemente estudado nessas espécies. A capacidade de alcalinização da SRL pode ser considerada baixa porque a concentração do lactato na solução (28mEq/L) é reduzida (CONSTABLE, 2003). O efeito alcalinizante aumenta proporcionalmente à elevação do lactato (FLAIBAN et al., 2009), mas é incerto que a sua metabolização ocorra com a mesma eficiência e velocidade nas diferentes espécies.

Informações preliminares demonstram que a SRL interferiu pouco com o equilíbrio acidobase de bezerros e de ovelhas sadias (LISBÔA et al., 2007a; FLAIBAN et al., 2009). Resultado parecido foi observado em equinos acometidos por compactação do cólon maior, mesmo quando a SRL foi administrada em volume correspondente a 19% do peso corporal (RIBEIRO FILHO et al., 2007). Em virtude da escassez de informações disponíveis sobre o assunto e da relevância que a SRL possui em terapêutica aplicada aos animais de grande porte, o objetivo deste trabalho foi investigar os efeitos da solução de Ringer com lactato sobre os equilíbrios hídrico, eletrolítico e acidobase de equinos, ovelhas e bezerros sadios.

4.1.2 Material e Métodos

Equinos: Foram utilizados seis equinos (três machos e três fêmeas) sem raça definida, adultos, clinicamente sadios, com $354,3 \pm 52,5$ kg de peso corporal, pertencentes ao rebanho do Hospital Veterinário da UEL. Estes animais permaneciam em piquete de gramínea Coast-cross (*Cynodon dactylon*), eram suplementados com feno da mesma gramínea e recebiam água à vontade.

A SRL^a foi administrada nos equinos por via intravenosa em infusão contínua durante 6 horas, mantendo-se a velocidade de 17 mL/kg/h, com volume total correspondente a 10% do peso corporal. Utilizou-se o sistema de infusão intravenosa de soluções eletrolíticas para grandes animais, que é composto por um recipiente com capacidade para 20 litros elevado a uma altura de 2,90 m por meio de um sistema de cordas e roldanas (NASCIMENTO et al., 2009). Um equipo em espiral^b foi acoplado ao recipiente e conectado a um cateter 14G^c, mantido fixado na veia jugular esquerda durante a infusão.

Ovinos: Foram utilizadas seis ovelhas adultas sem raça definida, clinicamente sadias, não gestantes e não lactantes, com $41,1 \pm 3,7$ kg de peso corporal, pertencentes ao rebanho do Hospital Veterinário da UEL. Estes animais permaneciam em piquete de gramínea Coast-cross (*Cynodon dactylon*), eram suplementados com silagem de sorgo e recebiam água à vontade.

A SRL^d foi administrada por via intravenosa em infusão contínua durante 4 horas, com velocidade de 25 mL/kg/h, perfazendo o volume total correspondente a 10% do peso corporal. Para tanto, um cateter 18G^c foi fixado na veia jugular esquerda e removido ao final da infusão.

Bezerros: Foram utilizados cinco bezerros da raça holandesa, entre 20 e 45 dias de vida, clinicamente sadios, com $49,6 \pm 12,6$ kg de peso corporal, pertencentes ao Hospital Veterinário da UEL. Estes animais permaneciam em baias individuais, eram alimentados com 6 L de substituto de leite^e, divididos em três vezes ao dia e recebiam feno de gramínea Coast-cross (*Cynodon dactylon*) e água à vontade. No dia da infusão os bezerros mamavam apenas após o término das colheitas de amostras, no intuito de evitar interferências nos resultados.

A SRL^d foi administrada por via intravenosa em infusão contínua durante 4 horas, com velocidade de 25 mL/kg/h, perfazendo o volume total correspondente a 10% do peso corporal. Um cateter 20G^c, foi fixado na veia auricular direita e removido ao final da infusão.

Amostras de sangue venoso e de urina foram colhidas em quatro momentos: imediatamente antes de iniciar a infusão, na metade do volume administrado, ao término da infusão e 2 horas (ovelhas e bezerras) ou 3 horas (equinos) após o término da infusão.

A colheita de sangue foi realizada por punção da veia jugular direita. A amostra destinada ao exame hemogasométrico foi colhida respeitando-se os cuidados necessários para evitar contato do sangue com o ar atmosférico (LISBÔA et al., 2002). Foi utilizada agulha descartável 25x8 acoplada a uma seringa plástica de 3ml contendo aproximadamente 400 UI de heparina sódica. As outras duas amostras foram colhidas empregando-se frascos a vácuo contendo fluoreto de sódio^g, para a obtenção do plasma; e sem anticoagulante^g, para a obtenção do soro. O plasma foi obtido por meio de centrifugação imediatamente após a colheita. O soro sanguíneo foi obtido por centrifugação após a retração do coágulo. As amostras de plasma e de soro foram conservadas por congelamento (20° C negativos) até o momento do processamento.

As amostras de urina foram obtidas por micção espontânea ou induzida por massagem prepucial, no caso dos bezerras, e por asfixia breve, no caso das ovelhas. A sondagem uretral foi realizada nas éguas, quando necessário.

As determinações sanguíneas de pH, pressão parcial de dióxido de carbono (pCO₂), bicarbonato (HCO₃⁻) e excesso de bases (BE) foram realizadas em analisador de gases sanguíneos^h imediatamente após a colheita. As concentrações séricas e urinárias de sódio (Na⁺), potássio (K⁺) e cloretos (Cl⁻) foram determinadas pelo método do eletrodo íon seletivoⁱ. Para a mensuração da concentração do lactato L no plasma, na urina e nas soluções infundidas foi utilizado o método enzimático colorimétrico empregando-se reagente comercial específico^j com leitura espectrofotométrica^k. As creatininas sérica e urinária foram determinadas pelo método cinético^l com leitura espectrofotométrica^k. A concentração das proteínas plasmáticas totais (PPT) e a densidade urinária foram mensuradas por refratometria^m. O pH urinário foi mensurado com potenciômetro eletrônico¹¹.

A partir das variáveis mensuradas, foram calculadas as seguintes variáveis empregando-se as fórmulas correspondentes:

- Hiato aniônico - *Anion Gap* (AG) (DiBARTOLA, 2006):

$$AG = (Na^{+} + K^{+}) - (Cl^{-} + HCO_{3}^{-})$$

- Diferença de íons fortes - *Strong Ion Difference* (SID) (CONSTABLE, 1997):

$$SID = (Na^{+} + K^{+}) - (Cl^{-})$$

- Concentração total de ácidos fracos não voláteis - A_{tot} :

$$Atot \text{ dos ovinos} = PPT \text{ (g/dL)} \times 2,9 \text{ (LAS et al., 2007)}$$

Atot dos bezerros = PPT (g/dL) x 4,1 (CONSTABLE et al., 2005)

Atot dos equinos = PPT (g/dL) x 2,2 (CONSTABLE, 1997)

- Excreção fracionada de eletrólitos e de lactato (GARRY, et al., 1990):

$$EF(a) = \frac{\text{Concentração urinária de (a)} \times \text{creatinina plasmática}}{\text{Concentração plasmática de (a)} \times \text{creatinina urinária}} \times 100$$

- Onde (a) é a substância excretada.

A análise de variância de medidas repetidas foi empregada para testar o efeito da solução sobre os equilíbrios eletrolítico e acidobase, considerando cada espécie em separado. Quando a estatística F resultou significativa, o teste de Tukey foi empregado para comparação entre as médias. Admitiu-se uma probabilidade de erro de 5%. O programa SigmaStat for Windows 3.1 foi utilizado para a análise estatística.

4.1.3 Resultados e Discussão

Os resultados estão apresentados nas tabelas 1, 2 e 3, considerando cada espécie estudada em separado. De forma geral, os efeitos da SRL sobre os equilíbrios hídrico, eletrolítico e acidobase, quando infundida em volume correspondente a 10% do peso corporal, foram parecidos nas três espécies estudadas.

A SRL não provocou impacto sobre o equilíbrio acidobase de equinos, ovelhas ou bezerros sadios. Os valores de pH, pCO₂, HCO₃⁻ e BE sanguíneos não foram influenciados pela administração da solução (Tabelas 1, 2 e 3), assim como o pH da urina dos equinos e dos bezerros. A urina das ovelhas apresentou oscilação do pH (p<0,01) com valores que não se distanciaram do observado ao início da infusão (Tabela 2). Esses resultados confirmam observações preliminares em bezerros (LISBÔA et al., 2007a) e em ovelhas sadias (FLAIBAN et al., 2009) e contrariam o conceito de que a SRL possui capacidade alcalinizante e, por isso, se'a indicada para o tratamento de animais com acidose metabólica.

A concentração plasmática de lactato L também não se modificou nos equinos e nos bezerros, mas exibiu variação discreta nas ovelhas (p<0,01). A excreção fracionada dessa variável não se elevou em nenhuma das três espécies. Apesar da concentração de lactato ser relativamente baixa na SRL (27 mEq/L na solução infundida nos equinos e 28 mEq/L na solução infundida nas ovelhas e nos bezerros) o grande volume infundido na velocidade elevada em que foi administrado poderia ter provocado elevação da concentração plasmática de lactato L, ainda que transitoriamente. A ausência de variação na concentração plasmática e na excreção fracionada são provas de que o lactato infundido é

rapidamente distribuído e metabolizado pelo organismo hígido e sua excreção pela urina não contribui para a eliminação do excesso administrado.

A SRL comercializada na América do Norte é composta por mistura racêmica de lactato, o que, por definição, significa que possui metade de cada um dos isômeros, L e D, do lactato dissolvidos (CONSTABLE, 2003). A ausência de atividade expressiva da enzima D-lactatodesidrogenase no organismo dos mamíferos impede que o lactato D administrado seja metabolizado eficientemente (EWASCHUK et al., 2005). Esse fato reduziria pela metade o potencial de efeito alcalinizante dessa solução e provocaria a necessidade de eliminação do lactato D infundido. Conforme levantamento prévio, as SRL comercializadas no Brasil não são misturas racêmicas e o lactato L representa mais do que 87% de todo o lactato presente na solução (LISBÔA et al., 2007b). Nas duas

SRL utilizadas nesse estudo, a proporção de lactato L se apresentava próxima desse valor (99% na infundida nos equinos e 93% na infundida nas ovelhas e nos bezerros), o que comprova que os animais receberam quase que unicamente isômeros L do lactato. A ausência de efeito alcalinizante observada não pode ser, portanto, atribuída à dificuldade ou lentidão no processo de metabolização do lactato. É mais coerente admitir que seja, de fato, conseqüente à concentração reduzida do composto na solução.

O equilíbrio eletrolítico também não foi afetado nos animais estudados. Comparadas aos valores iniciais, as concentrações séricas de Na^+ e de Cl^- se elevaram ($p < 0,001$) ao final da infusão e se mantiveram altas duas ou três horas após o término (Tabelas 1, 2 e 3). E a potassemia experimentou diminuição somente nos bezerros ($p < 0,01$). Essas alterações foram de pequena magnitude e os valores não chegaram a se situar fora da faixa de variação fisiológica (RADOSTITS et al., 2007). De acordo com a variação observada para as excreções fracionadas pode-se afirmar que os excessos de Na^+ e de Cl^- provocados pela administração da SRL foram prontamente eliminados pelos rins, garantindo a manutenção da homeostase.

As elevações de Na^+ e de Cl^- foram proporcionais e a SID plasmática não se alterou nas ovelhas, apresentou pequena oscilação nos equinos ($p < 0,05$) e diminuiu nos bezerros durante a infusão ($p < 0,01$), retornando ao valor inicial duas horas após o término. A SID, calculada pela equação $\text{SID} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - \text{Cl}^-$, é uma variável que representa a relação entre os principais cátions e ânions do plasma, sendo empregada para a interpretação dos desequilíbrios acidobases, por meio da abordagem não tradicional, ou físico química (De MORAIS & CONSTABLE, 2006). A elevação da SID plasmática pode ser produzida pelo aumento do Na^+ e/ou pela diminuição do Cl^- e, conforme essa abordagem, resultaria em

aumento do pH e do HCO_3^- , variáveis consideradas dependentes, gerando, portanto, efeito alcalinizante. A redução da SID plasmática tem resultado oposto, gerando efeito acidificante. Nos bezerros estudados a intensidade da diminuição da SID foi pequena e insuficiente para produzir impacto sobre a reserva alcalina.

Quanto ao equilíbrio hídrico, a infusão da SRL em volume correspondente a 10% do peso corporal provocou hemodiluição inevitável que se caracterizou pelas reduções da PPT, da A_{tot} e do AG. Nos equinos, o AG não se alterou e os valores de PPT e A_{tot} não diferiram dos iniciais três horas após o final da infusão. Durante e após a administração intravenosa, o número de micções aumentou e a urina eliminada apresentava densidade baixa (Tabelas 1, 2 e 3). Nas três espécies, a diurese aumentada e a produção de urina menos concentrada concorreram para o restabelecimento do equilíbrio por meio da eliminação do excesso de fluido administrado. Os equinos apresentaram uma particularidade: não houve aumento tão considerável do número de micções, porém foram observados aumento da motilidade intestinal e presença de fezes pastosas em todos os animais, a partir da metade do volume infundido. As fezes recuperaram a consistência normal cinco horas após o final da infusão.

A SRL possui concentrações de Na^+ (130 mEq/L), K^+ (4 mEq/L), Cl^- (109 mEq/L) e cálcio iônico (3 mEq/L) relativamente parecidas com as plasmáticas, assim como concentrações de lactato (28 mEq/L) semelhantes às de HCO_3^- no plasma, sendo ligeiramente hiposmolar (275 mOsm/L). No Brasil, é a única opção comercial de solução eletrolítica para administração em grandes volumes que apresenta composição próxima à do plasma. Por essa característica o mais correto é que essa fosse a solução chamada de fisiológica, e não a solução de NaCl 0,9%. A ausência de efeito apreciável sobre o equilíbrio eletrolítico dos animais estudados é, portanto, justificada.

Exceto a SRL, todas as demais opções comerciais possuem SID efetiva igual a zero porque o número de cátions se iguala ao de ânions, obedecendo ao princípio da eletroneutralidade (CONSTABLE, 2003). A SRL possui SID efetiva de 28 mEq/L, correspondente à concentração de lactato na solução, o qual no organismo será metabolizado e não permanecerá no plasma exercendo efeito de ânion forte. Como a SID plasmática é próxima a 40 mEq/L, esse conceito explica que a SRL seria a única solução com capacidade de alcalinização, enquanto todas as demais são verdadeiramente acidificantes (De MORAIS & CONSTABLE, 2006).

Como demonstrado nesse estudo a SRL não produziu efeito alcalinizante e isso pode ser justificado pela baixa concentração de lactato presente na solução. Nos estudos

que comprovaram a eficácia do lactato L para produzir alcalinização em bezerros (NAYLOR & FORSYTH, 1986) e garrotes (LEAL et al., 2007a) sadios, as soluções possuíam concentrações muito mais elevadas (150 mEq/L) do que a presente na SRL. Quando utilizadas para a correção da acidose metabólica, soluções contendo 84 mEq/L (FLAIBAN et al., 2010) e 150 mEq/L (LEAL et al., 2007b) de lactato provaram-se altamente eficientes, em ovelhas e garrotes, respectivamente. Em outras palavras, quando a SID efetiva da solução infundida é maior do que a SID do plasma, o impacto esperado é o aumento da SID plasmática e, conseqüentemente, do efeito alcalinizante. Isso foi comprovado em ovelhas sadias duplicando-se ou triplicando-se a concentração de lactato presente na SRL (FLAIBAN et al., 2009).

Efeito pouco significativo sobre o equilíbrio acidobase foi observado até mesmo quando a SRL foi infundida em volumes diários maiores, correspondentes a 12% ou a 19% do peso corporal, e por dois dias consecutivos, para o tratamento de equinos acometidos por compactação do cólon maior (RIBEIRO FILHO et al., 2007). O conjunto desses resultados indica que a SRL seja provavelmente ineficaz para a correção da acidose metabólica em animais enfermos, porque possui pequena ou nenhuma capacidade de alcalinização. Por outro lado, deve ser considerada uma solução segura para as terapias de manutenção que exigem infusões prolongadas de grandes volumes, pois em função da sua composição eletrolítica parecida com a do plasma, provoca interferência mínima com o equilíbrio eletrolítico.

4.1.4 Conclusão

Pode-se concluir que em animais sadios a solução de Ringer com lactato não foi capaz de promover aumento da reserva alcalina quando administrada em volume equivalente a 10% do peso corporal. Porém, pode ser considerada segura para a terapia de manutenção com infusão de grandes volumes porque não provoca desequilíbrio eletrolítico.

4.1.5 Fontes de Aquisição

^aRinger com lactato, JP industria farmacêutica Ltda

^bEquipo em espiral: J64T Jorvet-Jorgensen Laboratories Inc.

^cCatéter intravenoso angiocath, Becton, Dickinson and company - BD®

^dRinger com lactato, Fresenius Kabi Brasil Ltda

^eLeite em pó Real Milk - Nutron®

^fHeparin®- Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

^gLabor vacuum, Labor Import produtos para laboratório

^hAnalisador de gases sanguíneos OmniC, F. Hoffmann-La Roche Ltda.

ⁱDimension Clinical Chemistry System, Dade Behring; Siemens

^jLactato Bioclin® - Quibasa - Química Básica Ltda.

^kEspectrofotômetro Bioplus 2000, Bioplus

^lCreatinina Bioclin® - Quibasa - Química Básica Ltda.

^mRefratômetro portátil Atago, Atago CO. Ltda.

ⁿpHmeter Tec-2, Tecnal equipamentos para laboratórios

4.1.6 Comitê de Ética

O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da UEL (CEEAA/UEL) sob o número de registro 80/09, e conduzido respeitando-se os princípios éticos postulados pelo COBEA.

4.1.7 Referências

CONSTABLE, P.D. A simplified strong ion model for acid-base equilibria: application to horse plasma. **Journal of Applied Physiology**, v. 83, p.297-311, 1997.

CONSTABLE, P. Fluid and electrolyte therapy in ruminants. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v.19, p.557-597, 2003.

CONSTABLE, P.D. et al. Use of a Quantitative Strong Ion Approach to Determine the Mechanism for Acid-Base Abnormalities in Sick Calves with or without Diarrhea. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v.19, p.581-589, 2005.

De MORAIS, H.A.; CONSTABLE, P.D. Strong Ion Approach to acid-base disorders. In: **Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice**. 3thed. Saunders Elsevier, 2006, p.310-321.

DiBARTOLA, S.P. Introduction to acid-base disorders. In: _____ **Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice**. 3thed. Saunders Elsevier, 2006. p.229-251.

EWASCHUK, J.B. et al. D-lactate in Human and Ruminant Metabolism. **The Journal of Nutrition**, p.1619-1625, 2005.

FLAIBAN, K.K.M.C. et al. Potencial alcalinizante de soluções intravenosas de lactato e de bicarbonato de sódio administradas em ovelhas sadias. **Ciência Animal Brasileira**, Suplemento 1, p.176-180, 2009.

- FLAIBAN, K.K.M.C. et al. Sodium lactate concentrated solution can correct metabolic acidosis due to induced acute rumen lactic acidosis. In: WORLD BUIATRICS CONGRESS, 26., 2010, **Anais...** Santiago: Novodiseno, 2010. p.374.
- GARRY, F. et al. Renal excretion of creatinine, electrolytes, protein, and enzymes in healthy sheep. **American Journal of Veterinary Research**, v.51, n.3, p.414-419, 1990. LAS, J.E. et al. Effects of dietary strong acid anion challenge on regulation of acid-base balance in sheep. **Journal of Animal Science**, v. 85, n.9, p. 2222-2229, 2007.
- LEAL, M. L. R. et al. Estudo da capacidade alcalinizante de tampões metabolizáveis em bovinos sadios. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.59, n.4, p.965-970, 2007a.
- LEAL, et al. Uso de bicarbonato e lactato-L para correção da acidose metabólica sistêmica em bovinos com acidose láctica ruminal aguda. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.59, n.4, p.971-976, 2007b.
- LEE, J.A. Sidney Ringer (1834-1910) and Alexis Hartmann (1898-1964). **Anaesthesia**, v.36, p.1115-1121, 1981.
- LISBÔA, J.A.N. et al. Efeito da idade sobre o equilíbrio acidobásico de bezerras sadias no primeiro mês de vida. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.39, n.3, p.136-42, 2002.
- LISBÔA, J.A.N. et al. Concentração de lactato L em soluções comerciais brasileiras de Ringer com lactato. **Archives of Veterinary Science**, v.12, Suplemento, p.189-90, 2007a.
- LISBÔA, J.A.N. et al. Potencial alcalinizante da solução de Ringer com lactato em bezerros sadios. **Archives of Veterinary Science**, v.12, Suplemento, p.90-91, 2007b.
- NASCIMENTO, A.V.Z. et al. Fluxo de escoamento de um sistema de infusão intravenosa de soluções eletrolíticas para grandes animais. **Semina: Ciências Agrárias**, v.30, n.4, p.915-920, 2009.
- NAYLOR, J.M.; FORSYTH, G.M. The alkalinizing effects os metabolizable bases in the healthy calf. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v.50, n.4, p.509-516, 1986.
- RADOSTITIS, O.M. et al. **Veterinary Medicine**. A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs, and goats. 10th ed. Saunders Elsevier, 2007. 2156p.
- RIBEIRO FILHO, J. D. et al. Hemogasometria em equinos com compactação experimental do colon maior tratados com sene, fluidoterapia enteral e parenteral. **Ciência Rural**, v.37, n.3, p.755-761, 2007.

Tabela 1 –Variação ($\bar{x} \pm s$) do pH, pressão parcial de dióxido de carbono ($p\text{CC}_2$), bicarbonato (HCC_3^-), excesso de bases (BE), proteína plasmática total (PPT), sódio (Na^+), potássio (K^+), cloreto (Cl^-), lactato L, diferença de íons fortes (SID), *anion gap* (AG) e ácidos fracos não voláteis (A_{tot}) sanguíneos, do pH e densidade urinários e das excreções fracionadas (EF) de sódio, potássio, cloreto e lactato L de equinos sadios ($n=6$) durante e após a administração intravenosa da solução de Ringer com lactato em volume correspondente a 10% do peso corporal.

	Antes da infusão (0 hora)	Metade da infusão (3 horas)	Término da infusão (6 horas)	3 h após o término (9 horas)
pH	7,413 ^a ± 0,022	7,390 ^a ± 0,020	7,415 ^a ± 0,015	7,393 ^a ± 0,021
$p\text{CO}_2$ (mmHg)	45,28 ^a ± 3,43	45,98 ^a ± 3,82	46,45 ^a ± 3,74	48,72 ^a ± 3,97
HCO_3^- (mmol/L)	28,22 ^a ± 1,91	27,22 ^a ± 2,30	29,10 ^a ± 1,95	29,30 ^a ± 1,02
BE (mmol/L)	3,08 ^a ± 1,76	1,82 ^a ± 2,08	3,87 ^a ± 1,64	3,57 ^a ± 0,94
Na^+ (mmol/L)	136,67 ^b ± 1,97	139,50 ^{ab} ± 2,07	142,17 ^a ± 4,71	140,67 ^a ± 2,88
K^+ (mmol/L)	6,06 ^a ± 2,03	5,00 ^a ± 1,19	4,22 ^a ± 0,68	4,47 ^a ± 1,21
Cl^- (mmol/L)	97,83 ^b ± 1,17	101,83 ^a ± 2,04	103,00 ^a ± 4,10	101,33 ^a ± 2,73
SID (mmol/L)	44,89 ^a ± 1,56	42,66 ^b ± 2,95	43,39 ^{ab} ± 2,36	43,80 ^{ab} ± 1,92
AG (mmol/L)	16,67 ^a ± 2,48	15,45 ^a ± 1,91	14,29 ^a ± 1,72	14,50 ^a ± 2,31
PPT (g/dL)	7,30 ^a ± 0,41	6,57 ^b ± 0,23	6,57 ^b ± 0,43	6,93 ^{ab} ± 0,33
A_{tot} (mmol/L)	16,06 ^a ± 0,91	14,45 ^b ± 0,51	14,45 ^b ± 0,94	15,25 ^{ab} ± 0,72
Lactato L (mmol/L)	1,09 ^a ± 0,51	1,46 ^a ± 0,44	1,41 ^a ± 0,33	1,20 ^a ± 0,56
pH da urina	7,843 ^a ± 0,531	6,747 ^a ± 1,548	7,533 ^a ± 0,372	7,915 ^a ± 0,148
Densidade da urina	1032,7 ^a ± 14,2	1018,0 ^{ab} ± 8,0	1009,3 ^b ± 4,2	1022,0 ^{ab} ± 2,8
EF Na^+ (%)	0,76 ^b ± 1,11	5,01 ^{ab} ± 4,48	8,13 ^a ± 2,84	1,44 ^{ab} ± 1,22
EF K^+ (%)	203,46 ^a ± 321,82	220,27 ^a ± 313,53	63,99 ^a ± 16,59	53,91 ^a ± 20,24
EF Cl^- (%)	10,88 ^a ± 16,34	15,52 ^a ± 16,83	12,84 ^a ± 3,82	4,71 ^a ± 1,10
EF lactato L (%)	4,25 ^a ± 5,89	2,20 ^a ± 2,80	1,04 ^a ± 0,68	0,82 ^a ± 0,62

letras diferentes representam diferença entre as médias na mesma linha ($p < 0,05$).

Tabela 2 – Variação ($\bar{X} \pm s$) do pH, pressão parcial de dióxido de carbono ($p\text{CO}_2$), bicarbonato (HCO_3^-), excesso de bases (BE), proteína plasmática total (PPT), sódio (Na), potássio (K), cloreto (Cl), lactato L, diferença de íons fortes (SID), *anion gap* (AG) e ácidos fracos não voláteis (Atot) sanguíneos, do pH e densidade urinários e das excreções fracionadas (EF) de sódio, potássio, cloreto e lactato L de ovelhas sadias (n=6) durante e após a administração intravenosa da solução de Ringer com lactato em volume correspondente a 10% do peso corporal.

	Antes da infusão (0 hora)	Metade da infusão (2 horas)	Término da infusão (4 horas)	2 h após o término (6 horas)
pH	7,434 ^a ± 0,040	7,428 ^a ± 0,020	7,436 ^a ± 0,029	7,439 ^a ± 0,024
$p\text{CO}_2$ (mmHg)	36,30 ^a ± 5,83	39,30 ^a ± 4,68	39,50 ^a ± 3,63	37,75 ^a ± 2,92
HCO_3^- (mmol/L)	23,72 ^a ± 3,55	25,33 ^a ± 2,72	25,93 ^a ± 1,98	24,95 ^a ± 1,32
BE (mmol/L)	-0,18 ^a ± 3,24	1,07 ^a ± 2,31	1,68 ^a ± 1,78	0,93 ^a ± 1,16
Na^+ (mmol/L)	146,27 ^b ± 3,43	147,98 ^{ab} ± 3,69	148,42 ^{ab} ± 2,83	149,48 ^a ± 2,55
K^+ (mmol/L)	4,70 ^a ± 1,20	4,10 ^a ± 0,84	4,03 ^a ± 0,46	4,23 ^a ± 0,34
Cl (mmol/L)	116,46 ^b ± 1,88	120,14 ^{ab} ± 3,39	120,79 ^{ab} ± 3,02	122,80 ^a ± 1,74
SID (mmol/L)	34,50 ^a ± 4,04	31,95 ^a ± 5,76	31,66 ^a ± 4,93	30,92 ^a ± 3,96
AG (mmol/L)	10,79 ^a ± 6,30	6,61 ^{ab} ± 5,88	5,73 ^b ± 4,41	5,97 ^b ± 3,75
PPT (g/dL)	6,40 ^a ± 0,33	5,57 ^b ± 0,20	5,57 ^b ± 0,37	5,83 ^b ± 0,34
A_{tot} (mmol/L)	18,56 ^a ± 0,97	16,14 ^b ± 0,57	16,14 ^b ± 1,06	16,92 ^b ± 1,00
Lactato L (mmol/L)	3,48 ^a ± 1,80	2,31 ^b ± 1,44	2,64 ^{ab} ± 1,19	1,72 ^b ± 1,22
pH da urina	8,167 ^a ± 0,405	7,167 ^b ± 0,144	7,394 ^{ab} ± 0,390	7,220 ^b ± 0,742
Densidade da urina	1036,7 ^a ± 9,5	1003,3 ^c ± 1,0	1004,3 ^c ± 0,8	1013,2 ^b ± 3,3
EF Na^+ (%)	0,06 ^b ± 0,07	2,86 ^{ab} ± 2,31	6,96 ^a ± 2,88	4,01 ^a ± 2,42
EF K^+ (%)	50,76 ^a ± 26,99	90,01 ^a ± 62,03	86,32 ^a ± 73,16	87,47 ^a ± 57,11
EF Cl (%)	1,45 ^b ± 0,77	6,09 ^{ab} ± 4,38	10,52 ^a ± 4,81	8,24 ^a ± 2,78
EF lactato L (%)	1,09 ^a ± 0,62	1,52 ^a ± 0,60	0,92 ^a ± 0,23	1,38 ^a ± 0,67

a, b, c letras diferentes representam diferença entre as médias na mesma linha ($p < 0,05$).

Tabela 3 – Variação ($\bar{x} \pm s$) do pH, pressão parcial de dióxido de carbono ($p\text{CO}_2$), bicarbonato (HCO_3^-), excesso de bases (BE), proteína plasmática total (PPT), sódio (Na), potássio (K), cloreto (Cl), lactato L, diferença de íons fortes (SID), *anion gap* (AG) e ácidos fracos não voláteis (A_{tot}) sanguíneos, do pH e densidade urinários e das excreções fracionadas (EF) de sódio, potássio, cloreto e lactato L de bezerros saudáveis ($n=5$) durante e após a administração intravenosa da solução de Ringer com lactato em volume correspondente a 10% do peso corporal

	Antes da infusão (0 hora)	Metade da infusão (2 horas)	Término da infusão (4 horas)	2 h após o término (6 horas)
pH	7,383 ^a ± 0,038	7,386 ^a ± 0,031	7,387 ^a ± 0,017	7,367 ^a ± 0,029
$p\text{CO}_2$ (mmHg)	45,64 ^a ± 5,50	45,70 ^a ± 3,89	46,46 ^a ± 4,76	48,86 ^a ± 6,60
HCO_3^- (mmol/L)	26,70 ^a ± 3,97	26,92 ^a ± 3,82	27,36 ^a ± 3,17	27,52 ^a ± 4,09
BE (mmol/L)	1,26 ^a ± 3,81	1,50 ^a ± 3,84	1,86 ^a ± 2,84	1,60 ^a ± 3,77
Na^+ (mmol/L)	137,98 ^c ± 2,01	139,02 ^{bc} ± 0,98	141,02 ^{ab} ± 0,96	141,48 ^a ± 2,07
K^+ (mmol/L)	4,46 ^a ± 0,18	4,02 ^b ± 0,13	3,98 ^b ± 0,30	3,94 ^b ± 0,28
Cl (mmol/L)	104,49 ^c ± 4,17	110,31 ^{ab} ± 3,80	112,52 ^a ± 3,77	108,41 ^b ± 4,77
SID (mmol/L)	37,95 ^a ± 3,92	32,73 ^b ± 3,07	32,48 ^b ± 3,22	37,01 ^a ± 2,99
AG (mmol/L)	11,25 ^a ± 2,88	5,81 ^b ± 3,17	5,12 ^b ± 3,53	9,49 ^a ± 3,46
PPT (g/dL)	6,48 ^a ± 0,23	5,72 ^b ± 0,41	5,52 ^b ± 0,18	5,96 ^b ± 0,22
A_{tot} (mmol/L)	26,57 ^a ± 0,93	23,45 ^b ± 1,70	22,63 ^b ± 0,73	24,44 ^b ± 0,90
Lactato L (mmol/L)	1,00 ^a ± 0,42	1,47 ^a ± 0,81	0,93 ^a ± 0,17	0,64 ^a ± 0,31
pH da urina	6,456 ^a ± 0,725	6,368 ^a ± 0,523	6,924 ^a ± 0,562	6,908 ^a ± 0,793
Densidade da urina	1022,0 ^a ± 9,2	1002,8 ^b ± 1,1	1004,0 ^b ± 1,4	1006,8 ^b ± 4,1
EF Na^+ (%)	0,08 ^b ± 0,07	3,34 ^a ± 4,87	5,07 ^a ± 2,87	5,42 ^a ± 1,36
EF K^+ (%)	45,55 ^a ± 16,72	60,22 ^a ± 12,43	57,81 ^a ± 12,53	49,87 ^a ± 22,36
EF Cl (%)	1,86 ^b ± 0,66	5,93 ^a ± 5,77	7,71 ^a ± 2,97	8,32 ^a ± 2,24
EF lactato L (%)	1,43 ^a ± 0,44	1,17 ^a ± 0,73	1,19 ^a ± 0,72	2,44 ^a ± 2,10

letras diferentes representam diferença entre as médias na mesma linha ($p < 0,05$)

4.2 ARTIGO 2

Efeito alcalinizante da solução de Ringer com lactato em ovelhas sadias e acidóticas²

(Alkalinizing effect of lactated Ringer's solution in healthy and acidotic sheep)

RESUMO: O estudo teve o objetivo de testar a hipótese de que o efeito alcalinizante da solução de Ringer com lactato (SRL) pode ser maior nos animais portadores de acidose metabólica do que nos sadios, como consequência da necessidade de retorno ao equilíbrio. Seis ovelhas receberam a SRL em volume correspondente a 10% do peso corporal, administrada por infusão contínua intravenosa durante quatro horas, em duas condições definidas: enquanto eram saudáveis e após a indução experimental de acidose láctica ruminal aguda (ALRA). Amostras de sangue venoso e de urina foram colhidas em quatro momentos: antes do início da infusão, na metade do volume infundido, ao término da infusão e duas horas após. Foram determinados valores de pH sanguíneo e urinário, de pCO₂, HCO₃⁻ e BE no sangue, de Na⁺, K⁺, Cl⁻, SID, AG, PPT, A_{tot} e lactato L no plasma, e das excreções fracionadas urinárias de Na⁺, K⁺, Cl⁻ e lactato L. A SRL provocou hemodiluição mas não interferiu com os equilíbrios eletrolítico e acidobase das ovelhas sadias. Apesar de eficaz para reverter a desidratação, não foi capaz de corrigir a acidose metabólica presente após a indução da ALRA. É questionável que essa solução eletrolítica seja considerada alcalinizante e indicada para o tratamento de animais acidóticos.

Palavras-chave: Terapia com fluidos. Acidose metabólica. Equilíbrio acidobase. Equilíbrio eletrolítico.

ABSTRACT: The objective of this study was to investigate if the alkalinizing effect of lactated Ringer's solution (LRS) is greater in animals with metabolic acidosis than in healthy ones, as a result of the need for restore acid-base balance. LRS was intravenously infused in a volume corresponding to 10% of body weight, continuously during four hours, in two definite conditions in the same six ewes: when they were healthy and after experimentally induced acute rumen lactic acidosis (ARLA). Venous blood and urine samples were taken in four moments: before the beginning, in the middle, at the end of the infusion and two hours after. Blood and urine pH, blood pCO₂, HCO₃⁻ and BE, and plasma Na⁺, K⁺, Cl⁻, TP and L lactate were measured. Na⁺, K⁺, Cl⁻ and L lactate fractional clearance and plasma SID, AG, and A_{tot} were calculated. LRS caused hemodilution but didn't change electrolyte and acid-base balances in healthy ewes. When ewes were affected by ARLA, the infusion of this solution was effective for dehydration reversion but was unable to correct metabolic acidosis. It is dubious to consider LRS as an alkalinizing solution and to use this for the treatment of acidotic animals.

Key words: Fluid therapy. Metabolic acidosis. Acid base balance. Electrolyte balance.

² Artigo formatado conforme as normas para publicação no periódico Ciência Rural (apresentadas nos anexos)

4.2.1 Introdução

A acidose metabólica é um desequilíbrio acidobase comumente encontrado porque acompanha muitas enfermidades, tais como as diarreias, a acetonemia, os choques hipovolêmico, endotoxêmico e septicêmico, a acidose láctica ruminal aguda e a insuficiência renal. É provocada pelo acúmulo dos íons hidrogênio, representando os ácidos, e/ou pela perda dos íons bicarbonato, resultando na queda do pH sanguíneo e da concentração de bicarbonato (DiBARTOLA, 2006).

A correção da acidose metabólica é realizada por meio da administração de soluções alcalinizantes. A solução que contém bicarbonato de sódio é a mais comumente utilizada nos casos de acidose metabólica, devido à sua ação imediata. Porém, a quantidade necessária a ser administrada somente pode ser calculada a partir do resultado do exame hemogasométrico (RADCSITTS et al., 2007) e esse recurso não está disponível para o clínico veterinário na maioria das vezes. A utilização de quantidades de bicarbonato de sódio acima do necessário pode provocar efeitos colaterais, como hipernatremia, alcalose iatrogênica, acidose paradoxal do fluido cefalorraquidiano e hemorragia intracraniana (HARTSFIELD et al., 1981).

Agentes precursores do bicarbonato, como o acetato, o propionato e o lactato podem ser utilizados no tratamento da acidose metabólica (NAYLOR & FCRSYTH, 1986). No Brasil, apenas o lactato é encontrado em solução eletrolítica para administração intravenosa, especificamente, na solução de Ringer com lactato (SRL). A SRL é ligeiramente hiposmolar (275 mOsm/L) e possui composição iônica balanceada, parecida com a do plasma, com 130 mEq/L de sódio, 109 mEq/L de cloreto, 4 mEq/L de potássio, 3 mEq/L de cálcio e 28 mEq/L de lactato. O lactato induz alcalinização após metabolização hepática mediante duas vias metabólicas: a gliconeogênese e a via oxidativa, com reações em que os íons HCO_3^- são produzidos direta ou indiretamente (CONSTABLE, 2003).

Evidências preliminares indicam que a SRL não é capaz de aumentar a reserva alcalina em bezerros (LISBÔA et al., 2007) e em ovelhas sadias (FLAIBAN et al., 2009) e resultados contraditórios foram observados quando essa solução foi empregada para o tratamento de animais acidóticos (MENDES NETTO & ORTOLANI, 2000; NAKAGAWA et al., 2009). Permanece em aberto a hipótese de que nos animais portadores de acidose metabólica o efeito alcalinizante da SRL poderia ser maior em razão da necessidade para retorno à situação de equilíbrio. O objetivo desse trabalho foi investigar o efeito da SRL sobre

os equilíbrios hídrico, eletrolítico e acidobase de ovelhas sadias e após desenvolverem acidose metabólica.

4.2.2 Material e Métodos

Foram utilizadas seis ovelhas, mestiças, adultas, clinicamente sadias e com peso corporal de $43,1 \pm 4,9$ kg, não gestantes e não lactantes, pertencentes ao rebanho do Hospital Veterinário da UEL. Os animais foram submetidos a um confinamento em baia coletiva e período de adaptação à dieta de 30 dias. Durante todo o período experimental receberam 400 gramas de ração comercial^a por dia, oferecidos em duas porções diárias e feno de capim coast-cross (*Cynodon dactylon*), sal mineral^b e água à vontade.

Inicialmente as ovelhas receberam a solução comercial de Ringer com lactato^c (SRL) infundida por via intravenosa por meio de um cateter 18G^d, fixado na veia jugular esquerda e removido ao final da infusão. O volume administrado foi equivalente a 10% do peso corporal e a infusão foi contínua durante 4 horas mantendo-se a velocidade de 25 mL/kg/h.

Após o período mínimo de sete dias, as mesmas ovelhas foram submetidas à indução de acidose láctica ruminal aguda (ALRA), obedecendo protocolo já estabelecido (KEZAR & CHURCH, 1979), que consiste na administração intrarruminal de 15 gramas de sacarose^e por kg de peso corporal diluídos em água aquecida (39°C), por meio de sondagem esofageana. Antes da indução as ovelhas eram mantidas privadas de alimento por 18 horas, com livre acesso a água. Após a indução, exames físicos foram realizados a cada duas horas para acompanhar a evolução da doença.

O tratamento das ovelhas acidóticas iniciou-se 16 horas após a indução e consistiu na remoção do suco ruminal repleto de ácido láctico e na infusão intravenosa da SRL. A SRL foi administrada nas seis ovelhas acidóticas, obedecendo ao mesmo protocolo de volume e velocidade de infusão adotado enquanto estavam sadias.

Dois procedimentos de lavagens ruminais, por meio de sondagem esofageana, foram realizados nas ovelhas com ALRA com a finalidade de remover a maior parte possível do suco ruminal acumulado e repleto de ácido láctico. A primeira lavagem foi realizada antes da infusão intravenosa da SRL e a segunda ocorreu após a última colheita de amostras, 2 horas após o término da infusão. O procedimento era iniciado com a drenagem espontânea de suco ruminal auxiliada por compressão manual do abdômen. Após a colheita dessa amostra de suco ruminal que se destinava à mensuração do pH, a lavagem propriamente

dita era realizada e consistia na administração de 4 L de água morna para o interior do rúmen, massagens externas do abdômen e sifonamento posterior de todo o volume introduzido auxiliado pela compressão manual do abdômen. Esse procedimento foi repetido quatro vezes totalizando 16 L na primeira lavagem, e três vezes totalizando 12 L na segunda lavagem.

Após o término da infusão da SRL a oferta de feno era restabelecida e o comportamento de ingestão voluntária era acompanhado. Exames físicos foram realizados 2, 4, 8 e 12 horas após o término na infusão, a cada 8 horas no segundo e no terceiro dia e a cada 12 horas até o quinto dia.

Amostras de sangue venoso foram colhidas por punção da veia jugular e amostras de urina foram colhidas por micção espontânea ou induzida por asfixia breve nos seguintes momentos: imediatamente antes do início da infusão, na metade do volume administrado, ao término da infusão e 2 horas após o término. Nas ovelhas com acidose láctica ruminal aguda, colheitas adicionais de sangue para exame hemogasométrico foram realizadas 4, 8, 12 e 20 horas após o término da infusão. Esse último momento correspondia a 24 horas após o início do tratamento.

As amostras destinadas ao exame hemogasométrico foram colhidas respeitando-se todos os cuidados necessários para impedir o contato do sangue com o ar atmosférico (LISBÔA et al., 2002). Foi utilizada agulha descartável 25x8 acoplada a uma seringa plástica de 3ml contendo aproximadamente 400 UI de heparina sódica .

As outras duas amostras de sangue foram colhidas empregando-se frascos a vácuo^g contendo fluoreto de sódio para a obtenção do plasma e frascos a vácuo^g sem anticoagulante para a obtenção do soro. C plasma foi obtido por meio de centrifugação imediatamente após a colheita. C soro sanguíneo foi obtido por centrifugação após a retração do coágulo. As amostras de soro e de plasma foram conservadas por congelamento (20° C negativos) até o momento do processamento.

As determinações sanguíneas de pH, pressão parcial de dióxido de carbono (pCC_2), bicarbonato (HCC_3^-) e excesso de bases (BE) foram realizadas em analisador de gases sanguíneos¹¹. As concentrações séricas e urinárias de sódio (Na^+), potássio (K^+) e cloretos (Cl^-) foram determinadas pelo método de eletrodo íon seletivoⁱ. Para a mensuração da concentração plasmática e urinária do lactato L, foi utilizado o método enzimático colorimétrico empregando reagente comercial específico^j e leitura espectrofotométrica^k. As concentrações de creatinina sérica e urinária foram mensuradas pelo método cinético^l com leitura espectrofotométrica^k.

A concentração das proteínas plasmáticas totais (PPT) e a densidade urinária foram mensuradas por refratometria^m. O pH do suco ruminai e da urina foi mensurado com potenciômetro eletrônico¹¹.

A partir das variáveis mensuradas, foram calculadas as seguintes variáveis empregando-se as fórmulas correspondentes:

- Hiato aniônico - *Anion Gap* (AG) (DiBARTOLA, 2006):

$$AG = (Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-)$$

- Diferença de íons fortes - *Strong Ion Difference* (SID) (CONSTABLE, 1997):

$$SID = (Na^+ + K^+) - (Cl^-)$$

- Concentração total de ácidos fracos não voláteis - Atot:

$$Atot = PPT \text{ (g/dL)} \times 2,9 \text{ (LAS et al., 2007)}$$

- Excreção fracionada de eletrólitos e de lactato (GARRY et al., 1990):

$$EF(a) = \frac{\text{Concentração urinária de (a)} \times \text{creatinina plasmática}}{\text{Concentração plasmática de (a)} \times \text{creatinina urinária}} \times 100$$

- Onde (a) é a substância excretada.

A análise de variâncias de medidas repetidas bifatorial foi empregada para testar os efeitos do volume infundido, do estado acidobase (sadias x acidóticas) e da interação entre esses dois fatores. Quando a estatística F resultou significativa, o teste de Tukey foi empregado para comparação entre as médias. Admitiu-se uma probabilidade de erro de 5%. O programa SigmaStat for Windows 3.1 foi utilizado para a análise estatística.

4.2.3 Resultados e Discussão

C protocolo experimental utilizado para a indução de acidose láctica ruminal aguda (ALRA) foi bem sucedido provocando a acidose metabólica sistêmica esperada e necessária para o estudo proposto. Após a administração da sacarose o distúrbio fermentativo pré-estomacal se desenvolveu e agravou gradativamente. Dezesesseis horas após a indução as ovelhas exibiam apatia, desidratação moderada, mucosas de cor vermelha, normotermia ($39,1 \pm 0,7$ °C), frequências cardíaca ($118,6 \pm 11,0$ bpm) e respiratória ($30,0 \pm 5,69$ mpm) dentro dos intervalos fisiológicos, atonia ruminal, diarreia (fezes pastosas a liquefeitas) e distensão abdominal leve relacionada à dilatação ruminal com líquido, porém, sem timpanismo. Esses são sinais esperados para a enfermidade induzida e foram

complementados pelo pH reduzido do suco ruminal ($4,30 \pm 0,11$), caracterizando o grau intenso de ALRA, segundo a classificação de UNDERWCCD (1992).

A acidose metabólica sistêmica já estava presente e os seguintes valores foram observados logo antes de se iniciar o tratamento: $7,260 \pm 0,090$ para o pH, $16,72 \pm 4,81$ mmol/L para o HCC_3^- , $-9,58 \pm 5,76$ mmol/L para o BE e $36,95 \pm 3,58$ mmHg para a pCC₂ no sangue venoso. Esses resultados indicam que as ovelhas desenvolveram grau moderado de acidemia (RADCSITIS et al., 2007) e de acidose metabólica (UNDERWCCD, 1992). A compensação respiratória não foi evidente nesse momento inicial de colheita de amostras, mas estava presente nos momentos seguintes com valores médios da pCC₂ que variaram de 32,10 a 32,85 mmHg e eram menores ($p < 0,05$) do que os mensurados enquanto estavam sadias (Fig. 1). C lactato L não estava elevado ($2,90 \pm 1,21$ mmol/L) e não diferia do observado quando as ovelhas eram sadias ($p > 0,05$). C lactato D não foi mensurado, mas a julgar pelo valor muito elevado do AG ($22,95 \pm 7,89$ mmol/L) pode-se supor que a hiperlactatemia D estivesse presente como a causa determinante da acidose metabólica (MARUTA & ORTOLANI, 2002). Em sua condição de hígidez as ovelhas apresentavam valores do AG duas vezes menores ($10,79 \pm 6,30$ mmol/L) ($p < 0,001$). Como mecanismo de resposta para a tentativa de correção do desequilíbrio acidobase (MARUTA et al., 2008) as ovelhas com ALRA passaram a eliminar urina ácida (pH de $6,073 \pm 0,432$) ($p < 0,001$).

A ALRA induzida não provocou desequilíbrio eletrolítico e exceto a concentração sérica de Cl^- ($113,03 \pm 6,70$ mmol/L), ligeiramente menor nas ovelhas enquanto acidóticas ($p < 0,01$), as de Na^+ ($148,28 \pm 2,64$ mmol/L) e de K^+ ($4,42 \pm 1,15$ mmol/L), bem como a SID ($39,67 \pm 8,26$ mmol/L), não se modificaram com a doença ($p > 0,05$). Curiosamente, a hemoconcentração relacionada à desidratação das ovelhas doentes não foi acompanhada por hiperproteinemia ($6,97 \pm 0,87$ g/dL) e a A_{tot} ($20,20 \pm 2,53$ mmol/L) acabou não diferindo entre as ovelhas acidóticas e sadias ($p > 0,05$). A eliminação de urina mais concentrada (densidade urinária de $1041,5 \pm 9,8$) ocorreu nas ovelhas após desenvolverem ALRA ($p < 0,05$) como mecanismo para conservação de água no organismo em resposta à desidratação.

A infusão da SRL em volume correspondente a 10% do peso corporal nas ovelhas enquanto estavam sadias não provocou alterações nos equilíbrios acidobase e eletrolítico. O pH, o HCO_3^- , o BE e a pCO₂ sanguíneos (Fig. 1) e o pH da urina (Fig. 3) mantiveram-se estáveis durante e após a administração intravenosa ($p > 0,05$). As concentrações séricas de Na^+ e de Cl^- se elevaram discretamente com a infusão, mas as de K^+ e a SID não se modificaram (Fig. 2). As excreções fracionadas de Na e de Cl^- aumentaram

($p < 0,001$) durante a infusão como mecanismo necessário para a eliminação do excesso administrado e manutenção da homeostase (Fig. 3). E ainda que a SRL utilizada apresentasse o lactato L representando 93% de todo o lactato presente, a concentração plasmática e a excreção fracionada de lactato L não sofreram efeito da administração da solução ($p > 0,05$). Isso reforça evidências preliminares, em ovelhas sadias (FLAIBAN et al., 2009) e em bezerros sadios (LISBÔA et al., 2007), de que a SRL não possui efeito alcalinizante e não interfere com o equilíbrio eletrolítico.

Com exceção do sódio sérico que se reduziu no meio da infusão e se manteve menor (Fig. 2), as demais variáveis estudadas apresentaram exatamente o mesmo comportamento já descrito para as ovelhas sadias, quando elas estavam acidóticas e foram tratadas com a SRL (Fig. 1, 2 e 3).

As ovelhas mantiveram o mesmo grau de desequilíbrio acidobase exibindo, em todos os momentos, valores de pH, HCC_3^- , BE e pCC_2 sanguíneos (Fig. 1) e de pH urinário (Fig. 3) sempre mais baixos ($p < 0,001$) do que os que apresentavam quando estavam sadias. C AG, ao contrário, sempre esteve mais alto ($p < 0,001$) quando as ovelhas estavam doentes. A SRL administrada foi, portanto, incapaz de promover a correção da acidose metabólica e duas horas após o término da infusão as ovelhas apresentavam os seguintes valores: $7,281 \pm 0,038$ para o pH, $14,87 \pm 1,83$ mmol/L para o HCC_3^- , $-10,77 \pm 2,29$ mmol/L para o BE e $32,10 \pm 1,52$ mmHg para a pCC_2 sanguíneos; $14,67 \pm 2,97$ mmol/L para o AG; e $5,650 \pm 0,286$ para o pH urinário.

A concentração de K^+ no soro e a SID não se alteraram com o tratamento ($p > 0,05$) e não foram diferentes nas ovelhas enquanto sadias ou doentes ($p > 0,05$). C Cl^- , por outro lado, se elevou com a infusão, mas sempre esteve em concentração menor nas ovelhas quando acidóticas ($p < 0,01$) (Fig. 2). Essa diferença poderia ser explicada pela relação de interdependência existente entre o HCC_3^- e o Cl^- . Nos estados de acidose metabólica os rins aumentam a excreção de ácidos (H^+) e a conservação do HCC_3^- como o mecanismo natural para tentar reverter o desequilíbrio. A reabsorção de Na^+ e a eliminação de Cl^- acompanham estes eventos obrigatoriamente (DiBARTOLA, 2006). Com a infusão da SRL e a correção da desidratação, o mecanismo renal de excreção seletiva de eletrólitos pôde ser otimizado aumentando a excreção fracionada de Cl^- (Fig. 3). A de Na^+ também se elevou provavelmente como reflexo do restabelecimento do equilíbrio hídrico ao final da infusão, tornando menos necessária a retenção desse íon para a conservação de água no organismo (GARRY et al., 1990).

A desidratação que apresentavam por causa da ALRA foi efetivamente corrigida com o volume administrado e os valores de PPT, A_{tot} e AG tornaram-se menores e assim se mantiveram a partir da metade da infusão ($p < 0,001$). Com o retorno ao equilíbrio, passaram a eliminar urina menos concentrada e a densidade urinária diminuiu gradualmente até o final da infusão ($p < 0,001$). As mucosas retornaram a sua cor rosa clara e voltaram a se apresentar úmidas, a enoftalmia leve foi revertida e a elasticidade da pele restabelecida.

Após as lavagens ruminais e não mais desidratadas, as ovelhas começaram a demonstrar interesse pelo feno oferecido, mas mantiveram a ingestão de pequena quantidade e apatia leve ao longo de todo o dia do tratamento. As avaliações hemogasométricas comprovaram que a acidose metabólica não compensada se manteve presente durante aquele dia e confirmaram que o tratamento baseado na remoção do ácido láctico acumulado no interior do rúmen e na correção da desidratação foi insuficiente para minimizar o desequilíbrio acidobase. No dia seguinte ao tratamento (24 horas após o início da infusão intravenosa), as ovelhas mantinham-se levemente apáticas e o desequilíbrio ainda estava presente. Os seguintes valores foram observados no sangue venoso: $7,222 \pm 0,040$ para o pH, $12,40 \pm 1,80$ mmol/L para o HCO_3^- , $-14,0 \pm 1,12$ mmol/L para o BE e $31,0 \pm 3,80$ mmHg para a pCO_2 .

Nesse momento, as ovelhas foram tratadas com 1 L da soluço de bicarbonato de sódio 1,3% administrado por via intravenosa durante 4 horas de infusão contínua, com a finalidade de corrigir a acidose metabólica que persistia. O objetivo foi alcançado e as ovelhas apresentavam os seguintes valores após o tratamento: $7,382 \pm 0,020$ para o pH, $20,0 \pm 1,40$ mmol/L para o HCO_3^- , $-4,30 \pm 1,47$ mmol/L para o BE e $34,40 \pm 1,80$ mmHg para a pCO_2 . Ao longo dos quatro dias seguintes todas as ovelhas apresentaram melhora gradativa e recuperaram a saúde no quarto dia após o primeiro tratamento.

Os resultados desse estudo confirmam que a SRL não produziu aumento da reserva alcalina nas ovelhas sadias e que a necessidade imposta pela acidose metabólica, após desenvolverem ALRA, não modificou o efeito dessa soluço eletrolítica. Apesar de a SRL ser popularmente considerada uma soluço com potencial alcalinizante e frequentemente indicada para o tratamento de animais portadores de acidose metabólica, fica claro que esses conceitos são contestáveis. De fato, a SRL foi absolutamente ineficaz para a corre o do desequilíbrio acidobase nas ovelhas estudadas. Isso reforça um estudo prévio com bezerros acidóticos (NAKAGAWA et al., 2009), mas contraria parcialmente observa o anterior em garrotes com ALRA induzida (MENDES NETTO & ORTOLANI, 2000). Igual ao estudo presente, os

garrotes tratados com SRL por esses autores continuavam acidóticos ao término da infusão. No dia seguinte, contudo, já se aproximavam da condição de equilíbrio.

A ausência de efeito alcalinizante da SRL deve-se à concentração reduzida do lactato presente (28 mEq/L) e ao fato de possuir uma composição eletrolítica que se aproxima da do plasma (CONSTABLE, 2003), o que também explica a ausência de interferência dessa solução com o equilíbrio eletrolítico dos animais. Quando a concentração de lactato foi duplicada ou triplicada na solução, o potencial alcalinizante foi proporcionalmente incrementado em ovelhas sadias (FLAIBAN et al., 2009). Estudos anteriores que empregaram solução de lactato de sódio contendo concentração de lactato (150 mEq/L) cinco vezes maior do que a da SRL, comprovaram alcalinização muito eficiente em bezerros (NAYLOR & FORSYTH, 1986) e em garrotes (LEAL et al., 2007a) sadios.

KASARI & NAYLOR (1985) demonstraram que o efeito tamponante do lactato em solução estava comprometido nos bezerros acidóticos porque a metabolização não era tão eficiente quanto a dos bezerros hígidos. E conforme afirmação de CONSTABLE (2003), seria incoerente utilizar soluções contendo lactato para corrigir a acidose metabólica em animais que possuem hiperlactatemia como causa do desequilíbrio. Essas justificativas não podem ser aceitas como explicação para a ineficácia da SRL observada nesse estudo. Em garrotes e em ovelhas acometidos por ALRA induzida experimentalmente, soluções contendo 150 mEq/L e 84 mEq/L de lactato, respectivamente, foram capazes de promover a correção da acidose metabólica com eficiência (LEAL et al., 2007b; FLAIBAN et al., 2010).

4.2.4 Conclusão

A solução de Ringer com lactato, administrada em volume correspondente a 10% do peso corporal, não interferiu com os equilíbrios eletrolítico e acidobase das ovelhas sadias e foi eficiente para o tratamento da desidratação quando as ovelhas foram acometidas por acidose láctica ruminal aguda. Em virtude de sua ineficácia para corrigir a acidose metabólica nas ovelhas doentes, é questionável que essa solução eletrolítica seja considerada alcalinizante e indicada para o tratamento de animais acidóticos.

4.2.5 Fontes de Aquisição

^aRural ovinos, 16%PB, SRM Nutrição Animal®

^bRural ovinos suplemento mineral, SRM Nutrição Animal®

^cRinger com lactato, Fresenius Kabi Brasil Ltda.

^dCatéter angiocath Becton, Dickison and company-BD®

^eAçúcar cristal Estrela®, LDC Bioenergia S.A.

^fHeparin® - Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

^gLabor vacuum, Labor Import produtos para laboratório

^hAnalisador de gases sanguíneos OmniC, F. Hoffmann-La Roche Ltda.

ⁱDimension Clinical Chemistry System, Dade Behring; Siemens

^jLactato Bioclin®- Quibasa - Química Básica Ltda

^kEspectrofotômetro Bioplus 2000, Bioplus

^lCreatinina Bioclin® - Quibasa - Química Básica Ltda

^mRefratômetro portátil Atago, Atago CO. Ltda.

ⁿpHmeter Tec-2, Tecnal equipamentos para laboratórios

4.2.6 Comitê de Ética

O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da UEL (CEE/UEL) sob o número de registro 40/07, e conduzido respeitando-se os princípios éticos postulados pelo COBEA.

4.2.7 Referências

CONSTABLE, P.D. A simplified strong ion model for acid-base equilibria: application to horse plasma. **Journal of Applied Physiology**, v. 83, p.297-311, 1997. CONSTABLE, P. Fluid and electrolyte therapy in ruminants. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v.19, p.557-597, 2003.

DiBARTOLA, S.P. Introduction to acid-base disorders. In: _____ **.Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice**. 3thed. Saunders Elsevier, 2006. p.229-251.

FLAIBAN, K.K.M.C. et al. Potencial alcalinizante de soluções intravenosas de lactato e de bicarbonato de sódio administradas em ovelhas saudáveis. **Ciência Animal Brasileira**, Suplemento 1, p.176-180, 2009.

FLAIBAN, K.K.M.C. et al. Sodium lactate concentrated solution can correct metabolic acidosis due to induced acute rumen lactic acidosis. In: WORLD BUIATRICS CONGRESS, 26., 2010, **Anais...** Santiago: Novodiseno, 2010. p.374. GARRY, F. et al. Renal excretion of creatinine, electrolytes, protein, and enzymes in healthy sheep. **American Journal of Veterinary Research**, v. 51, n.3, p414-419, 1990. HARTSFIELD, S.M. et al. Sodium bicarbonate and bicarbonate precursors for treatment of metabolic acidosis. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v.179, n.9, p.914-916, 1981.

KASARI, T.R.; NAYLOR, J.M. Clinical evaluation of sodium bicarbonate, sodium L-lactate, and sodium acetate for the treatment of acidosis in diarrheic calves. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v.187, n.4, p.392-397, 1985. KEZAR, W.W.; CHURCH, D.C. Ruminal changes during the onset and recovery of induced lactic acidosis in sheep. **Journal Animal Science**, v. 49, p.1161-1167, 1979. LAS, J.E. et al. Effects of dietary strong acid anion challenge on regulation of acid-base balance in sheep. **Journal of Animal Science**, v. 85, n.9, p. 2222-2229, 2007. LEAL, M. L. R. et al. Estudo da capacidade alcalinizante de tampões metabolizáveis em bovinos sadios. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.59, n.4, p.965-970, 2007a.

LEAL, et al. Uso de bicarbonato e lactato-L para correção da acidose metabólica sistêmica em bovinos com acidose láctica ruminal aguda. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.59, n.4, p.971-976, 2007b.

LISBÔA, J.A.N. et al. Efeito da idade sobre o equilíbrio acidobásico de bezerras sadias no primeiro mês de vida. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.39, n.3, p.136-42, 2002.

LISBÔA, J.A.N. et al. Potencial alcalinizante da solução de Ringer com lactato em bezerros sadios. **Archives of Veterinary Science**, v.12, Suplemento, p.90-91, 2007. MARUTA, C.A.; ORTOLANI, E.L. Suscetibilidade de bovinos das raças Jersey e Gir à acidose láctica ruminal: Acidose metabólica e metabolização do L-lactato. **Ciência Rural**, v.32, n.1, p. 61-65, 2002.

MARUTA, A.C. et al. The measurement of urine pH to predict the amount of buffer used in the treatment of acute rumen lactic acidosis in cattle. **Ciência Rural**, v.38, n.3, p.717-722, 2008.

MENDES NETTO, D.; ORTOLANI, E.L. Evaluation of sodium bicarbonate or lactated Ringer's solution for the treatment of rumen lactic acidosis in steers. **Veterinária notícias**, v.6, n.2, p.31-39, 2000.

NAKAGAWA, M. 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.

NAYLOR, J. M.; FORSYTH, G. M. The alkalinizing effects os metabolizable bases in the healthy calf. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v.50, n.4, p.509-516, 1986.

RADOSTITIS, O.M. et al. **Veterinary Medicine**. A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs, and goats. 10thed. Saunders Elsevier, 2007. 2156p. UNDERWOOD, W.J. Rumens lactic acidosis: Part II- Clinical signs, diagnosis, treatment and prevention. **The compendium continuing education practicing veterinary**, v.14, n.9, p.1265-1271, 1992

Figura 1 – Variações do pH, da pressão de dióxido de carbono (pCO_2), da concentração do bicarbonato (HCO_3^-) e do excesso de bases (BE) no sangue venoso de ovelhas saudáveis (—) e após desenvolverem acidose metabólica (---) que receberam a administração intravenosa da solução de Ringer com lactato em volume correspondente a 10% do peso corporal durante 4 horas de infusão contínua. (*) A marcação indica diferença entre as médias em cada momento ($p < 0,05$ para a pCO_2 ; e $p < 0,001$ para as demais variáveis).

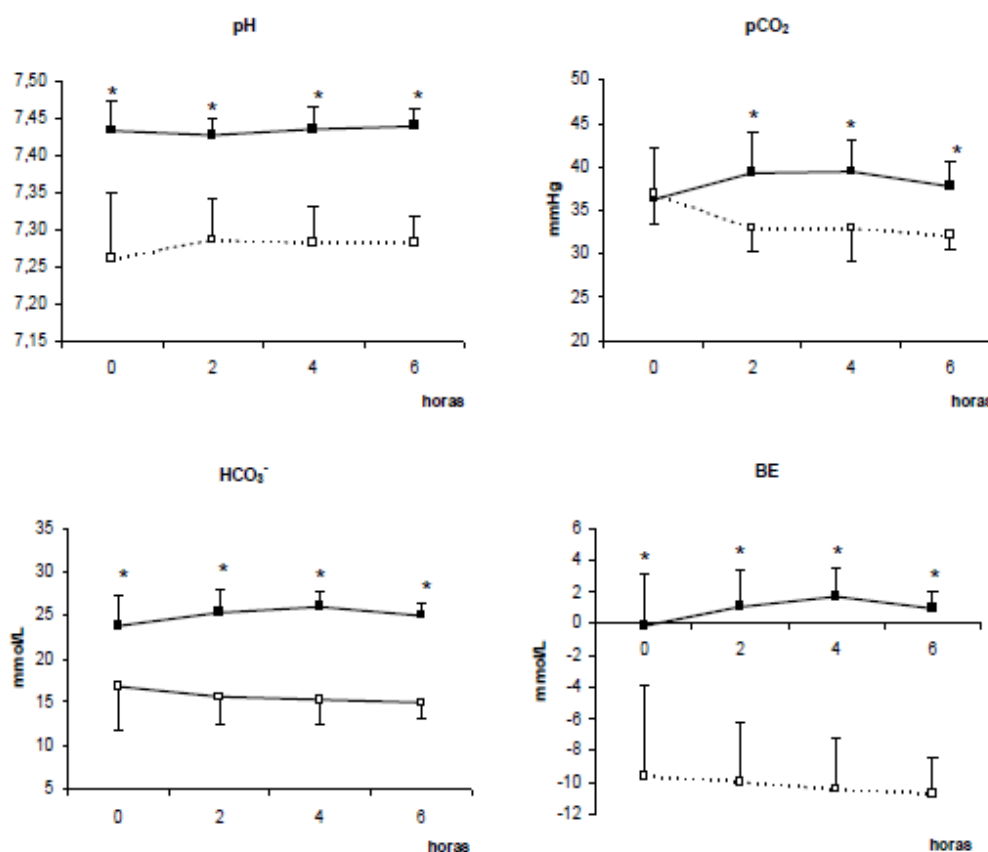


Figura 2 – Variações das concentrações de sódio (Na^+), cloretos (Cl^-) e potássio (K^+) e da diferença de íons fortes (SID) no soro sanguíneo de ovelhas sadias (—) e após desenvolverem acidose metabólica (---) que receberam a administração intravenosa da solução de Ringer com lactato em volume correspondente a 10% do peso corporal durante 4 horas de infusão contínua. (*) A marcação indica diferença entre as médias em cada momento ($p < 0,05$ para o Na^+ ; e $p < 0,01$ para o Cl^-).

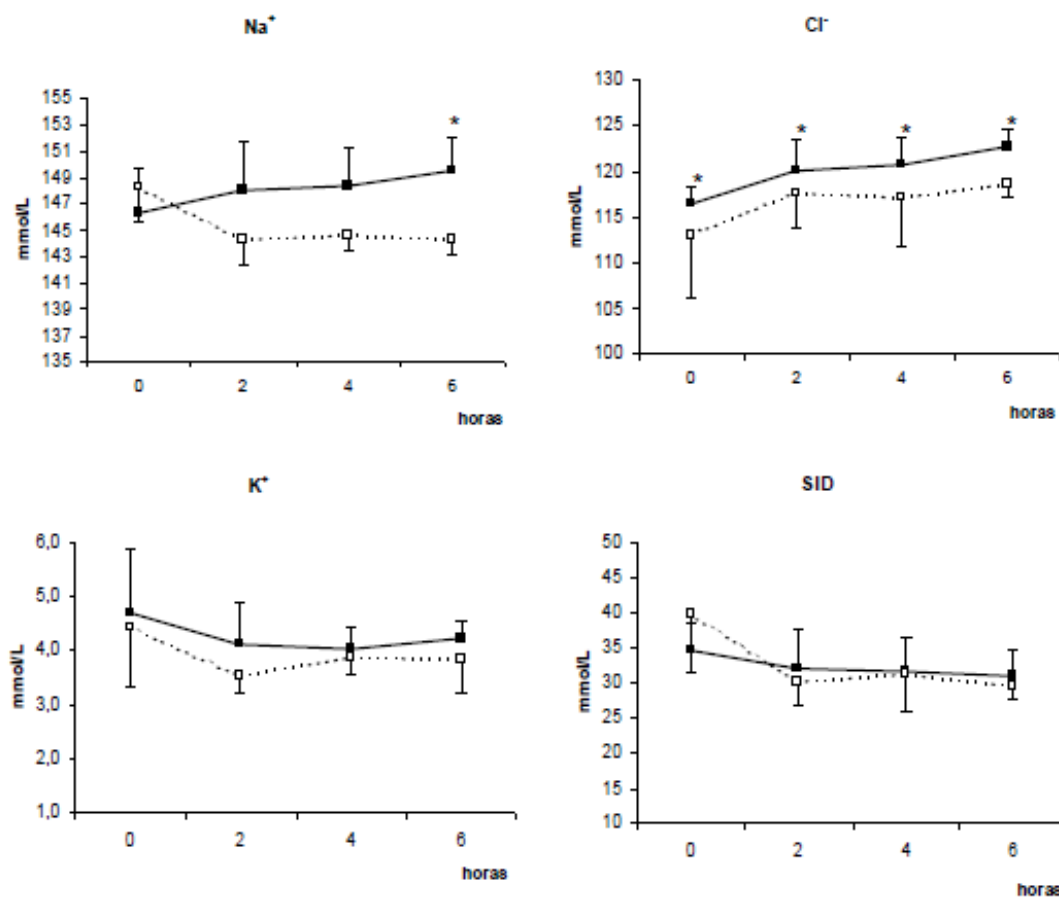
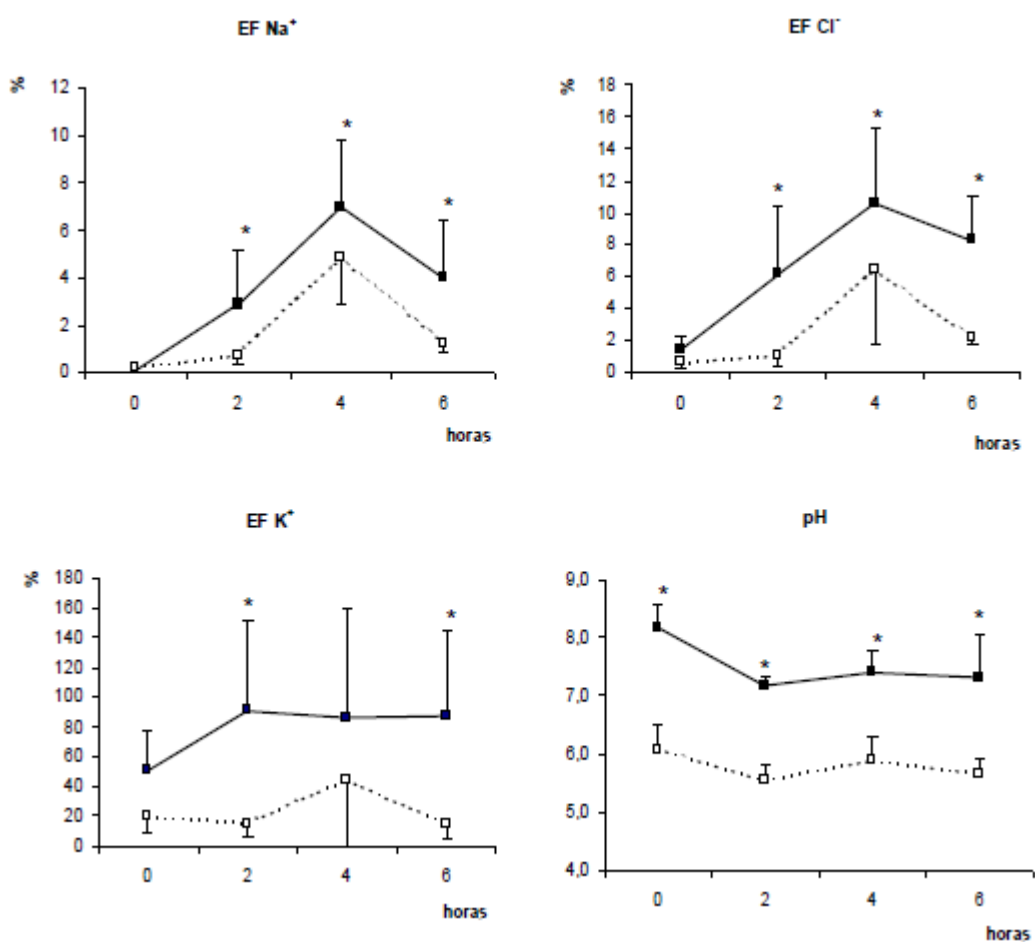


Figura 3 – Variações das excreções fracionadas urinárias de sódio (EF Na⁺), de cloretos (EF Cl⁻) e de potássio (EF K⁺) e do pH urinário de ovelhas sadias (—) e após desenvolverem acidose metabólica (---) que receberam a administração intravenosa da solução de Ringer com lactato em volume correspondente a 10% do peso corporal durante 4 horas de infusão contínua. (*) A marcação indica diferença entre as médias em cada momento ($p < 0,001$ para o pH; e $p < 0,01$ para as demais variáveis).



5 DISCUSSÃO GERAL

Neste estudo pode-se concluir que a solução de Ringer com lactato não foi capaz de produzir aumento da reserva alcalina em animais sadios, assim como não foi capaz de corrigir o desequilíbrio acidobase em ovelhas portadoras de acidose láctica ruminal, quando administrado um volume correspondente a 10% do peso corporal.

A SRL foi ineficaz para a correção do desequilíbrio acidobase nas ovelhas estudadas e isso, confirma resultados prévios obtidos em estudos com bezerros acidóticos (NAKAGAWA et al., 2009), mas contraria parcialmente resultados observados por Mendes Netto e Ortolani, onde, garrotes portadores de acidose láctica ruminal induzida, tratados com SRL continuavam acidóticos ao término da infusão, porém, no dia seguinte, apresentavam resultados próximos aos da condição de equilíbrio.

No presente trabalho, a SRL não produziu efeito alcalinizante e isso pode ser justificado pela baixa concentração de lactato presente na solução (28 mEq/L) e pelo fato desta possuir uma composição eletrolítica próxima a do plasma (CONSTABLE, 2003), o que confere a esta solução, uma pequena ou nenhuma interferência sobre o equilíbrio eletrolítico dos animais. Resultados semelhantes, onde o efeito sobre o equilíbrio acidobase foi pouco significativo, foram observados quando a SRL foi administrada em volumes correspondentes a 12% ou a 19% do peso corporal, por dois dias consecutivos, para o tratamento de equinos acometidos por compactação do cólon maior (RIBEIRO FILHO et al., 2007).

Porém, quando a concentração de lactato foi duplicada ou triplicada na solução, o potencial alcalinizante foi proporcionalmente incrementado em ovelhas sadias (FLAIBAN et al., 2009).

E, em alguns estudos anteriores, foi comprovada a eficácia do lactato L para produzir alcalinização em bezerros (NAYLOR & FORSYTH, 1986) e em garrotes (LEAL; MORI; ORTOLANI, 2007a) sadios, com a administração de soluções com concentrações muito mais elevadas de lactato (150 mEq/L) do que a presente na SRL. Assim como para a correção da acidose metabólica em animais portadores de acidose láctica ruminal aguda induzida, soluções também com concentrações mais elevadas de lactato (84 mEq/L) para o tratamento de ovelhas (FLAIBAN et al., 2010) e (150 mEq/L) para o tratamento de garrotes (LEAL; MARUTA; ORTOLANI, 2007b) provaram-se altamente eficientes. Em outras palavras, quando a SID efetiva da solução infundida é maior do que a SID do plasma, o impacto esperado é o aumento da SID plasmática e, conseqüentemente, do efeito alcalinizante.

Apesar do seu efeito reduzido para a correção do equilíbrio acidobase, a solução de Ringer com lactato apresenta virtudes, na administração de um volume correspondente a 10% do peso corporal do animal, a SRL foi capaz de promover o aumento da motilidade intestinal e a presença de fezes pastosas em equinos, a partir da metade do volume infundido, o que seria um ótimo efeito para o

tratamento de compactação de cólon maior. Além disso, nas ovelhas portadoras de acidose láctica ruminal aguda houve a correção da desidratação e conseqüentemente a melhora do quadro clínico. Por apresentar composição eletrolítica próxima à do plasma, esta solução provoca mínima interferência com o equilíbrio eletrolítico. Portanto, é conveniente considerar que a SRL seja segura para as terapias de manutenção que exigem infusões prolongadas de grandes volumes e atualmente seja a melhor opção de solução eletrolítica para infusão parenteral disponível no mercado nacional.

6 CONCLUSÕES GERAIS

- A solução de Ringer com lactato não produziu efeito alcalinizante em equinos, ovelhas e bezerros saudáveis, mesmo sendo administrada em volume equivalente a 10% do peso corporal.
- A solução de Ringer com lactato corrigiu a desidratação mas foi ineficaz para a correção da acidose metabólica de ovelhas acometidas por acidose láctica ruminal aguda.
- Apesar de não promover alcalinização, a solução de Ringer com lactato pode ser considerada segura quando administrada em grandes volumes na terapia de manutenção com fluidos sem provocar efeitos colaterais, justamente por não interferir com os equilíbrios eletrolítico e acidobase.

REFERÊNCIAS

- ALVES, G.E.S. et al. Tratamento da compactação experimental do cólon maior em equínos: resultados de laboratório e exames bioquímicos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia.**, v.57, p.281-287, 2005.
- 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. CARLSON, G.P. Fluid, electrolyte and acid-basic balance. In: KANEKO, J.J. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5thed. San Diego: Academic Press, 1997. p. 485-516.
- CARLSON, G.P. Clinical chemistry tests. In: SMITH, B.P. **Large Animal Internal Medicine**. 3th ed. St. Louis: Mosby, 2002. p.389-412.
- CONSTABLE, P. Clinical assessment of acid-base status-strong ion difference theory. **Veterinary clinics of North America: Food animal practice** v.15,n.3,p.447-471,1999.
- CONSTABLE, P. Fluid and electrolyte therapy in ruminants. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v.19, p.557-597, 2003.
- DiBARTOLA, S.P. Introduction to acid-base disorders. In: _____ **Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice**. 3thed. Saint Louis: Saunders Elsevier, 2006. p.229-251.
- FLAIBAN, K.K.M.C.; ROMÃO, F.T.N.M.A.; SILVA, R.S.; GOMES, R.C.; VETTORATO, E.D.; BALARIN, M.R.S.; LISBOA, J.A.N. Potencial alcalinizante de soluções intravenosas de lactato e de bicarbonato de sódio administradas em ovelhas sadias. **Ciência Animal Brasileira**, Suplemento 1, p. 176-180, 2009. FLAIBAN, K.K.M.C.; FERNANDES, L.I.; PEZENTI, E.M.; BALARIN, M.R.S.; LISBOA, J.A.N. Sodium lactate concentrated solution can correct metabolic acidosis due to induced acute rumen lactic acidosis. In: WORLD BUIATRICS CONGRESS, Santiago. **Anais...** Santiago: Novodiseño, 2010. p.374.
- GARRY, F.B. Indigestão em ruminantes. In: SMITH, B.P. **Tratado de Medicina Interna de Grandes Animais**. 3.ed. Manole, 1993. p. 750-783.
- GONÇALVES, R.C.; KUCHEMUCK, M.R.G.; ALMEIDA, C.T.; LOPES, R.S.; KOHAYAGAWA, A.; CURI, P.R.; LISBOA, J.A.N. Diarréia em bezerros: estudo clínico e laboratorial. **Veterinária e Zootecnia**, v.3, n.1, p.35-44, 1991.
- GOSSET, K.A.; CLEGHORN, B.; ADAMS, R.; CHURCH, G.E.; McCOY, D.J.; CARAKOSTAS, M.C.; FLORY, W. Contribution of whole blood L-lactate, pyruvate, D-lactate, acetoacetate, and 3-hydroxybutirate concentrations to the plasma anion gap in horses with intestinal disorders. **American Journal Veterinary Research.**, v.48, p.72- 75, 1987.
- HARTSFIELD, S.M.; THURMON, J.; BENSON, G. Sodium bicarbonate and bicarbonate precursors for treatment of metabolic acidosis. **Journal of american veterinary medical association**, v.179, n.9, p.914-916, 1981.
- KASARI, T.R.; NAYLOR, J.M. Clinical evaluation of sodium bicarbonate, sodium L-lactate, and sodium acetate for the treatment of acidosis in diarrheic calves. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v.187, n.4, p.392-397, 1985. KASARI, T.R. Metabolic

acidosis in calves. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v.15, n.3, p.473-86, 1999.

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, p. F-1009-F1031, 2008.

LEAL, M.L.R. MORI, C.S. ORTOLANI, E.L. Estudo da capacidade alcalinizante de tampões metabolizáveis em bovinos sadios. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.59, n.4, p.965-970, 2007a.

LEAL, M.L.R. MARUTA, C.A. ORTOLANI, E.L. Uso de bicarbonato e lactato-L para correção da acidose metabólica sistêmica em bovinos com acidose láctica ruminal aguda. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.59, n.4, p. 971976, 2007b.

LEE, J.A. Sidney Ringer (1834-1910) and Alexis Hartmann (1898-1964). **Anaesthesia**, v.36, p.1115-1121, 1981.

LISBÔA, J.A.N.; LANDMAN, M.L.L.; MORI, C.S.; ORTOLANI, E.L. Concentração de lactato L em soluções comerciais brasileiras de Ringer com lactato. **Archives of Veterinary Science**, v. 12, n.4, p.189-90, 2007.

MARUTA, C.A.; ORTOLANI, E.L. Suscetibilidade de bovinos das raças Jersey e Gir à acidose láctica ruminal: Acidose metabólica e metabolização do L-lactato. **Ciência Rural**, v.32, n.1, p. 61-65, 2002.

MENDES NETTO, D.; ORTOLANI, E.L. Evaluation of sodium bicarbonate or lactated Ringer's solution for the treatment of rumen lactic acidosis in steers. **Veterinária notícias**, v.6, n.2, p.31-39, 2000.

NAKAGAWA, M.; SUZUKI, K.; TAKAHASHI, F.; KAMIKATANO, K.; KOIWA, M.; TAGUCHI, K. 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.

NAYLOR, J. M.; FORSYTH, G. M. The alkalinizing effects os metabolizable bases in the healthy calf. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v.50, n.4, p.509-516, 1986.

RADOSTITIS, O.M.; GAY, C.C.; HINCHCLIFF, K.W.; CONSTABLE, P.D. **Veterinary Medicine**. A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs, and goats. 10thed. Saunders Elsevier, 2007. 2156p.

RIBEIRO FILHO, J.D.; ABREU, J.M.G.; ALVES, G.E.S.; DANTAS, W.M.F. Hemogasometria em equinos com compactação experimental do colon maior tratados com sene, fluidoterapia enteral e parenteral. **Ciência Rural**, v.37, n.3, p.755-761, 2007. SMITH, A.; TAYLOR, C. Analysis of blood gases and acid-base balance. **Surgery**, v.23, n.6, p.194-198, 2005.

STÁMPFLI, H.R. How to use the routine serum biochemical profile to understand and interpret acid-base disorders. Santos: **Proceedings** of the 9th WORLD CONGRESS OF VETERINARY ANAESTHESIOLOGY, p. 20-24, 2006.

STEWART, P.A. Modern quantitative acid-base chemistry. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v.61, p.1444-1461, 1983.

UNDERWOOD, W.J. Rumen lactic acidosis: Part II- Clinical signs, diagnosis, treatment and prevention. **The compendium continuing education practicing veterinary**, v.14, n.9, p.1265-1271, 1992.

VALADÃO, C.A.A.; ÁVILA JÚNIOR, O.S.; CAMPOS FILHO, E. Aspectos bioquímicos do plasma e fluido peritoneal de eqüinos com cólica. **Brazilian Journal Veterinary Research Animal Science**, São Paulo, v.33, n.1, p.32-35, 1996.

ANEXOS

Tabela 1 – Variação ($\bar{X} \pm s$) do pH, pressão parcial de dióxido de carbono (pCO₂), pressão parcial de oxigênio (pO₂), bicarbonato (HCO₃⁻), excesso de bases (BE), proteína plasmática total (PPT), sódio (Na⁺), potássio (K⁺), cloreto (Cl⁻), diferença de íons fortes (SID), *anion gap* (AG) e ácidos fracos não voláteis (A_{tot}) sanguíneos e do lactato L no plasma de ovelhas que receberam a administração intravenosa da solução de Ringer com lactato em volume correspondente a 10% do peso corporal na condição de sadias (S) e após desenvolverem acidose metabólica (A).

		Antes da infusão (0 hora)	Metade da infusão (2 horas)	Término da infusão (4 horas)	2 h após o término (6 horas)
pH	S	7,434 ^{AA} ± 0,040	7,428 ^{AA} ± 0,020	7,436 ^{AA} ± 0,029	7,439 ^{AA} ± 0,024
	A	7,260 ^{AB} ± 0,090	7,289 ^{AB} ± 0,057	7,281 ^{AB} ± 0,049	7,281 ^{AB} ± 0,038
pCO ₂ (mmHg)	S	36,30 ^{AA} ± 5,83	39,30 ^{AA} ± 4,68	39,50 ^{AA} ± 3,63	37,75 ^{AA} ± 2,92
	A	36,95 ^{AA} ± 3,58	32,85 ^{BB} ± 2,59	32,85 ^{BB} ± 3,74	32,10 ^{BB} ± 1,52
pO ₂ (mmHg)	S	37,65 ^{AA} ± 6,03	33,37 ^{BB} ± 5,89	35,08 ^{AA} ± 5,08	34,87 ^{AA} ± 4,97
	A	38,40 ^{AA} ± 8,42	43,02 ^{AA} ± 8,66	38,82 ^{AA} ± 6,08	37,32 ^{AA} ± 4,02
HCO ₃ ⁻ (mM/L)	S	23,72 ^{AA} ± 3,55	25,33 ^{AA} ± 2,72	25,93 ^{AA} ± 1,98	24,95 ^{AA} ± 1,32
	A	16,72 ^{AB} ± 4,81	15,60 ^{AB} ± 3,15	15,23 ^{AB} ± 2,85	14,87 ^{AB} ± 1,83
BE (mM/L)	S	-0,18 ^{AA} ± 3,24	1,07 ^{AA} ± 2,31	1,68 ^{AA} ± 1,78	0,93 ^{AA} ± 1,16
	A	-9,58 ^{AB} ± 5,76	-9,95 ^{AB} ± 3,74	-10,47 ^{AB} ± 3,23	-10,77 ^{AB} ± 2,29
Na (mM/L)	S	146,27 ^{BA} ± 3,43	147,98 ^{abA} ± 3,69	148,42 ^{abA} ± 2,83	149,48 ^{AA} ± 2,55
	A	148,28 ^{AA} ± 2,64	144,23 ^{BA} ± 1,79	144,65 ^{BA} ± 1,24	144,30 ^{BB} ± 1,22
K (mM/L)	S	4,70 ^{AA} ± 1,20	4,10 ^{AA} ± 0,84	4,03 ^{AA} ± 0,46	4,23 ^{AA} ± 0,34
	A	4,42 ^{AA} ± 1,15	3,53 ^{AA} ± 0,34	3,85 ^{AA} ± 0,30	3,82 ^{AA} ± 0,67
Cl (mM/L)	S	116,47 ^{BA} ± 1,88	120,14 ^{abA} ± 3,39	120,79 ^{abA} ± 3,02	122,80 ^{AA} ± 1,74
	A	113,03 ^{BB} ± 6,70	117,63 ^{abB} ± 3,82	117,22 ^{abB} ± 5,36	118,59 ^{AB} ± 1,30
SID (mM/L)	S	34,50 ^{AA} ± 4,04	31,95 ^{BA} ± 5,76	31,66 ^{BA} ± 4,93	30,92 ^{BA} ± 3,96
	A	39,67 ^{AA} ± 8,26	30,14 ^{BA} ± 3,23	31,28 ^{BA} ± 5,18	29,53 ^{BA} ± 1,76
AG (mM/L)	S	10,79 ^{BB} ± 6,30	6,61 ^{BB} ± 5,88	5,73 ^{BB} ± 4,41	5,97 ^{BB} ± 3,75
	A	22,95 ^{AA} ± 7,89	14,54 ^{BA} ± 4,35	16,05 ^{BA} ± 4,77	14,67 ^{BA} ± 2,97
PPT (g/dL)	S	6,40 ^{AA} ± 0,33	5,57 ^{BA} ± 0,20	5,57 ^{BA} ± 0,37	5,83 ^{BA} ± 0,34
	A	6,97 ^{AA} ± 0,87	5,33 ^{BA} ± 0,48	5,40 ^{BA} ± 0,69	5,33 ^{BA} ± 0,45
A _{tot} (mM/L)	S	18,56 ^{AA} ± 0,97	16,14 ^{BA} ± 0,57	16,14 ^{BA} ± 1,06	16,92 ^{BA} ± 1,00
	A	20,20 ^{AA} ± 2,53	15,47 ^{BA} ± 1,40	15,66 ^{BA} ± 2,01	15,47 ^{BA} ± 1,31
Lactato L (mM/L)	S	3,48 ^{AA} ± 1,80	2,31 ^{abA} ± 1,45	2,65 ^{abA} ± 1,19	1,72 ^{BA} ± 1,22
	A	2,90 ^{AA} ± 1,21	3,16 ^{AA} ± 1,47	2,78 ^{AA} ± 0,94	2,31 ^{AA} ± 1,24

Médias seguidas de mesma letra não diferem entre si. Letras minúsculas representam diferenças ($p < 0,05$) nas linhas (entre os momentos) e letras maiúsculas, nas colunas (entre sadias e acidóticas).

Tabela 2 –Variação ($\bar{X} \pm s$) do pH e densidade urinários e das excreções fracionadas (EF) de sódio, potássio, cloreto e lactato L de ovelhas que receberam a administração intravenosa da solução de Ringer com lactato em volume correspondente a 10% do peso corporal na condição de sadias (S) e após desenvolverem acidose metabólica (A).

		Antes da infusão (0 hora)	Metade da infusão (2 horas)	Término da infusão (4 horas)	2 h após o término (6 horas)
pH	S	8,167 ^{AA} ± 0,405	7,167 ^{hA} ± 0,144	7,394 ^{abA} ± 0,390	7,220 ^{hA} ± 0,742
	A	6,073 ^{ab} ± 0,432	5,552 ^{bb} ± 0,277	5,888 ^{abb} ± 0,417	5,650 ^{bb} ± 0,286
Densidade	S	1036,7 ^{ab} ± 9,5	1003,3 ^{bb} ± 1,0	1004,3 ^{ca} ± 0,8	1013,2 ^{hA} ± 3,3
	A	1041,5 ^{AA} ± 9,8	1015,7 ^{hA} ± 7,9	1003,0 ^{ca} ± 1,1	1013,6 ^{hA} ± 7,7
EF Na (%)	S	0,06 ^{cb} ± 0,07	2,86 ^{bcA} ± 2,31	6,96 ^{AA} ± 2,88	4,01 ^{hA} ± 2,42
	A	0,22 ^{ca} ± 0,11	0,70 ^{bcB} ± 0,38	4,83 ^{ab} ± 2,01	1,22 ^{bb} ± 0,43
EF K (%)	S	50,76 ^{AA} ± 26,99	90,01 ^{AA} ± 62,03	86,32 ^{AA} ± 73,16	87,47 ^{AA} ± 57,11
	A	19,79 ^{AA} ± 10,93	14,72 ^{ab} ± 8,58	44,33 ^{AA} ± 44,07	15,36 ^{ab} ± 9,86
EF Cl (%)	S	1,45 ^{hA} ± 0,77	6,09 ^{AA} ± 4,38	10,52 ^{AA} ± 4,81	8,24 ^{abA} ± 2,78
	A	0,59 ^{hA} ± 0,26	1,05 ^{hb} ± 0,65	6,47 ^{ab} ± 4,77	2,07 ^{bb} ± 0,34
EF lactato L (%)	S	1,09 ^{AA} ± 0,62	1,52 ^{AA} ± 0,60	0,92 ^{AA} ± 0,23	1,38 ^{AA} ± 0,67
	A	0,93 ^{AA} ± 0,96	1,05 ^{AA} ± 1,07	2,20 ^{AA} ± 3,17	0,83 ^{AA} ± 0,44

Médias seguidas de mesma letra não diferem entre si. Letras minúsculas representam diferenças ($p < 0,05$) nas linhas (entre os momentos) e letras maiúsculas, nas colunas (entre sadias e acidóticas).

Normas para publicação

1. CIÊNCIA RURAL - Revista Científica do Centro de Ciências Rurais da Universidade Federal de Santa Maria publica artigos científicos, revisões bibliográficas e notas referentes à área de Ciências Agrárias, que deverão ser destinados com exclusividade.

2. Os artigos científicos, revisões e notas devem ser encaminhados via eletrônica e editados em idioma Português ou Inglês. Todas as linhas deverão ser numeradas e paginadas no lado inferior direito. O trabalho deverá ser digitado em tamanho A4 210 x 297mm com, no máximo, 25 linhas por página em espaço duplo, com margens superior, inferior, esquerda e direita em 2,5cm, fonte Times New Roman e tamanho 12. **O máximo de páginas será 15 para artigo científico, 20 para revisão bibliográfica e 8 para nota, incluindo tabelas, gráficos e figuras.** Figuras, gráficos e tabelas devem ser disponibilizados ao final do texto e individualmente por página, sendo que **não poderão ultrapassar as margens e nem estar com apresentação paisagem.**

3. O artigo científico deverá conter os seguintes tópicos: Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Abstract; Key words; Introdução com Revisão de Literatura; Material e Métodos; Resultados e Discussão; Conclusão e Referências; Agradecimento(s) e Apresentação; Fontes de Aquisição; Informe Verbal; Comitê de Ética e Biossegurança devem aparecer antes das referências. **Pesquisa envolvendo seres humanos e animais obrigatoriamente devem apresentar parecer de aprovação de um comitê de ética institucional já na submissão** (Modelo .doc, .pdf).

4. A revisão bibliográfica deverá conter os seguintes tópicos: Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Abstract; Key words; Introdução; Desenvolvimento; Conclusão; e Referências. Agradecimento(s) e Apresentação; Fontes de Aquisição e Informe Verbal; Comitê de Ética e Biossegurança devem aparecer antes das referências. **Pesquisa envolvendo seres humanos e animais obrigatoriamente devem apresentar parecer de aprovação de um comitê de ética institucional já na submissão** (Modelo .doc, .pdf).

5. A nota deverá conter os seguintes tópicos: Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Abstract; Key words; Texto (sem subdivisão, porém com introdução; metodologia; resultados e discussão e conclusão; podendo conter tabelas ou figuras); Referências. Agradecimento(s) e Apresentação; Fontes de Aquisição e Informe Verbal; Comitê de Ética e Biossegurança devem aparecer antes das referências. **Pesquisa envolvendo seres humanos e animais obrigatoriamente devem apresentar parecer de aprovação de um comitê de ética institucional já na submissão.** (Modelo .doc, .pdf).

6. Não serão fornecidas separatas. Os artigos encontram-se disponíveis no formato pdf no endereço eletrônico da revista www.scielo.br/cr.

7. Descrever o título em português e inglês (caso o artigo seja em português) - inglês e português (caso o artigo seja em inglês). Somente a primeira letra do título do artigo deve ser maiúscula exceto no caso de nomes próprios. Evitar abreviaturas e nomes científicos no título. O nome científico só deve ser empregado quando estritamente necessário. Esses devem aparecer nas palavras-chave, resumo e demais seções quando necessários.

8. As citações dos autores, no texto, deverão ser feitas com letras maiúsculas seguidas do ano de publicação, conforme exemplos: Esses resultados estão de acordo com os reportados por MILLER & KIPLINGER (1966) e LEE et al. (1996), como uma má formação congênita (MOULTON, 1978).

9. As Referências deverão ser efetuadas no estilo A3NT (N3R 6023/2000) conforme normas próprias da revista.

9.1 Citação de livro: JENNINGS, P.3. **The practice of large animal surgery**. Philadelphia : Saunders, 1985. 2v.

TOKARNIA, C.H. et al. (Mais de dois autores) **Plantas tóxicas da Amazônia a bovinos e outros herbívoros**. Manaus : INPA, 1979. 95p.

9.2.Capítulo de livro com autoria: GORBAMAN, A. A comparative pathology of thyroid. In: HAZARD, J.B.; SMITH, D.E. **The thyroid**. Baltimore : Williams & Wilkins, 1964. Cap.2, p.32-48.

9.3.Capítulo de livro sem autoria: COCHRAN, W.C. The estimation of sample size. In:_____ **Sampling techniques**. 3.ed. New York : John Willey, 1977. Cap.4, p.72-90.

TURNER, A.S.; McILWRAITH, C.W. Fluidoterapia. In: _____. **Técnicas cirúrgicas em animais de grande porte**. São Paulo : Roca, 1985. p.29-40.

9.4. Artigo completo: O autor deverá acrescentar a url para o artigo referenciado e o número de identificação DOI (Digital Object Identifiers), conforme exemplos abaixo:

MEWIS, I.; ULRICHS, CH. Action of amorphous diatomaceous earth against different stages of the stored product pests *Tribolium confusum* (Coleoptera: Tenebrionidae), *Tenebrio molitor* (Coleoptera: Tenebrionidae), *Sitophilus granarius* (Coleoptera: Curculionidae) and *Plodia interpunctella* (Lepidoptera: Pyralidae). **Journal of Stored Product Research**, Amsterdam (Cidade opcional), v.37, p.153-164, 2001. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-474X\(00\)00016-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-474X(00)00016-3)>. Acesso em: 20 nov. 2008. doi: 10.1016/S0022-474X(00)00016-3.

PINTO JUNIOR, A.R. et al (Mais de 2 autores). Resposta de *Sitophilus oryzae* (L.), *Cryptolestes ferrugineus* (Stephens) e *Oryzaephilus surinamensis* (L.) a diferentes concentrações de terra de diatomácea em trigo armazenado a granel. **Ciência Rural**, Santa Maria (Cidade opcional), v. 38, n. 8, p.2103-2108, nov. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010384782008000800002&lng=pt&nrm=i>. Acesso em: 25 nov. 2008. doi:10.1590/S010384782008000800002.

9.5. Resumos:

RIZZARDI, M.A.; MILGIORANÇA, M.E. Avaliação de cultivares do ensaio nacional de girassol, Passo Fundo, RS, 1991/92. In: JORNADA DE PESQUISA DA UFSM, 1., 1992, Santa Maria, RS. **Anais...** Santa Maria : Pró-reitoria de Pós-graduação e Pesquisa, 1992. V.1. 420p. p.236.

9.6. Tese, dissertação: COSTA, J.M.B. **Estudo comparativo de algumas características digestivas entre bovinos (Charolês) e bubalinos (Jafarabad)**. 1986. 132f. Monografia/Dissertação/Tese (Especialização/ Mestrado/Doutorado em Zootecnia) - Curso de Pós-graduação em Zootecnia, Universidade Federal de Santa Maria.

9.7. Boletim: ROGIK, F.A. **Indústria da lactose**. São Paulo : Departamento de Produção Animal, 1942. 20p. (Boletim Técnico, 20).

9.8. Informação verbal:

Identificada no próprio texto logo após a informação, através da expressão entre parênteses. Exemplo: ... são achados descritos por Vieira (1991 - Informe verbal). Ao final do texto, antes das Referências Bibliográficas, citar o endereço completo do autor (incluir E-mail), e/ou local, evento, data e tipo de apresentação na qual foi emitida a informação.

9.9. Documentos eletrônicos:

MATERA, J.M. **Afeções cirúrgicas da coluna vertebral: análise sobre as possibilidades do tratamento cirúrgico**. São Paulo : Departamento de Cirurgia, FMVZ-USP, 1997. 1 CD.

GRIFÓN, D.M. Arthroscopic diagnosis of elbow dysplasia. In: WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY CONGRESS, 31., 2006, Prague, Czech Republic. **Proceedings...** Prague: WSAVA,

2006. p.630-636. Acessado em 12 fev. 2007. Online. Disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2006/lecture22/Griffon1.pdf7LA=1>

UFRGS. **Transgênicos**. Zero Hora Digital, Porto Alegre, 23 mar. 2000. Especiais. Acessado em 23 mar. 2000. Online. Disponível em: <http://www.zh.com.br/especial/index.htm>

PHADHANAKUL, B. Prevention of postmenopausal bone loss by low and conventional doses of calcitriol or conjugated equine **Maturitas**, (Ireland), v.34, n.2, p.179-184, Feb 15, 2000. Obtido via base de dados MEDLINE. 1994-2000. Acessado em 23 mar. 2000. isponível em: <http://www.Medscape.com/server-java/MedlineSearchForm>

MARCHIONATTI, A.; PIPPI, N.L. Análise comparativa entre duas técnicas de recuperação de úlcera de córnea não infectada em nível de estroma médio. In: SEMINARIO LATINOAMERICANO DE CIRURGIA VETERINÁRIA, 3., 1997, Corrientes, Argentina. **Anais...** Corrientes : Facultad de Ciencias Veterinarias - UNNE, 1997. Disquete. 1 disquete de 31/2. Para uso em PC.

10.Desenhos, gráficos e fotografias serão denominados figuras e terão o número de ordem em algarismos arábicos. A revista não usa a denominação quadro. As figuras devem ser disponibilizadas individualmente por página. Os desenhos figuras e gráficos (com largura de no máximo 16cm) devem ser feitos em editor gráfico sempre em qualidade máxima com pelo menos 300 dpi em extensão .tiff. As tabelas devem conter a palavra tabela, seguida do número de ordem em algarismo arábico e não devem exceder uma lauda.

11.Os conceitos e afirmações contidos nos artigos serão de inteira responsabilidade do(s) autor(es).

12.Será obrigatório o cadastro de todos autores nos metadados de submissão. O artigo não tramitará enquanto o referido item não for atendido. Excepcionalmente, mediante consulta prévia para a Comissão Editorial outro expediente poderá ser utilizado.

13.Lista de verificação (Checklist .doc, .pdf).

14.Os artigos serão publicados em ordem de aprovação. **15.** Os artigos não aprovados serão arquivados havendo, no entanto, o encaminhamento de uma justificativa pelo indeferimento.

15. Em caso de dúvida, consultar artigos de fascículos já publicados antes de dirigir-se à Comissão Editorial.

COMITÊ DE ÉTICA EM EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL

OF. CIRC. CEEA Nº 73/2007

Londrina, 18 de outubro de 2007.

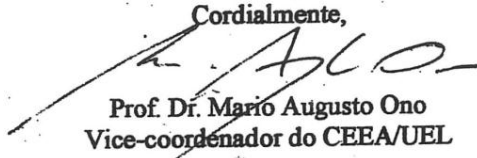
Prezado Pesquisador

O CEEA/UEL, reunido aos 09 de outubro do ano corrente, avaliou o projeto de pesquisa intitulado "**Potencial alcalinizante de diferentes concentrações de lactato e de bicarbonato em soluções para administração venosa em ovinos**", registrado no CEEA sob o nº 40/07, projeto de Tese do Programa de Pós-graduação em Ciência Animal, desenvolvido sob sua responsabilidade e orientação, julgando-o *aprovado* para execução por entender que os princípios éticos postulados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal estão respeitados.

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

Sem mais para o momento, subscrevo-me.

Cordialmente,



Prof. Dr. Mario Augusto Ono
Vice-coordenador do CEEA/UEL

Ilmo. Sr.

Prof. Dr. Júlio Augusto Naylor Lisboa
Coordenador e Orientador do Projeto
Departamento de Clínicas Veterinárias
Centro de Ciências Agrárias

COMITÊ DE ÉTICA EM EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL

OF. CIRC. CEEA Nº 166/2009

Londrina, 18 de setembro de 2009.

Prezado Pesquisador

O CEEA/UEL, reunido em 08 de setembro do ano corrente, avaliou o projeto de pesquisa intitulado "Potencial alcalinizante da solução de Ringer com lactato em eqüinos sadios", registrado no CEEA sob o nº 80/09, projeto de mestrado do Centro de Ciências Agrárias, desenvolvido sob sua responsabilidade, julgando-o *aprovado* para execução por entender que os princípios éticos postulados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal estão respeitados.


Serão utilizados 06 eqüinos pertencentes ao rebanho do Hospital Veterinário da UEL, mantidos em piquetes ingerindo forragem e/ou feno Coast-cross e suplementados com ração comercial. Somente permanecerão em baias durante a infusão intravenosa e até 12 horas após o seu término.

Será realizada venopunção pelo método convencional e rotineiro de punção jugular direita para colheita das amostras de sangue. Cateterização venosa da veia jugular esquerda com cateter para realização da infusão contínua da solução de Ringer com lactato. O cateter será removido ao término da infusão. A urina será colhida preferencialmente durante a micção espontânea. Caso necessário, será realizada a cateterização uretral utilizando sondas apropriadas e o método rotineiro. Ao término do experimento os animais retornarão ao rebanho do Hospital Veterinário. O projeto está previsto para ser executado entre outubro de 2009 e julho de 2011.

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

Sem mais para o momento, subscrevo-me.

Cordialmente,



Prof. Dra. Mirian Siliane Batista de Souza
Coordenadora do CEEA/UEL

**Ilmo. Sr.
Prof. Dr. Júlio Augusto Naylor Lisboa
Coordenador do Projeto
Departamento de Clínicas Veterinárias
Centro de Ciências Agrárias**