



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

FERNANDA TAMARA NEME MOBAID AGUDO ROMÃO

**INDUÇÃO DE ACIDOSE HIPERCLORÊMICA EM OVINOS E
EQUINOS E TRATAMENTO DOS EQUINOS COM SOLUÇÃO
ELETROLÍTICA CONTENDO CONCENTRAÇÃO ELEVADA
DE LACTATO DE SÓDIO**

FERNANDA TAMARA NEME MOBAID AGUDO ROMÃO

**INDUÇÃO DE ACIDOSE HIPERCLORÊMICA EM OVINOS E
EQUINOS E TRATAMENTO DOS EQUINOS COM SOLUÇÃO
ELETROLÍTICA CONTENDO CONCENTRAÇÃO ELEVADA
DE LACTATO DE SÓDIO**

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 Lisbôa
Coorientador: Prof. Dr. Antonio Cezar Oliveira
Dearo

Londrina
2014

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

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)

R761i Romão, Fernanda Tamara Neme Mobaid Agudo.
Indução de acidose hiperclorêmica em ovinos e equinos e tratamento dos equinos com solução eletrolítica contendo concentração elevada de lactato de sódio / Fernanda Tamara Neme Mobaid Agudo Romão. – Londrina, 2014.
75 f. : il.

Orientador: Júlio Augusto Naylor Lisboa.
Coorientador: Antonio Cezar de Oliveira Dearo.
Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, 2014.
Inclui bibliografia.

1. Acidose – Animais – Teses. 2. Equilíbrio hidro-eletrolítico (Fisiologia) – Teses. 3. Equilíbrio ácido-base – Teses. 4. Ovino – Teses. 5. Equino – Teses. I. Lisboa, Júlio Augusto Naylor. II. Dearo, Antonio Cezar de Oliveira. III. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Agrárias. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal. IV. Título.

CDU 619:636

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 e coorientador Prof. Dr. Antonio Cezar de Oliveira Dearo.

Os recursos financeiros para o desenvolvimento do projeto foram obtidos junto às agências e aos órgãos abaixo relacionados:

- 1- Pró- reitoria de Pesquisa e Pós-graduação, UEL – PROPPG;
- 2- CAPES

FERNANDA TAMARA NEME MOBAID AGUDO ROMÃO

**INDUÇÃO DE ACIDOSE HIPERCLORÊMICA EM OVINOS E
EQUINOS E TRATAMENTO DOS EQUINOS COM SOLUÇÃO
ELETROLÍTICA CONTENDO CONCENTRAÇÃO ELEVADA DE
LACTATO DE SÓDIO**

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^a. Dr^a. Karina Keller Marques da Costa Flaiban
UEL – Londrina – PR

Prof. Dr. José Dantas Ribeiro Filho
UFV – Viçosa – MG

Londrina, 20 de fevereiro de 2014.

DEDICO

À minha avó L. Alice Neme José
(*in memoriam*) por todo amor e por
ter acreditado, mesmo quando
nada parecia possível.

AGRADECIMENTOS

À Deus por ter me guiado por caminhos que jamais pensei em percorrer, por me abençoar colocando pessoas maravilhosas em minha jornada.

À minha mãe Lilza, pelo amor incondicional, por sempre me fazer acreditar que tudo é possível à aquele que trabalha e tem fé. Ao meu pai Fernando, por todo amor, carinho e conselhos. Ao meu irmão Thiago, pelos muitos momentos que me ausentei e por suas palavras de apoio e otimismo. Aos meus avós Eriete e Fernando, por acreditarem nos meus sonhos, e sempre proferirem palavras de sabedoria. À minha Tia Viviane, por ser minha amiga e conselheira de bons e maus momentos. A Genice por me receber com carinho em sua casa e por todo apoio.

Ao Prof. Dr. Júlio Augusto Naylor Lisbôa pela orientação desde a graduação, pelo exemplo de profissionalismo, caráter e competência e por quem tenho grande admiração.

À Prof^a Karina Keller Marques da Costa Flaiban por toda ajuda e apoio incondicional durante esses anos.

Ao Prof. Dr. Antonio Cezar de Oliveira Dearo por todo conhecimento transmitido, por toda ajuda e apoio durante esses anos.

À Priscilla Fajardo Valente Pereira que além de amiga, foi minha companheira de equipe, obrigada por toda ajuda, apoio, carinho, conselhos, desabafos, momentos bons e ruins que passamos durante os experimentos!

Ao Gustavo Rodrigues Queiroz, pela amizade, ensinamentos, companheirismo e pelos muitos quilômetros rodados durante o projeto de neurologia, que foram de extremo aprendizado.

À equipe de trabalho e estagiários: Juliana Lopes Massitel, Thiago Marquez Fernandes, Alessandra Carla Capelassi, Rafael Cascales, Paula Casado, João Fernando Sanches, Jamily Wesgueber por toda ajuda, dedicação e pelos momentos de descontração.

À Angelita Zanata por sempre estar presente e por suas palavras sábias.

Ao Prof. Dr. Marcio Carvalho da Costa e Prof. Dr^a Maria Isabel Mello Martins pelas sugestões e correções feitas na banca de qualificação.

Aos funcionários da Divisão de Grandes Animais do Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina.

Aos funcionários do Laboratório de Patologia Clínica Veterinária da Universidade Estadual de Londrina.

Aos funcionários do Setor de Materiais do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina.

Ao residente André Lopes de Almeida pela ajuda durante a realização das análises laboratoriais.

Aos residentes da Clínica Médica, Cirúrgica e Reprodução de Grandes Animais da Universidade Estadual de Londrina.

A Suellen Miguez Gonzales, pela amizade, companheirismo, e apoio durante esses anos.

Ao Rafael Akio Yano por estar ao meu lado, acreditando, sempre!
Obrigada!!

Aos colegas da Pós Graduação Rodrigo Azambuja, Rebeca Cordeiro Justino Silva e Romerson Dognani pelos bons momentos compartilhados.

Aos amigos Raquel Beneton Ferioli e Diego J. Z. Delfiol pelos bons momentos e conselhos. E aos meus colegas de trabalho, alunos de Garça por sempre me apoiarem com palavras de otimismo.

ROMÃO, Fernanda Tamara Neme Mobaid Agudo. **Indução de acidose hiperclorêmica em ovinos e equinos e tratamento dos equinos com solução eletrolítica contendo concentração elevada de lactato de sódio**. 2014. 75 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2014.

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi testar a eficácia e a segurança de um protocolo de infusão intravenosa de ácido clorídrico (HCl) para a indução experimental de acidose metabólica em equinos e ovinos adultos e investigar eficácia de uma solução eletrolítica intravenosa contendo concentração elevada de lactato de sódio para a correção da acidose em equinos. A indução da acidose foi realizada em cinco ovelhas adultas e cinco equinos adultos sadios que receberam a solução de HCl (100 mmol/L) em volume correspondente a 10% do peso corporal, administrada em 4 (ovelhas) e 5 (equinos) horas. A indução da acidose ocorreu por duas vezes nos equinos, no primeiro momento não houve tratamento (situação controle) e no segundo, após 3 horas do término da indução, os equinos receberam uma solução eletrolítica contendo 84 mEq/L de lactato de sódio (L84), em volume correspondente a 10% do peso corporal em 5 horas de administração contínua. Amostras de sangue venoso foram colhidas nos seguintes momentos: 0; 2; 4; 6; 8; 10; 12 e 24 horas para as ovelhas e nos momentos 0; 2,5; 5; 8; 10,5; 13; 24 e 48 horas para os equinos. As amostras de urina foram colhidas nos momentos: 0; 2; 4; 8; 12; 24 horas para as ovelhas e nas horas 0; 5; 8; 13 para os equinos. Foram determinados pH (sanguíneo e urinário), $p\text{CO}_2$, HCO_3^- , BE, PPT, lactato L, Na^+ , K^+ , Cl^- , SID, AG, A_{tot} e excreções fracionadas urinárias de Na^+ , K^+ e Cl^- nos ovinos e equinos. Independente da espécie estudada, o protocolo experimental foi capaz de induzir acidose hiperclorêmica grave ao término da infusão com diminuição da SID plasmática. Cerca de 24 horas após o início da infusão as ovelhas apresentavam acidose metabólica leve e compensada, e os equinos quando não tratados, após 48 horas do início da indução apresentavam acidose leve. Quando os equinos receberam o tratamento com a L84 a correção da acidose foi completa ao término da infusão. O protocolo de indução de acidose causou acidose com duração aproximada de 12 horas nas ovelhas e 48 horas nos equinos estudados e provou-se seguro, pois não causou efeitos colaterais graves nos animais estudados. A solução eletrolítica L84, produziu aumento da reserva alcalina suficiente para a correção de um grau moderado a grave de acidose metabólica e deve ser considerada segura pois não provocou efeitos colaterais quando infundida em equinos portadores de acidose metabólica.

Palavras-chave: Equilíbrio hidroeletrólítico. Equilíbrio ácido base. Acidose por íons fortes. Tampões metabolizáveis. Terapia com fluidos.

ROMÃO, Fernanda Tamara Neme Mobaid Agudo. **Induction of hyperchloremic acidosis in ovine and equine and treatment of equine with electrolyte solution containing high concentration sodium lactate.** 2014. 75 p. Dissertation (Master's degree in Animal Science) – Estadual University of Londrina, Londrina, 2014.

ABSTRACT

The aim of this work was to test the efficacy and safety of a protocol for intravenous infusion of hydrochloric acid (HCl) to experimental induction of metabolic acidosis in adult equines and ovines and to investigate the therapeutic application of an intravenous electrolyte solution containing high concentration of lactate sodium in horses with metabolic acidosis. Induction of acidosis was performed in five healthy adult ewes and five healthy adult horses, that received the HCl solution (100 mmol/L) in a volume corresponding to 10% of body weight, administered over 4 (sheep) and 5 (equine) hours. The induction of acidosis occurred twice in horses: the first time without treatment (control situation), and the second time, 3 hours after the end of induction, the horses received an electrolyte solution containing 84 mEq/L of sodium lactate (L84), in a volume corresponding to 10% of body weight in 5 hours of continuous administration. Venous blood samples were taken at the following times: 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12 and 24 hours for sheep and at 0; 2,5; 5; 8; 10,5; 13; 24 and 48 hours to horses. Urine samples were collected at time points: 0, 2, 4, 8, 12, 24 hours for the sheep and the time 0, 5, 8, 13 for horses. Blood pH, pCO₂, HCO₃⁻, BE, PPT, lactato L, Na⁺, K⁺, Cl⁻, SID, AG, A_{tot}, urine pH and fractional excretion of Na⁺, K⁺ e Cl⁻ were determined in ewes and horses. Independent of the species studied, the experimental protocol was capable of inducing severe hyperchloremic acidosis at the end of infusion, with decreased plasma SID. Approximately 24 hours after the start of infusion sheep had mild metabolic acidosis and compensated and if left untreated equines, 48 hours after the beginning of induction had mild acidosis. When horses received treatment with L84 correction of acidosis was complete at the end of the infusion. The induction protocol acidosis acidosis caused lasting about 12 hours and 48 hours in sheep in horses studied and proved safe since caused no serious side effects in the animals studied. The electrolyte solution L84, produced increasing alkalinity sufficient for the correction of moderate to severe degree of metabolic acidosis and should be considered safe because it did not cause side effects when infused in horses with metabolic acidosis.

Key words: Hydric and electrolyte balance. Acid base balance. Acidosis ion strong. Metabolizable buffers. Fluid therapy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Protocolo de indução experimental de acidose metabólica por meio da infusão intravenosa de HCl em ovinos

- Figura 1** – Variações do pH, da pressão de dióxido de carbono ($p\text{CO}_2$), da concentração do bicarbonato (HCO_3^-) e do excesso de bases (BE) no sangue de ovelhas sadias durante a administração intravenosa de solução salina contendo HCl (0, 2, 4 horas) e 6, 8, 10, 12 e 24 horas após o início da infusão..... 42
- Figura 2** – Variação da concentração plasmática de sódio (Na^+), potássio (K^+), cloreto (Cl^-) e diferença de íons fortes (SID) em ovelhas sadias durante a administração intravenosa de solução salina contendo HCl (0, 2, 4 horas) e 6, 8, 10, 12 e 24 horas após o início da infusão 43
- Figura 3** – Variação do pH urinário, excreção fracionada de sódio (EF Na^+), de potássio (EF K^+), de cloreto (EF Cl^-) de ovelhas sadias antes do início (0 hora), na metade (2 horas), no término (4 horas), 8, 12 e 24 horas do início da infusão da solução salina contendo HCl..... 44

Uso de solução eletrolítica intravenosa com concentração elevada de lactato de sódio para o tratamento da acidose hiperclorêmica em equinos

- Figura 1** – Variações do pH, da $p\text{CO}_2$, do BE e do HCO_3^- e do no sangue venoso dos equinos com acidose metabólica hiperclorêmica induzida, não submetidos ao tratamento (---◆---) e submetidos ao tratamento (—●—) com a solução eletrolítica contendo 84 mEq/L de lactato (L84), antes do início (0 hora), na metade (2,5 horas) e ao término da infusão da solução de ácido clorídrico (5 horas), e 8 horas (início), 10,5 horas (metade), 13 horas (final da infusão da solução L84), 24 e 48 horas..... 62
- Figura 2** – Variação da concentração plasmática de sódio (Na^+), potássio (K^+), cloreto (Cl^-) e diferença de íons fortes (SID) dos equinos com acidose metabólica hiperclorêmica induzida, não submetidos ao tratamento (---◆---) e submetidos ao tratamento (—●—) com a solução eletrolítica contendo 84 mEq/L de lactato (L84), antes do início (0 hora), na metade (2,5 horas) e ao término da infusão da solução de ácido clorídrico

(5 horas), e 8 horas (início), 10,5 horas (metade), 13 horas (final da infusão da solução L84), 24 e 48 horas 63

Figura 3 – Variação da concentração da proteína plasmática total (PPT), concentração total de ácidos fracos não voláteis (Atot), mmol/L, do *anion gap* (AG), em mmol/L, do lactato L plasmático, em mmol/L, dos equinos com acidose metabólica hiperclorêmica induzida, não submetidos ao tratamento (---◆---) e submetidos ao tratamento (—●—) com a solução eletrolítica contendo 84 mEq/L de lactato (L84), antes do início (0 hora), na metade (2,5 horas) e ao término da infusão da solução de ácido clorídrico (5 horas), e 8 horas (início), 10,5 horas (metade), 13 horas (final da infusão da solução L84), 24 horas e 48 horas 64

Figura 4 – Variação do pH urinário, e dos valores das excreções fracionadas (EF) de sódio, potássio e cloreto dos equinos com acidose metabólica hiperclorêmica induzida, não submetidos ao tratamento (---◆---) e submetidos ao tratamento (—●—) com a solução eletrolítica contendo 84 mEq/L de lactato (L84), antes do início (0 hora) e ao término da infusão da solução de ácido clorídrico (5 horas), 8 horas (início) e 13 horas (final da infusão da solução L84) 65

LISTA DE TABELAS

Protocolo de indução experimental de acidose metabólica por meio da infusão intravenosa de HCl em ovinos

- Tabela 1** –Valores de média e desvio padrão ($\bar{X} \pm s$) do pH sanguíneo, pressão parcial de dióxido de carbono ($p\text{CO}_2$), bicarbonato (HCO_3^-), excesso de bases (BE) de ovelhas sadias antes do início (0 hora), na metade (2 horas), no término (4 horas), 6, 8, 10, 12 e 24 horas do início da infusão da solução contendo 100 mmol/L de ácido clorídrico, em volume de 10% do peso corporal 40
- Tabela 2** –Valores de média e desvio padrão ($\bar{X} \pm s$) da concentração plasmática de sódio (Na^+), potássio (K^+), cloreto (Cl^-) e diferença de íons fortes (SID) em ovelhas sadias antes do início (0 hora), na metade (2 horas), no término (4 horas), 6, 8, 10, 12 e 24 horas do início da infusão da solução contendo 100 mmol/L de ácido clorídrico, em volume de 10% do peso corporal..... 40
- Tabela 3** –Valores de média e desvio padrão ($\bar{X} \pm s$) do *anion gap* (AG), da concentração de ácidos fracos não voláteis (A_{tot}), da concentração plasmática Lactato L e proteína plasmática total (PPT) em ovelhas sadias antes do início (0 hora), na metade (2 horas), no término (4 horas), 6, 8, 10, 12 e 24 horas do início da infusão da solução contendo 100 mmol/L de ácido clorídrico, em volume de 10% do peso corporal..... 41
- Tabela 4** –Valores de média e desvio padrão ($\bar{X} \pm s$) do pH urinário, excreção fracionada de Na^+ , K^+ e Cl^- em ovelhas sadias antes do início (0 hora), na metade (2 horas), no término (4 horas), 8, 12 e 24 do início da infusão da solução contendo 100 mmol/L de ácido clorídrico, em volume de 10% do peso corporal 41

Uso de solução eletrolítica intravenosa com concentração elevada de lactato de sódio para o tratamento da acidose hiperclorêmica em equinos

- Tabela 1** –Valores de média e desvio padrão ($\bar{X} \pm s$) do pH, da $p\text{CO}_2$, do HCO_3^- e do BE no sangue venoso dos equinos com acidose metabólica hiperclorêmica induzida, não submetidos ao tratamento (C) e submetidos ao tratamento com a solução eletrolítica contendo 84 mEq/L de lactato (L84), antes do início (0 hora), na metade (2,5 horas) e ao término da infusão da solução de ácido clorídrico (5 horas), e 8 horas (início), 10,5 horas (metade), 13 horas (final da infusão da solução L84), 24 horas e 48 horas..... 58
- Tabela 2** –Valores de média e desvio padrão ($\bar{X} \pm s$) do sódio, do potássio, do cloreto e da diferença de íons fortes (SID) no plasma dos equinos com acidose metabólica hiperclorêmica induzida, não submetidos ao tratamento (C) e submetidos ao tratamento com a solução eletrolítica contendo 84 mEq/L de lactato (L84), antes do início (0 hora), na metade (2,5 horas) e ao término da infusão da solução de ácido clorídrico (5 horas), e 8 horas (início), 10,5 horas (metade), 13 horas (final da infusão da solução L84), 24 horas e 48 horas 59

- Tabela 3** –Valores de média e desvio padrão ($\bar{X} \pm s$) da proteína plasmática total (PPT), da concentração total de ácidos fracos não voláteis (Atot), do *anion gap* (AG) e do lactato L plasmático dos equinos com acidose metabólica hiperclorêmica induzida, não submetidos ao tratamento (C) e submetidos ao tratamento com a solução eletrolítica contendo 84 mEq/L de lactato (L84), antes do início (0 hora), na metade (2,5 horas) e ao término da infusão da solução de ácido clorídrico (5 horas), e 8 horas (início), 10,5 horas (metade), 13 horas (final da infusão da solução L84), 24 horas e 48 horas 60
- Tabela 4** –Valores de média e desvio padrão ($\bar{X} \pm s$) do pH urinário, e dos valores das excreções fracionadas (EF) de sódio, potássio e cloreto dos equinos com acidose metabólica hiperclorêmica induzida, não submetidos ao tratamento (C) e submetidos ao tratamento com a solução eletrolítica contendo 84 mEq/L de lactato (L84), antes do início (0 hora) e ao término da infusão da solução de ácido clorídrico (5 horas), 8 horas (início) e 13 horas (final da infusão da solução L84)..... 61

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1	EQUILÍBRIO ÁCIDO BASE.....	17
2.2	ABORDAGEM TRADICIONAL DO EQUILÍBRIO ÁCIDO BASE.....	17
2.3	MODELO DE ÍONS FORTES- ABORDAGEM NÃO TRADICIONAL	18
2.4	HEMOGASOMETRIA	20
2.5	ACIDOSE METABÓLICA.....	20
2.6	ACIDOSE HIPERCLORÊMICA.....	22
2.7	PROTOSLOS DE INDUÇÃO DE ACIDOSE METABÓLICA	23
2.8	TRATAMENTO DA ACIDOSE METABÓLICA	26
3	OBJETIVOS	28
3.1	OBJETIVO GERAL	28
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
4	ARTIGOS PARA PUBLICAÇÃO	29
4.1	PROTOCOLO DE INDUÇÃO EXPERIMENTAL DE ACIDOSE METABÓLICA POR MEIO DA INFUSÃO INTRAVENOSA DE HCL EM OVINOS	29
	Resumo	29
	Abstract.....	29
	Introdução.....	30
	Materiais e Métodos	31
	Resultados.....	34
	Discussão.....	35
	Referências	38
4.2	USO DE SOLUÇÃO ELETROLÍTICA INTRAVENOSA COM CONCENTRAÇÃO ELEVADA DE LACTATO DE SÓDIO PARA O TRATAMENTO DA ACIDOSE HIPERCLORÊMICA EM EQUINOS	45
	Resumo	45
	Summary.....	45
	Introdução.....	46

Materiais e Métodos	47
Resultados e Discussão.....	51
Referências	55
5 DISCUSSÃO GERAL	66
6 CONCLUSÃO.....	68
REFERÊNCIAS	69
ANEXOS	73

1 INTRODUÇÃO

A maioria das enfermidades que acometem grandes animais está associada a alterações no equilíbrio eletrolítico e ácido base (RADOSTITS et al., 2007). A acidose metabólica, está presente em várias enfermidades. Nos equinos este desequilíbrio ocorre nas doenças que determinam desidratação, nos processos obstrutivos, isquêmicos e inflamatórios intestinais e também na insuficiência renal. Nos ruminantes acompanha a acidose láctica ruminal aguda, as diarreias, a cetoacidose e a insuficiência renal (NAVARRO et al., 2005; RADOSTITS et al., 2007).

Conceitualmente, a acidose metabólica pode ser dividida em acidose orgânica, causada pelo acúmulo de ácidos orgânicos como o lactato, e acidose hiperclorêmica, causada por desequilíbrio eletrolítico. A acidose metabólica é caracterizada pela diminuição do pH sanguíneo, da concentração de bicarbonato, do excesso de bases (BE), e pela diminuição secundária compensatória da pressão parcial de dióxido de carbono (pCO_2) (De MORAIS; CONSTABLE, 2006).

A indução experimental da acidose metabólica é utilizada para estudos do tratamento com soluções alcalinizantes. Nos bovinos, a acidose pode ser provocada por meio da indução da diarreia no caso de bezerros (JUNQUEIRA, 2012) e por acidose láctica ruminal no caso de animais adultos (LEAL; MARUTA; ORTOLANI, 2007). Em equinos, há relatos da indução de acidose através da desidratação (RIBEIRO FILHO et al., 2007). Esses protocolos apresentam como vantagem a reprodução da doença original, entretanto, podem levar à complicações e ainda, à morte.

A indução experimental da acidose hiperclorêmica foi produzida por meio da infusão intravenosa de ácido clorídrico (HCl) em pôneis, gerando apenas desequilíbrio leve (GOSSETT et al., 1990), e em bezerros neonatos causando acidose grave (ABEYSEKARA et al., 2007; GENTILE et al., 2008; SCHWEDHELM et al., 2013). Esses protocolos experimentais causaram o desequilíbrio sem produzir efeitos colaterais importantes aos animais. Entretanto, a duração e o mecanismo de correção natural do desequilíbrio não foram avaliados por esses autores. A indução da acidose hiperclorêmica não foi estudada em ovinos adultos.

Tradicionalmente a correção da acidose metabólica orgânica ou hiperclorêmica é realizada pela administração de bicarbonato de sódio intravenoso. Entretanto, a administração deste tampão sem o conhecimento do excesso de bases (BE), pode causar hipernatremia, hipopotassemia e alcalose iatrogênica (HARTSFIELD; THURMON;

BENSON, 1981; BERCHTOLD, 2009). A avaliação do grau de acidose metabólica a campo é muito difícil, portanto a reposição do bicarbonato, sem o conhecimento do BE se torna complicada. O BE só é conhecido quando se realiza o exame de hemogasometria.

Uma alternativa ao uso do bicarbonato são os tampões metabolizáveis como o acetato e o lactato; esses tampões quando metabolizados, consomem íons H^+ causando a elevação do pH sanguíneo, sem no entanto, causar efeitos colaterais graves aos animais (KASARI; NAYLOR, 1985; NAYLOR; FORSYTH, 1986; BUCHANAN et al., 2005).

Buscando uma opção para o tratamento da acidose metabólica Flaiban e colaboradores (2010) e Lisbôa e colaboradores (2012) desenvolveram e testaram em ovelhas e bezerras portadores de acidose metabólica uma solução contendo concentrações elevadas de lactato de sódio (L84). Essa solução foi criada tendo como base a solução de Ringer com Lactato, entretanto possui em sua composição três vezes mais lactato (84 mEq/L) e menor concentração de cloreto. A solução L84 foi eficiente em corrigir a acidose metabólica, a desidratação e ainda repor eletrólitos nos animais estudados. Também, provou-se segura para uso em grandes volumes sem causar efeitos colaterais. A comprovação científica da eficácia desta solução em equinos apresenta grande interesse, pois prova o efeito de um tampão metabolizável que nesta espécie e também prático pela possibilidade de aplicação comercial futura.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 EQUILÍBRIO ÁCIDO BASE

Nos grandes animais cerca de 60% do peso corpóreo de um animal adulto e cerca de 80% do peso corpóreo do neonato consiste em água, que se apresenta distribuída e em constante movimento entre os compartimentos extracelular e intracelular. O compartimento fluido intracelular comporta 2/3 da água do organismo. O terço restante está distribuído pelo compartimento extracelular (DiBARTOLA, 2006a).

Muitas são as doenças em grandes animais nas quais ocorrem distúrbios no equilíbrio eletrolítico e ácido base. Os desequilíbrios eletrolíticos ocorrem como resultado da perda ou desvio de certos eletrólitos, ou das mudanças relativas em sua concentração devido à perda de água. Já nos desequilíbrios ácido base, a acidose é causada por um aumento na concentração de ácido e a alcalose pelo aumento da reserva alcalina (RADOSTITS et al., 2007).

Os termos acidose e alcalose se referem aos mecanismos fisiopatológicos que causam acúmulo de ácido ou base livre no organismo. Os termos acidemia e alcalemia se referem especificamente às alterações do pH sanguíneo (DiBARTOLA, 2006a).

O pH sanguíneo é mantido dentro de limites estreitos (7,35 – 7,45). As atividades metabólicas diárias originam cerca de 50 a 100 mEq de íons hidrogênio (H^+) a partir do metabolismo de proteínas e fosfolipídios e cerca de 10.000 a 15.000 mmol de dióxido de carbono (CO_2). Para manter o pH dentro do limite fisiológico, o organismo necessita da presença e da ação dos sistemas de tamponamento, dentre os quais o sistema bicarbonato é considerado o mais importante. Os pulmões atuam no equilíbrio ácido base eliminando o excesso de CO_2 produzido pelo metabolismo celular, por meio da respiração. O fígado metaboliza os aminoácidos produzindo ácidos não voláteis que serão excretados e os rins atuam regulando a absorção ou excreção de água, eletrólitos, íons hidrogênio e bicarbonato (DiBARTOLA, 2006a; RADOSTITS et al., 2007).

2.2 ABORDAGEM TRADICIONAL DO EQUILÍBRIO ÁCIDO BASE

A abordagem tradicional considera a equação de Henderson-Hasselbalch, onde o pH depende da concentração de bicarbonato sanguíneo ($[HCO_3^-]$) e da pressão parcial

de dióxido de carbono ($p\text{CO}_2$), considerando o logaritmo negativo da constante de dissociação do CO_2 (pK_1') e a solubilidade do CO_2 sanguíneo (S) (DiBARTOLA, 2006a).

$$\text{pH} = pK_1' + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{S p\text{CO}_2}$$

A abordagem utilizando a equação de Henderson-Hasselbalch, pressupõe que o pH sanguíneo é a variável dependente e a $p\text{CO}_2$ (componente respiratório) e a $[\text{HCO}_3^-]$ (componente metabólico) são as variáveis independentes. O valor do pH dependerá, portanto, da relação entre as duas variáveis independentes (CONSTABLE, 1999).

Utilizando a abordagem tradicional, quatro distúrbios ácido base primários são definidos: acidose respiratória (aumento da $p\text{CO}_2$), alcalose respiratória (diminuição da $p\text{CO}_2$), acidose metabólica (diminuição da $[\text{HCO}_3^-]$) ou alcalose metabólica (aumento da $[\text{HCO}_3^-]$) (CONSTABLE, 1999).

Quando a abordagem tradicional do equilíbrio ácido base é utilizada não é possível estabelecer a causa do desequilíbrio durante a doença, por se tratar de uma abordagem descritiva. Não é possível satisfazer a dependência do pH à temperatura corporal e não se explica a alteração do pH causada por mudanças nas concentrações dos eletrólitos, das proteínas e do fosfato orgânico. Essa teoria pode ser aplicada corretamente em condições de temperatura, pH, proteína e concentração de eletrólitos normais. Entretanto sua interpretação fica comprometida em animais doentes que apresentem alterações para as variáveis acima descritas (CONSTABLE, 1999; De MORAIS; CONSTABLE, 2006).

2.3 MODELO DE ÍONS FORTES - ABORDAGEM NÃO TRADICIONAL

A abordagem não tradicional ou físico-química do equilíbrio ácido base foi proposta por Stewart (1983), e posteriormente foi modificada e simplificada por Constable (1999). Essa abordagem possui uma grande vantagem, pois fornece uma visão de como o pH se altera e se integra completamente na fisiologia eletrolítica e ácido base. A teoria considera que o pH sanguíneo e o HCO_3^- , são variáveis dependentes, ou seja, sofrem alterações em função das variáveis independentes: $p\text{CO}_2$, SID (*Strong Ion Difference* - Diferença de Íons Fortes) e A_{tot} (concentração plasmática total de tampões fracos não voláteis: albumina, globulinas e fosfato) (De MORAIS; CONSTABLE, 2006).

Esse modelo tem como base três princípios: a eletroneutralidade, a conservação das massas e a lei do equilíbrio de dissociação dos ácidos fracos (EICKER, 1990).

A lei da eletroneutralidade determina que em qualquer solução aquosa a soma de todos os íons com cargas positivas deve ser igual à soma de todos os íons com cargas negativas. O *anion gap* (AG) representa numericamente a diferença entre cátions e ânions que não são mensurados. As alterações no AG refletem principalmente as alterações dos ânions, pois as alterações dos cátions capazes de provocar mudanças no valor do AG, seriam incompatíveis com a vida (DiBARTOLA, 2006a).

Já na lei de conservação das massas a concentração total de uma substância não se altera apesar da sua distribuição estar sujeita a modificações (EICKER, 1990).

A lei do equilíbrio de dissociação determina que os ácidos fracos [HA], representados pelas proteínas e fosfatos, ao se dissociarem parcialmente em íons $[H^+]$ e $[A^-]$ devem satisfazer o equilíbrio de dissociação representado pela fórmula $[H^+] \cdot [A^-] = K_a \cdot [HA]$, onde K_a é a constante de dissociação (EICKER, 1990).

Com base nestes três princípios, Stewart criou uma equação, um polinômio de quarto grau, para determinar a concentração de H^+ em uma determinada solução em função da pCO_2 , da SID e da A_{tot} (EICKER, 1990; De MORAIS; CONSTABLE, 2006).

Os íons que são encontrados no plasma podem ser agrupados em dois tipos principais: os íons não tampão (íons fortes) e os íons tampão. Os íons fortes são completamente dissociados em pH fisiológico e assim não têm efeito tampão. Entretanto, os íons fortes possuem efeito elétrico, pois a soma de cátions completamente dissociados no plasma não é igual à soma dos ânions completamente dissociados. São exemplos de íons fortes: o sódio, o potássio, o cloreto. A SID nada mais é do que a diferença entre os cátions e ânions fortes completamente dissociados no plasma. A alteração na concentração desses íons leva a alterações nas concentrações dos íons H^+ e do tampão HCO_3^- (EICKER, 1990; CONSTABLE, 1999; De MORAIS; CONSTABLE, 2006).

O aumento na SID pela redução da $[Cl^-]$, ou por elevação na $[Na^+]$, ocasionará alcalose por íon forte (metabólica). Já uma redução na SID por diminuição da $[Na^+]$, ou pelo aumento da $[Cl^-]$ ou dos outros ânions orgânicos causará acidose por íons fortes.

A maior limitação da aplicação da teoria dos íons fortes é a dificuldade em se obter o valor da SID, pois muitas vezes os eletrólitos não são mensurados (CONSTABLE, 1999; De MORAIS; CONSTABLE, 2006). Esta abordagem deve ser usada em conjunto com

a abordagem tradicional, pois quando associadas, há uma melhor compreensão dos mecanismos indutores das alterações no equilíbrio ácido base e de como elas devem ser tratadas de forma mais apropriada (De MORAIS; CONSTABLE, 2006).

2.4 HEMOGASOMETRIA

A hemogasometria é necessária para identificar e classificar os distúrbios ácido base. O hemogasômetro mensura o pH sanguíneo, a $p\text{CO}_2$ e a $p\text{O}_2$, e calcula a concentração de HCO_3^- , concentração total de CO_2 , e o excesso de base (BE). Alguns aparelhos também aferem a concentração de alguns eletrólitos como o sódio, o cloreto, o potássio e o cálcio ionizado. As amostras podem ser colhidas de sangue arterial ou venoso. Amostras de sangue arterial são obtidas preferencialmente quando se quer avaliar problemas respiratórios primários. Já as amostras de sangue venoso são adequadas para avaliar os distúrbios metabólicos (DiBARTOLA, 2006a).

As amostras de sangue destinadas ao exame hemogasométrico requerem cuidados especiais. Deve-se evitar a formação de bolhas no momento da colheita, bem como a estase venosa; após a colheita, deve-se evitar ao máximo o contato do sangue com o ar atmosférico (DiBARTOLA, 2006a). O exame deverá ser realizado imediatamente após a colheita, caso contrário, as amostras deverão ser armazenadas sob refrigeração ou em imersão em água gelada. As amostras sangue venoso equino mantidas sob refrigeração, começam a apresentar alterações significativas no pH a partir de 3 horas do armazenamento (SZENCCI; BRYDL; BAJCSY, 1991). Já no caso dos ovinos as amostras mantidas em banho de imersão na água gelada permanecem viáveis para o exame hemogasométrico por até 24 horas após a colheita (LEAL et al., 2006).

2.5 ACIDOSE METABÓLICA

A acidose metabólica é caracterizada pela diminuição da $[\text{HCO}_3^-]$, do excesso de bases (BE), pelo aumento da $[\text{H}^+]$ e redução secundária, ou compensatória, da $p\text{CO}_2$ (DiBARTOLA, 2006b). A redução da SID plasmática ou ainda o aumento da A_{tot} podem causar acidose metabólica (De MORAIS, CONSTABLE, 2006). A acidose pode ser causada pela perda de fluido corporal rico em HCO_3^- , pela adição de ácidos, produção pelo metabolismo corporal, ou ainda pela diminuição da excreção renal de ácidos (DiBARTOLA, 2006b).

Se há o acréscimo de ácido no organismo, o sistema tampão age para tentar manter o pH dentro do limite fisiológico. Entretanto se ocorre uma sobrecarga de ácidos o aumento da $[H^+]$ estimula receptores periféricos e centrais para elevar a ventilação alveolar, eliminando assim maior quantidade de CO_2 , o que reduz a pCO_2 . Esse efeito tem início dentro de algumas horas após a sobrecarga e é máximo 12 a 24 horas depois, caracterizando o mecanismo de compensação respiratória (DiBARTOLA, 2006b). Os rins aumentam a eliminação de H^+ , por meio da excreção de NH_4^+ , e também aumentam a reabsorção de HCO_3^- , caracterizando o mecanismo de compensação ou de correção renal para o desequilíbrio (LUNN; McGUIRK, 1990; DiBARTOLA, 2006b).

As causas de acidose metabólica podem ser classificadas em aquelas com *anion gap* normal (acidose metabólica hiperclorêmica) e com aumento do *anion gap* (acidose metabólica normoclorêmica). Quando se utiliza a abordagem não tradicional, três mecanismos podem gerar redução na SID: redução na $[Na^+]$, aumento da $[Cl^-]$, ou aumento na concentração de outros ânions fortes, como por exemplo, o lactato, o beta-hidroxibutirato e o acetoacetato (De MORAIS; CONSTABLE, 2006).

A acidose metabólica é uma condição comum a diversas doenças. Em equinos está frequentemente associada às diarreias, a processos obstrutivos, isquêmicos e inflamatórios intestinais, aos colapsos circulatórios devidos a endotoxemia, septicemia ou hipovolemia, à insuficiência renal e ao exercício físico extenuante (RADOSTITS et al., 2007; NAVARRO et al., 2005). Nos ruminantes a acidose metabólica está associada com a acidose láctica ruminal aguda, a intoxicação por uréia, as enterotoxemias, os quadros diarréicos, as obstruções intestinais, a fase avançada do vôlvulo abomasal e com a acetonemia da ovelha (RADOSTITS et al., 2007).

Os sinais clínicos da acidose metabólica são decorrentes da doença primária que gerou o desequilíbrio: podem ser observados, depressão mental, fraqueza muscular, aumento da frequência respiratória e em quadros de acidose metabólica grave os animais acometidos podem permanecer em decúbito lateral (DiBARTOLA, 2006b; RADOSTITS et al., 2007).

Estudos recentes propõem que estes sinais clínicos observados no caso de acidose orgânica, provém do acúmulo de lactato D produzido por bactérias intestinais no caso de diarreia, ou ruminais, no caso da acidose láctica ruminal (LORENZ, 2004; ABEYSEKARA et al., 2007; BERCHTOLD, 2009). A infusão intravenosa de lactato D causou alterações de comportamento como diminuição do reflexo de sucção, palpebral e de ameaça e ataxia que evoluiu para o decúbito em bezerros (ABEYSEKARA et al., 2007). Em

contraste, a acidose provocada pela administração de HCl intravenoso em bezerros, causa pouca ou nenhuma alteração de comportamento, independente da intensidade da acidose (GENTILE et al., 2008).

2.6 ACIDOSE HIPERCLORÊMICA

Os íons Cl^- constituem cerca de dois terços dos ânions do plasma e são os principais ânions filtrados pelo glomérulo e reabsorvido nos túbulos renais. O estado ácido base do fluido extracelular pode variar em consequência de fatores que envolvem a absorção de cloreto e de sódio pelos rins (DiBARTOLA, 2006a).

O aumento na concentração de Cl^- no plasma reduz a SID, ocasionando acidose hiperclorêmica. A hipercloremia ocorre como consequência dos seguintes eventos: a) retenção do ânion devido à disfunção tubular renal (Acidose Tubular Renal); b) perda excessiva de sódio em relação ao cloreto causada por diarreia; c) uso de dietas aniônicas que contenham cloro; e d) administração intravenosa de soluções eletrolíticas que contenham relação entre as concentrações de cloro e de sódio maior do que a do plasma (De MORAIS; CONSTABLE, 2006).

A acidose tubular renal (ATR) tem como característica a acidose metabólica hiperclorêmica que surge devido à menor reabsorção de HCO_3^- (ATR proximal ou Tipo II), ou à não excreção de ácidos (ATR distal ou Tipo I) sem alteração na taxa de filtração glomerular (ARROYO; STAEMPFLI, 2007; DiBARTOLA, 2006b).

A acidose tubular renal proximal (Tipo II) é causada pela falha na reabsorção de bicarbonato. A concentração plasmática de HCO_3^- diminui a níveis basais, portanto a concentração de HCO_3^- no filtrado também é diminuída. Entretanto essa pequena concentração de HCO_3^- é quase que totalmente reabsorvida nos túbulos distais, apesar da disfunção nos túbulos proximais. Com isto, uma nova concentração plasmática de bicarbonato é estabelecida, ainda que abaixo do liminar normal. Poderão ocorrer anormalidades na reabsorção de glicose, fosfato, sódio, ácido úrico e aminoácidos (ARROYO; STAEMPFLI, 2007; DiBARTOLA, 2006b).

Já na acidose tubular renal distal (Tipo I), as células do túbulo distal não são capazes de excretar os íons hidrogênio e a concentração plasmática de bicarbonato é diminuída (ARROYO; STAEMPFLI, 2007; DiBARTOLA, 2006b). Em ambos os casos a hipercloremia ocorre em consequência da conservação renal do Cl^- , em virtude da baixa

concentração de bicarbonato (CARLSON, 1997). Em bovinos esta condição ainda não foi relatada (LUNN; McGUIRK, 1990).

A diarreia provoca perda fecal de HCO_3^- e de Na^+ sendo a de Cl^- menos acentuada. Isso gera um desequilíbrio da relação plasmática entre Na^+ e Cl^- , caracterizando a hiperclorêmia. No caso da diarreia, a acidose metabólica também poderá ter origem devido à hipóxia tecidual causada pela desidratação o que aumenta a biossíntese do ácido láctico originário do metabolismo anaeróbio (glicólise), gerando aumento da concentração de lactato e também devido a produção de lactato D por bactérias intestinais (RADOSTITS et al., 2007; BERCHTOLD, 2009).

O uso de dietas aniônicas que contenham cloreto, podem causar acidose hiperclorêmica. O cloreto de amônio (NH_4Cl) é utilizado principalmente em ovinos e caprinos para prevenção da urolitíase obstrutiva por diminuir o pH urinário impedindo assim a precipitação de fosfatos. O uso do NH_4Cl equivale ao uso do HCl pois o NH_4^+ é transformado em uréia e H^+ no fígado, podendo gerar assim diferentes graus de acidose metabólica hiperclorêmica em função da quantidade utilizada na alimentação (DIBARTOLA, 2006b; JONES; STREETER; GOAD, 2009).

A administração terapêutica de soluções eletrolíticas que contenham concentração elevada de Cl^- como a solução salina isotônica (NaCl 0,9%), solução salina hipertônica (NaCl 7,5%), Ringer simples e Glicofisiológica pode causar acidose hiperclorêmica leve e transitória por terem SID efetiva igual 0 mEq/L (GOSSETT et al., 1990; CONSTABLE, 2003a; KOCK; KASKE, 2008; BERCHTOLD, 2009). Quando administradas em pacientes com acidose metabólica, podem agravar a acidemia de maneira transitória (BERCHTOLD, 2009).

2.7 PROTOCOLOS PARA INDUÇÃO DA ACIDOSE METABÓLICA

A indução da acidose metabólica vem sendo estudada há muitos anos. Inicialmente, os objetivos destes estudos eram tentar compreender os mecanismos que levam a este desequilíbrio. Trabalhos realizados por meio da infusão intravenosa de HCl em cães causando acidose metabólica grave estudaram a participação dos íons hidrogênio nos vários graus do desequilíbrio e os principais sistemas de tampões envolvidos com a manutenção do equilíbrio ácido base (SWAN; PITTS; MADISSO, 1955; SCHWARTZ; ØRNING; PORTER, 1956).

Em ruminantes existem alguns tipos de protocolos de indução de acidose metabólica. Os primeiros foram realizados pela indução da acidose láctica ruminal em ovelhas (KEZAR; CHURCH, 1979) a fim de estudar as alterações que ocorrem no rúmen pela queda do pH. Posteriormente houve a adaptação deste protocolo para as diferentes espécies ruminantes como as cabras (CAO et al., 1987) e os bovinos (ORTOLANI et al., 1995). Este modelo experimental foi criado inicialmente para estudar a acidose láctica ruminal, entretanto se tornou um modelo viável para a indução de acidose metabólica sistêmica. Atualmente estes protocolos são utilizados em estudos que visam o tratamento desta condição com soluções alcalinizantes (MENDES NETTO; ORTOLANI, 2000; MARUTA; ORTOLANI, 2002; LEAL; MARUTA; ORTOLANI, 2007; FLAIBAN, 2010).

Em bezerros os protocolos que causam acidose metabólica envolvem a indução de diarreia por meio da infecção oral com rotavírus somada à aplicação de diuréticos (JUNQUEIRA, 2012), ou mesmo com a utilização de sacarose e diuréticos causando uma diarreia osmótica (LEAL et al., 2008). Nestes protocolos a acidose metabólica acontece pela desidratação somada à perda de HCO_3^- pelas fezes. Todos os protocolos citados reproduzem de maneira quase fiel a doença primária, entretanto apresentam como desvantagem a variação de resposta individual e as consequências da doença original que podem levar à morte ou a complicações de saúde posteriores.

Em equinos são poucos os protocolos de indução de acidose. A maioria desses modelos experimentais objetivam reproduzir enfermidades do sistema gastrointestinal, como a compactação do cólon maior, os quais acabam gerando acidose metabólica como consequência da desidratação (RIBEIRO FILHO et al., 2007).

Existem alguns modelos experimentais de indução de acidose metabólica sistêmica sem causar doença nos animais. Esses modelos foram realizados em bezerros neonatos (ABEYSEKARA et al., 2007; GENTILE et al., 2008; SCHWEDHELM et al., 2013) e em pôneis saudáveis (GOSSET et al., 1990) e em todos esses estudos a indução do desequilíbrio ocorreu por meio da administração intravenosa de HCl.

Em pôneis saudáveis, Gosset et al. (1990), na tentativa de estudar e compreender melhor as alterações do equilíbrio ácido base, infundiram experimentalmente uma solução intravenosa contendo 100 mmol/L de HCl, em um volume de 1L/40kg de peso corporal, durante o período de 60 minutos. Os resultados demonstraram que esta solução foi capaz de causar acidose metabólica com diminuição do pH sanguíneo ($\text{pH } 7,31 \pm 0,03$), do bicarbonato ($21 \pm 0,5 \text{ mM/L}$) e do *Anion gap*. Entretanto, esta alteração foi muito leve devido ao baixo volume de HCl infundido. No período de 4 horas após a infusão os animais já

havia recuperado o estado de equilíbrio e não demonstraram efeitos colaterais em nenhum momento.

Em bezerros neonatos, Abeyssekara et al. (2007), infundiram uma solução contendo 300 mmol/L de HCl em volume correspondente a 8% do peso corporal na velocidade de 20 mL/kg/hora. A intensidade de desequilíbrio produzida por esses autores foi grave (pH: 6,90; HCO_3^- : 7 mmol/L e BE: -23,3 mmol/L). O objetivo daquele estudo foi comparar as alterações causadas pela indução da acidose hiperclorêmica e pela acidose orgânica (pelo acúmulo de lactato D) no sistema nervoso central. Verificaram que apenas a acidose orgânica provocou alterações de comportamento graves aos animais causando diminuição dos reflexos protetores, ataxia e decúbito, já a acidose hiperclorêmica causou apenas alterações leves, apesar da intensidade do desequilíbrio.

Em bezerros neonatos, Gentile et al. (2008), na tentativa de reproduzir os sinais clínicos semelhantes aos encontrados em situação de diarreia naturalmente adquirida em neonatos, induziram experimentalmente acidose metabólica hiperclorêmica com uma solução contendo 100 mM de HCl e 139,7 mM de NaCl por litro, e osmolaridade teórica de 479 mOsm/L. O volume administrado correspondeu a 10% do peso corporal e o total foi administrado em 80 minutos. Ao final da infusão esta solução provocou queda acentuada do pH sanguíneo (pH 6,96), do excesso de base (BE - 22,4 mM/L) e da concentração de bicarbonato (9,9 mM/L). Mesmo com a acidemia grave não foram observadas alterações como depressão, ausência de apetite, e no exame clínico também não houve mudança nos parâmetros fisiológicos no período de até 5 horas após a infusão. Ao longo desse intervalo de tempo, houve a recuperação gradativa do estado de acidose e o retorno à situação de equilíbrio.

Também em bezerros neonatos, Schwedhelm et al. (2013) reproduziu o mesmo protocolo descrito por Gentile et al. (2008) e causou acidose metabólica grave. Entretanto, estes autores verificaram diminuição do reflexo de sucção nos bezerros. O objetivo inicial do trabalho era tratar a acidose metabólica através da hidratação oral, porém como os bezerros estavam extremamente hidratados devido a infusão da solução no volume de 10% do peso corporal e com a diminuição do reflexo de sucção, este objetivo não foi atendido.

Os protocolos de indução de acidose hiperclorêmica foram testados em bezerros neonatos e em pôneis. Não há dados na literatura sobre a indução de acidose hiperclorêmica em ovinos e equinos adultos.

2.8 TRATAMENTO DA ACIDOSE METABÓLICA

O tratamento clássico da acidose metabólica consiste na infusão de solução de bicarbonato de sódio na concentração de 1,3%. Entretanto se esta solução for administrada de maneira rápida ou excessiva poderá causar efeitos indesejados como alcalose iatrogênica, hipernatremia, hipopotassemia, acidose paradoxal do líquido cefalorraquidiano e hemorragia intracraniana (HARTSFIELD; THURMON; BENSON, 1981; BERCHTOLD, 2009). A avaliação do grau de acidose metabólica a campo é muito difícil, assim como o cálculo do valor de bicarbonato a ser infundido, o que restringe o uso desta solução a clínicas, hospitais e instituições de ensino e pesquisa. Somente com o conhecimento das variáveis sanguíneas obtidas através do exame hemogasométrico (pH, pCO₂, HCO₃⁻, BE) é possível se estabelecer o grau de acidose e a partir de então calcular a quantidade de bicarbonato a ser infundida para a correção da acidose (LISBÔA et al., 2002). O cálculo da quantidade de HCO₃⁻ a ser administrada no animal acidótico é obtida com a seguinte fórmula: HCO₃⁻ (mmol) = BE (mmol/L) x peso corporal (kg) x 0,5 (L/kg), na qual o fator 0,5 representa o volume de distribuição dos íons HCO₃ no organismo (BERCHTOLD, 2009).

O uso de soluções contendo bases metabolizáveis com potencial alcalinizante vem sendo estudado há alguns anos (KASARI; NAYLOR, 1985; NAYLOR; FORSYTH, 1986). As bases metabolizáveis como o lactato de sódio, o propionato de sódio e o acetato de sódio causam alcalinização somente após serem metabolizados por reações oxidativas em diferentes tecidos do organismo (KASARI, 1999). No caso do lactato a metabolização ocorre principalmente no fígado, por meio das vias gliconeogênica ($2\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COO}^- \leftrightarrow 2\text{CH}_3\text{COCO}\text{OH} + 2\text{H}^+ + 6\text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$) e oxidativa ($2\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COO}^- + 2\text{H}^+ + 6\text{O}_2 \rightarrow 6\text{CO}_2 + 6\text{H}_2\text{O}$), nas quais existe remoção de íons hidrogênio (H⁺) do meio aquoso (CONSTABLE, 2003b); ou pela transformação direta em íon bicarbonato ($\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COO}^- + 3\text{O}_2 \Rightarrow 2\text{CO}_2 + 2\text{H}_2\text{O} + \text{HCO}_3^-$) (KASARI, 1999).

A solução de Ringer com lactato (SRL) é seguramente o fluido mais frequentemente empregado por via parenteral nas medicinas humana e veterinária para a correção da hemoconcentração, dos desequilíbrios eletrolíticos e da acidose metabólica. No Brasil, a SRL trata-se da única opção comercial com potencial alcalinizante, pois veicula o lactato de sódio. É ligeiramente hiposmolar (275 mOsm/L), porém, comparada às outras soluções comerciais, veicula a maior variedade de eletrólitos: sódio (130 mEq/L), cloreto (109 mEq/L), potássio (4 mEq/L) e cálcio (3 mEq/L) (BERCHTOLD, 2009).

A SRL foi estudada em garrotes portadores de acidose láctica ruminal induzida e se mostrou ineficiente para a correção da acidose metabólica presentes nestes animais (MENDES NETTO; ORTOLANI, 2000). Já em bezerros, ovinos e equinos sadios o potencial alcalizante da SRL comprovou-se baixo ou ausente, devido à pequena quantidade de lactato presente nesta solução, apenas 28 mEq/L (COSENZA et al., 2013). Assim como não conseguiu reverter a acidose metabólica em bezerros que ingeriram ácido esteárico (NAKAGAWA et al., 2009), e em ovelhas com acidose láctica ruminal aguda induzida por sacarose (COSENZA; 2012).

Estudos realizados com soluções com elevadas concentrações de lactato de sódio comprovam que esta base metabolizável possui efeito alcalinizante similar ao do bicarbonato de sódio em bezerros sadios (NAYLOR; FORSYTH, 1986), em bovinos adultos sadios (LEAL; MORI; ORTOLANI, 2007) e em bovinos portadores de acidose láctica ruminal, os quais já possuem hiperlactatemia (LEAL; MARUTA; ORTOLANI, 2007). Nestes estudos o lactato foi empregado em soluções como o único soluto e em concentração elevada (150 mEq/L), entretanto não causou efeito colateral aos animais.

Lisbôa et al. (2012) desenvolveram e testaram uma solução eletrolítica de composição parecida com a SRL, entretanto com maior teor de lactato de sódio (84 mEq/L) e menor teor de cloreto, denominada L84. Em ovelhas sadias (FLAIBAN, 2010) e bezerros sadios (JUNQUEIRA, 2012) demonstrou-se que a solução L84 possui poder alcalizante igual ou superior à soluções contendo bicarbonato de sódio na mesma concentração. Esta solução comprovou-se eficaz para a correção da desidratação e da acidose metabólica de grau moderado em ovelhas (FLAIBAN et al., 2010) e bezerros (LISBÔA et al., 2012) com acidose metabólica induzida. Nenhum efeito colateral foi verificado durante ou após a infusão da solução L84 em bezerros e ovelhas sadias ou portadores de acidose metabólica.

Os estudos citados comprovaram o potencial alcalinizante e a segurança do lactato de sódio quando utilizado em concentrações mais elevadas nas espécies ruminantes. Nos equinos, não há estudos que comprovem a eficiência desta base metabolizável.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Testar a eficácia e a segurança de um protocolo de infusão intravenosa de HCl para a indução experimental de acidose metabólica em ovinos e equinos adultos e investigar a aplicação terapêutica de uma solução eletrolítica intravenosa contendo concentração elevada de lactato de sódio (L84) em equinos portadores de acidose metabólica.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar a magnitude e a duração dos desequilíbrios eletrolíticos e ácido base provocados pela solução de HCl (100 mmol/L) nos ovinos e equinos.
- Identificar os possíveis efeitos colaterais manifestados pelos ovinos e equinos durante a indução da acidose.
- Testar a eficácia da solução eletrolítica L84 para corrigir a acidose hiperclorêmica induzida em equinos.
- Identificar os possíveis efeitos colaterais manifestados equinos durante o tratamento com a solução eletrolítica L84 nos equinos.

4 ARTIGOS PARA PUBLICAÇÃO

4.1 ARTIGO 1 – PROTOCOLO DE INDUÇÃO EXPERIMENTAL DE ACIDOSE METABÓLICA POR MEIO DA INFUSÃO INTRAVENOSA DE HCL EM OVINOS^a

Experimental protocol for metabolic acidosis induction by intravenous administration of HCl in sheep.

Resumo

Objetivo: Verificar a magnitude, a duração das alterações sanguíneas e urinárias e os efeitos colaterais da acidose hiperclorêmica induzida por meio da administração intravenosa de HCl.

Animais: Cinco ovelhas mestiças, adultas, sadias, não gestantes, não lactantes com $44 \pm 2,9$ kg de peso corporal.

Procedimento: A solução de HCl (100 mmol/L) foi administrada por via intravenosa na velocidade de 25mL/kg/h, totalizando 4 horas de administração contínua. Amostras de sangue venoso foram colhidas imediatamente antes de iniciar a infusão e 2, 4, 6, 8, 10, 12 e 24 horas após o início da infusão. As amostras de urina foram colhidas nos mesmos momentos excetuando as horas 6 e 10. Foram determinados valores de pH (sanguíneo e urinário), pCO₂, HCO₃⁻, BE, PPT, lactato L e as concentrações plasmáticas e urinárias de Na⁺, K⁺, Cl⁻ e creatinina, e calculados SID, AG, A_{tot} e excreções fracionadas urinárias de Na⁺, K⁺ e Cl⁻.

Resultados: O protocolo experimental foi capaz de induzir acidose hiperclorêmica grave ao término da infusão com diminuição da SID plasmática. Houve aumento da excreção fracionada de Na⁺ e de Cl⁻ por até 4 horas após o término da infusão. A acidúria foi observada por cerca de 24 horas. Após 24 horas do início da infusão os animais apresentavam acidose metabólica leve e compensada. O desequilíbrio ácido base não foi acompanhado por depressão, exceto a sonolência durante a última hora da infusão.

Conclusão e relevância clínica: O protocolo foi eficiente para induzir acidose hiperclorêmica intensa e duradoura, sem causar efeitos colaterais. Poderá ser usado com segurança em ovinos adultos, para os estudos do tratamento desta condição.

Palavras-chave: Equilíbrio ácido base. Acidose hiperclorêmica. Acidose por íons fortes. Ruminantes.

Abstract

Objective: To assess the magnitude, duration of blood and urinary changes and side effects of hyperchloremic acidosis induced by intravenous administration of HCl.

Animals: Five healthy crossbred ewes, adult, non-pregnant, non-lactating with a body weight of 44 ± 2.91 kg.

Procedure: The solution was administered intravenously at a rate of 25mL/kg/h, completing 4 hours of continuous administration. Venous blood samples were collected immediately

^a Artigo elaborado conforme normas do *American Journal Veterinary Research*

before starting the infusion and two hours, four, six, eight, 10, 12 and 24 hours after the start of infusion. Urine samples were collected at the same times except the time six and 10. Blood and urine pH values, $p\text{CO}_2$, HCO_3^- , BE, SID, AG, TPP, A_{tot} , creatinine, plasma lactate, plasma and urinary Na^+ , K^+ , Cl^- were determined. Fractional excretion of Na^+ , K^+ , Cl^- were calculated.

Results: The experimental protocol was able to induce severe hyperchloremic acidosis at the end of the infusion with decreased plasma SID. Fractional excretion of Na^+ and Cl^- were increased for 4 hours after the infusion. The aciduria was observed for about 24 hours. Twenty four hours after the infusion, animals showed mild and compensated metabolic acidosis. The only side effect observed was sleepiness during the last hour of infusion.

Conclusion and clinical relevance: The protocol was effective in inducing severe hyperchloremic acidosis and lasting. Can be safely used in ovine adult to study the treatment of this condition.

Key words: Hyperchloremic acidosis. Acidbase balance. Strong ions acidosis. Ruminants.

Introdução

A acidose metabólica é um desequilíbrio ácido base associado a várias doenças dos ruminantes e pode ser dividida em acidose orgânica, causada pelo acúmulo de ânions orgânicos como o ácido láctico (acidose com aumento do *anion gap*) e acidose hiperclorêmica, provocada por desequilíbrios eletrolíticos (com *anion gap* normal).¹

A acidose hiperclorêmica acontece com menor frequência do que a acidose orgânica. O aumento na concentração plasmática de cloretos pode ser provocado pela diarreia, pela acidose tubular renal, pela administração de soluções eletrolíticas contendo concentração de cloretos igual ou maior do que a de sódio e, ainda, pela ingestão de dietas aniônicas.^{2,3} Por se tratar de distúrbio ácido base consequente ao desequilíbrio eletrolítico primário, seu mecanismo de desenvolvimento só pode ser compreendido quando se utiliza a abordagem não tradicional proposta por Stewart⁴ para a interpretação dos resultados. A diferença de íons fortes (SID) no plasma é o componente metabólico do equilíbrio ácido base e deve ser admitida como a informação essencial para a compreensão do desequilíbrio.

Modelos experimentais para a reprodução da acidose hiperclorêmica foram estudados em pôneis⁵ e em bezerros neonatos,^{6,7,8} e consistiram na administração intravenosa de ácido clorídrico (HCl) para a indução da acidose metabólica. Esses autores empregaram protocolos de indução distintos e, em virtude disso, obtiveram resultados diferentes, particularmente quanto à magnitude do desequilíbrio provocado. Estudos de indução do desequilíbrio têm aplicação, sobretudo, para a verificação da eficácia de alternativas para o tratamento da acidose metabólica.

Não há informação disponível sobre a indução de acidose hiperclorêmica em espécies ruminantes, visto que os estudos em bovinos se concentraram em bezerros neonatos. Além disso, em todos os trabalhos mencionados, os animais foram acompanhados por poucas horas após a indução o que não permitiu que se conhecesse o tempo necessário para a correção espontânea do desequilíbrio provocado. A excreção renal de eletrólitos, entendida como mecanismo essencial de correção, também não foi apresentada por nenhum desses pesquisadores. O objetivo deste trabalho foi avaliar um protocolo de indução de acidose metabólica hiperclorêmica por meio da administração intravenosa de HCl (100 mmol/L) em ovelhas adultas sadias e verificar a magnitude, a duração das alterações sanguíneas e urinárias e os efeitos colaterais presentes.

Material e Métodos

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual de Londrina (CEUA/UEL), sob o número de processo nº 4798/2012.

Desenho experimental: Foi empregada uma solução experimental contendo 100 mmol/L de HCl e 152,5 mmol/L de NaCl, com osmolaridade teórica de 505 mOsm/L (152,5 mmol/L de Na⁺ e 252,5 mmol/L de Cl⁻). A solução foi preparada imediatamente antes da infusão, adicionando-se 8,3 mL de HCl^a 37% p.a. a 991,7 mL de uma solução comercial de NaCl^b 0,9% (solução salina isotônica). Durante o preparo da solução foram utilizadas seringas e agulhas estéreis descartáveis e cuidados rigorosos de assepsia evitando-se qualquer contaminação.

Foram utilizadas cinco ovelhas sem raça definida, adultas, clinicamente sadias, não gestantes e não lactantes, com $44 \pm 2,91$ kg de peso corporal. Esses animais pertenciam ao rebanho do Hospital Veterinário da UEL, eram mantidas em piquete de gramínea Coast-cross (*Cynodon dactylon*) e suplementadas com silagem de sorgo uma vez ao dia.

A solução experimental foi infundida, por via intravenosa através de um cateter 18G^c fixado na veia jugular direita. O volume administrado foi equivalente a aproximadamente 10% do peso corporal e a velocidade de infusão foi mantida constante a 25 mL/kg/h, totalizando 4 L em 4 horas de administração contínua. Durante a infusão as ovelhas

^a Ácido Clorídrico 37% PA- Cinética Reagentes e Soluções®

^b Fisiológico 0,9%- JP Indústria Farmacêutica®

^c Catéter Intravenoso Angiocath- Becton, Dickinson and company® – BD

eram contidas em estação e ao término da infusão permaneciam em baia onde tinham acesso livre a água e feno de Coast-cross.

Exames físicos incluindo as aferições da temperatura retal, frequência cardíaca, frequência respiratória e movimentos ruminais, e a avaliação da coloração das mucosas, de atitudes, do comportamento e apetite, foram realizados antes de iniciar a infusão e a cada hora durante 12 horas seguidas (compreendendo o período da infusão e oito horas adicionais após o término da mesma). Também foram realizados exames físicos, duas vezes ao dia, nos três dias seguintes à infusão. Durante todo este período os animais foram observados quanto à ocorrência de alterações no comportamento ou qualquer outra manifestação.

Para a colheita das amostras de sangue venoso, a veia jugular esquerda foi mantida cateterizada durante toda a infusão e por 8 horas seguidas após o término da mesma. O cateter permaneceu vedado com um adaptador *luer* de fechamento^d e as amostras foram colhidas através dele com auxílio de seringa e agulha. As colheitas ocorreram nos seguintes momentos: imediatamente antes de iniciar a infusão, 2 (metade do volume), 4 (fim da infusão), 6, 8, 10, 12 e 24 horas após o início da infusão. As amostras de urina foram colhidas nos momentos: 0, 2, 4, 8, 12 horas após o início da infusão.

As amostras de sangue para as determinações bioquímicas foram colhidas com seringas de 5 mL e acondicionadas em frascos contendo fluoreto de sódio^e. O plasma fluoretado foi obtido por centrifugação (1.100 g durante 10 minutos) imediatamente após a colheita. A determinação da concentração de proteínas plasmáticas totais (PPT) foi realizada com o plasma fresco. O plasma destinado à análise do lactato L e da creatinina foi conservado por congelamento (20°C negativos) até o momento do processamento.

As amostras destinadas ao exame hemogasométrico foram colhidas respeitando-se os cuidados necessários para evitar-se a possibilidade de contato do sangue com o ar atmosférico. Empregaram-se seringas plásticas de 3 mL contendo cerca de 0,08 mL (400 UI) de heparina^f como anticoagulante. O processamento ocorreu imediatamente após a colheita.

As amostras de urina foram obtidas preferencialmente por micção espontânea. Quando essa não ocorreu, a micção foi induzida por meio da asfixia momentânea (obliteração breve das narinas e impedimento da abertura da boca). Após a mensuração do

^d Plug Adaptador PRN lock BD Q-Syte- Becton, Dickinson and company[®] – BD

^e Fluoreto + K₃EDTA- Labor Import[®]

^f Heparin[®]- Cristália

pH, realizada com a amostra fresca logo após a colheita, a urina foi conservada por congelamento (20°C negativos) até o momento do processamento.

As determinações sanguíneas de pH, pressão parcial de dióxido de carbono (pCO₂), bicarbonato (HCO₃⁻), excesso de bases (BE), sódio (Na⁺), potássio (K⁺) e cloretos (Cl⁻) foram realizadas em analisador de gases sanguíneos^g. A concentração das PPT foi mensurada por refratometria^h. Para a mensuração da concentração plasmática do lactato L foi utilizado o método enzimático colorimétrico realizado com kit comercial específicoⁱ. A creatinina plasmática e urinária foi determinada por meio do método cinético com leitura espectrofotométrica^j. O pH urinário foi mensurado com potenciômetro eletrônico^k. E as concentrações urinárias de Na⁺, de K⁺ e de Cl⁻ foram mensuradas por meio de eletrodos íon seletivos^l.

As seguintes variáveis foram calculadas usando as fórmulas correspondentes:

- *Anion Gap* (AG)²:

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

- Diferença de Íons Fortes (SID)⁹

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

- Concentração total de ácidos fracos não voláteis (A_{tot})⁹

$$A_{tot} = PTP \text{ (g/dL)} \times 3,43$$

- Excreção fracionada de eletrólitos¹⁰

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

Onde (a) é a substância excretada.

Análise estatística: A análise de variância de medidas repetidas foi empregada para testar o efeito da solução sobre os equilíbrios eletrolítico e ácido base^m. Quando a estatística F resultou significativa, o teste de Tukey foi empregado para comparação entre as médias, admitindo-se uma probabilidade de erro de 5%.

^g Hemogasômetro Omni C - Roche®

^h Refratômetro portátil Attago®

ⁱ Lactic Acid - Dimension Clinical Chemistry System, Dade Behring; Siemens®

^j Creatinine - Dimension Clinical Chemistry System, Dade Behring; Siemens®

^k pHmeter Tec-2, Tecnal®

^l Quik Lyte Na⁺, K⁺, Cl⁻ - Dimension Clinical Chemistry System, Dade Behring; Siemens®

^m SigmaStat for Windows 3.1

Resultados

As variações no pH sanguíneo ($p < 0,001$), na concentração do HCO_3^- ($p < 0,001$), e no BE ($p < 0,001$), foram evidentes ao longo da infusão, caracterizando o desenvolvimento do desequilíbrio iatrogênico, nas horas seguintes ao término da infusão, e a recuperação da acidose induzida. As reduções de pH, HCO_3^- e BE já eram presentes na metade da infusão, refletindo o desequilíbrio já instalado, e os menores valores foram observados ao término da infusão, indicando a presença de acidose metabólica acentuada (Tabela 1 e Figura 1). A diminuição da pCO_2 , como resposta compensatória, foi observada a partir da metade da infusão.

O aumento das concentrações plasmáticas de Na^+ ($p < 0,001$) e de Cl^- ($p < 0,001$) ocorreu logo na metade da infusão, e se intensificou ao final (Tabela 2 e Figura 2). O desequilíbrio eletrolítico iatrogênico pode ser representado pela diminuição que a SID experimentou durante a infusão ($p < 0,004$). Como a potassemia não se alterou ($p > 0,05$), a redução da SID reflete, essencialmente, a relação entre as concentrações do Na^+ e do Cl^- , indicando que a hiperclóremia foi mais acentuada do que a hipernatremia.

A hemodiluição provocou redução da PPT ($p < 0,001$) e conseqüentemente da A_{tot} ($p < 0,001$) e, provavelmente da concentração de lactato L ($p < 0,001$), mas o AG não variou ($p > 0,05$) com a infusão (Tabela 3).

A acidificação da urina ($p < 0,001$) foi observada a partir da metade da infusão (Tabela 4 e Figura 3). A EF Na^+ ($p < 0,001$) e a EF Cl^- ($p < 0,001$) aumentaram durante a infusão e atingiram o valor máximo ao final da mesma. A EF K^+ não variou ($p = 0,058$), ainda que tenha exibido tendência a se elevar.

Nas horas que se seguiram após o término da infusão, houve aumento crescente no pH sanguíneo, na concentração do HCO_3^- e no BE, de tal maneira que a acidose metabólica tornou-se compensada oito horas após (hora 12) (Tabela 1, Figura 1). A pCO_2 manteve-se reduzida durante todo o período de observação. As concentrações plasmáticas de Na^+ e de Cl^- permaneceram elevadas durante toda a recuperação da acidose (Tabela 2, Figura 3) e somente retornaram aos valores basais no dia seguinte (hora 24). A SID manteve-se reduzida durante quatro horas e assumiu valores que não diferiam dos iniciais a partir da hora 10. Os efeitos da hemodiluição sobre a A_{tot} e a PPT já não estavam mais presentes duas horas após o término da infusão (hora 6) (Tabela 3). O pH urinário continuou baixo até o dia seguinte (hora 24) e as EF de Na^+ e de Cl^- reduziram-se gradualmente, retornando aos valores basais oito horas após o final da infusão (hora 12) (Tabela 4, Figura 3).

Não foram observadas alterações clínicas nas ovelhas durante o período da infusão e nos três dias subsequentes de acompanhamento, exceto por certo grau de sonolência que todas manifestaram ao longo da última hora de administração da solução de HCl. A acidose hiperclorêmica provocada não foi acompanhada por depressão ou qualquer outro tipo de alteração do comportamento e de atitude. Imediatamente após o término da infusão as ovelhas foram soltas e ingeriram alimentos com bom apetite.

Discussão

O protocolo de indução experimental de acidose metabólica utilizado, provou-se eficiente para a indução de acidose metabólica hiperclorêmica intensa ao término da infusão.¹¹ Protocolos experimentais de indução de acidose metabólica hiperclorêmica por meio da administração intravenosa de HCl foram estudados em pôneis⁵ e em bezerros neonatos.^{6,7,8} Esses protocolos foram eficientes em induzir acidose metabólica hiperclorêmica, entretanto, a intensidade de desequilíbrio, o volume e a velocidade de administração empregados variaram entre os estudos.

Em pôneis⁵ a solução infundida apresentava a mesma concentração que a utilizada no presente estudo (100 mmol/L). A infusão da solução ocorreu em 60 minutos, em volume correspondente a 2,5% do peso corporal e causou acidose metabólica leve com diminuição do pH sanguíneo (pH 7,24) e do bicarbonato (18,2 mmol/L). A velocidade de infusão usada por aqueles autores⁵ e no presente estudo foram iguais, contudo, o volume de solução infundido nos pôneis foi 4 vezes menor que o utilizado neste trabalho.

Em bezerros, Abeysekara et al.⁶ administraram solução com 300 mmol/L de HCl, em volume de aproximadamente 8% do peso corporal, e velocidade de 20 mL/kg/h, o que provocou acidose metabólica intensa após quatro horas de infusão (pH: 6,90; HCO_3^- : 7 mmol/L e BE: -23,3 mmol/L). Apesar da velocidade de infusão e do volume serem parecidos aos usados no presente estudo, a solução infundida por aqueles autores era três vezes mais concentrada do que a usada nas ovelhas estudadas, resultando em maior intensidade de desequilíbrio.

Gentile et al.⁷ e Schwedhelm et al.⁸ infundiram, em bezerros, uma solução contendo a mesma concentração que a usada neste estudo. Em apenas 80 minutos foi infundido o equivalente a 10% do peso corporal, e ao final da infusão a solução provocou acidose metabólica intensa. O mesmo volume de solução foi utilizado nos bezerros e nas ovelhas aqui estudadas, entretanto Gentile et al.⁷ e Schwedhelm et al.⁸ produziram o

desequilíbrio de maneira mais grave, pois administraram a solução em velocidade três vezes maior. A infusão da solução de maneira mais lenta, como no presente estudo, permitiu que os mecanismos de correção renal e compensação respiratória atuassem simultaneamente (Tabela 4), diminuindo a intensidade do desequilíbrio causado ao término da infusão. Assim como nas ovelhas estudadas, houve compensação respiratória com diminuição da $p\text{CO}_2$ no final da infusão nos bezerros estudados por Abeysekara et al.⁶, Gentile et al.⁷ e Schwedhelm et al.⁸, entretanto, diferentemente do presente estudo, os mecanismos de correção renal da acidose metabólica não foram avaliados.

Ao considerar a interpretação tradicional do equilíbrio ácido base, centrada no bicarbonato e sintetizada pela equação de Henderson-Hasselbalch, os íons hidrogênio (H^+) administrados com a solução foram tamponados pelo HCO_3^- , o que causou a diminuição de pH, HCO_3^- e BE ao final da infusão.¹³ Na abordagem tradicional é possível interpretar a intensidade do desequilíbrio instalado, entretanto não é possível compreender o mecanismo de desenvolvimento da acidose. Para tanto, a abordagem dos íons fortes deve ser considerada.^{4,14} Nessa abordagem, a SID é o componente metabólico do equilíbrio ácido base, e sua alteração pode causar redução ou aumento do pH. A diminuição da SID (variável independente) é ocasionada pelo aumento da concentração do Cl^- relativo à do Na^+ no plasma, e acompanhada, obrigatoriamente, por redução de pH e de HCO_3^- , entendidas como variáveis dependentes.¹⁵ A magnitude do desequilíbrio eletrolítico causado pela administração da solução de HCl é evidenciada pela hiperclorêmia e pela consequente diminuição da SID plasmática durante a infusão, o que provocou acidose por íons fortes ou acidose hiperclorêmica ao término da mesma. O mesmo evento foi verificado em estudos anteriores.^{7,8}

A acidose hiperclorêmica pode ser observada em causas naturais, como na diarreia e na acidose tubular renal,¹⁵ ou induzida de forma iatrogênica com a adição de sais aniônicos que contenham cloreto na dieta de ruminantes, bem como, com o uso terapêutico de soluções eletrolíticas que contenham concentração elevada de Cl^- (NaCl 0,9%, NaCl 7,5%, Ringer simples e glicofisiológica). As dietas aniônicas que contêm cloretos podem causar acidose hiperclorêmica de intensidade variada na dependência da dose e da frequência de ingestão.³ Já a administração intravenosa de soluções eletrolíticas com SID efetivo igual a 0 mEq/L provoca acidose metabólica hiperclorêmica leve e transitória.^{2,5,12,14} Quando comparado ao uso do HCl para a indução de acidose metabólica, o desequilíbrio provocado pela administração das soluções eletrolíticas é de menor intensidade e duração, porque o sódio também está presente em altas concentrações nestas soluções.

O volume de solução administrado no presente estudo causou hemodiluição e, como consequência, diminuição da PPT, da A_{tot} e, provavelmente, do lactato L. Embora a A_{tot} tenha diminuído, essa alteração sozinha não foi capaz de amenizar a acidemia, pois a alteração causada na SID possui maior influência sobre o pH sanguíneo.¹ O excesso de líquido administrado foi prontamente eliminado pelos rins, de maneira que os efeitos da hemodiluição sobre a PPT e a A_{tot} foram transitórios e não tiveram impacto sobre o equilíbrio ácido base. O protocolo utilizado não provocou aumento de ânions orgânicos como comprova os valores do lactato L e do AG.

A recuperação do desequilíbrio ocorreu de maneira gradativa após o término da infusão: a diminuição compensatória da pCO_2 foi duradoura, a acidemia foi corrigida cerca de 8 horas após e a concentração plasmática de bicarbonato e o BE aumentaram progressivamente. Devido à magnitude do desequilíbrio induzido, os valores dessas variáveis ainda eram baixos no dia seguinte (Tabela 1, Figura 1). Os rins são os responsáveis pela correção da acidose ao promoverem a excreção seletiva de íons. A eliminação de H^+ é acompanhada pelo mecanismo de conservação de HCO_3^- .¹³ A acidúria persistiu durante todo o período de acompanhamento, o que demonstra que a excreção de H^+ continuou-se por mais de 24 horas após o início da indução da acidose.

A maior eficiência da excreção de ácidos pela urina é alcançada com a síntese de amônia (NH_3) na célula tubular proximal. Esta se combina com o H^+ , e o NH_4^+ (amônio) resultante é eliminado para o fluido tubular. A eliminação dos íons H^+ também contribuiu para a eliminação do Cl^- no néfron distal, pois esse eletrólito é excretado na forma de NH_4Cl .¹³ Dessa forma, os rins desempenham papel crítico para o restabelecimento dos equilíbrios eletrolítico e ácido base: a correção da hiperclorêmia iatrogênica ocorre simultaneamente à correção da acidose. O aumento da taxa de filtração glomerular provocado pelo excesso de fluido administrado (10% do peso corporal de indivíduos não desidratados) facilitou esses eventos e a eliminação do excesso do Na^+ e do Cl^- administrados foi máxima ao término da infusão, como indicado pelos valores das EF de ambos os eletrólitos (Tabela 4, Figura 3).

O tamponamento intracelular que consiste na troca de K^+ do meio intracelular por H^+ presente no meio extracelular é outro evento que se instala durante o estado de acidose metabólica e pode determinar hiperpotassemia.¹⁵ Apesar de a hiperpotassemia ocorrer em cães com acidose hiperclorêmica,¹⁶ esta não foi observada em pôneis,⁵ em bezerros⁷ e nas ovelhas estudadas. No presente estudo, a tendência à elevação da EF K^+ ($p= 0,058$) indica a maior eliminação renal do eletrólito e poderia justificar a

manutenção da concentração plasmática dentro do intervalo da variação fisiológica, reforçando as suspeitas de Gentile et al.⁷

Estudos recentes propõem que as alterações posturais e de comportamento em animais com acidose metabólica provocada por ácidos orgânicos ocorrem devido ao aumento na concentração plasmática do lactato D, que é produzido por bactérias do rúmen, no caso de acidose láctica ruminal, ou por bactérias intestinais, como no caso de bezerros com diarreia.^{2,6,17} Em pôneis, Gossett et al.⁵ mencionaram, que a infusão de ácido láctico DL, de ácido láctico L ou de HCl causaram depressão, sem outras alterações. Em bezerros, comprovou-se que a administração intravenosa de lactato D causa alterações graves de comportamento caracterizadas por diminuição dos reflexos de sucção, palpebral e de ameaça, assim como ataxia que evoluiu para o decúbito.⁶ Ao contrário, nos bezerros portadores de acidose hiperclorêmica induzida pela administração intravenosa de HCl, as alterações de comportamento foram leves^{6,8} ou ausentes.⁷ Nas ovelhas do presente estudo, apesar do exame clínico do sistema nervoso não ter sido realizado de maneira minuciosa, notou-se que todas exibiram sonolência, com o fechamento das pálpebras e a cabeça baixa, no decorrer da última hora da infusão. Entretanto, a partir do término da infusão, mantiveram-se alertas, com bom apetite e com atitudes normais. O conjunto dos resultados indica, claramente, que não é a intensidade da acidose em si que provoca a depressão no indivíduo desequilibrado. Quando comparada à acidose induzida por ácido láctico D, que produz alterações graves de comportamento, a acidose hiperclorêmica, mesmo que seja intensa, causa somente alterações leves.

O protocolo estudado foi eficiente para induzir acidose hiperclorêmica intensa e duradoura, e não causou efeitos colaterais graves. Poderá ser usado com segurança, em ovinos adultos, para os estudos de tratamento desta condição.

Referências

1. De Moraes HA, Constable PD. Strong Ion Approach to acid-base disorders. In: DiBartola SP, ed. *Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice*. 3rd ed. Saint Louis: Saunders Elsevier, 2006;310-321.
2. Berchtold J. Treatment of Calf Diarrhea: Intravenous Fluid Therapy. *Veterinary Clinics North America Food Animal Practice* 2009;25:73-99.
3. Jones ML, Streeter RN, Goad CL. Use of dietary cation anion difference for control of urolithiasis risk factors in goats. *American Journal Veterinary Research* 2009;70:149-155.

4. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 1983;61:1444-1461.
5. Gossett KA, French DD, Cleghorn BS, et al. Effect of acute acidemia on blood biochemical variables in healthy ponies. *American Journal Veterinary Research* 1990;51:1375-1379.
6. Abeysekara S, Naylor JM, Wassef AWA, et al. D-Lactic acid-induced neurotoxicity in a calf model. *American Journal Physiol Endocrinol Metabolism* 2007;293:558-565.
7. Gentile A, Lorenz I, Sconza S, et al. Experimentally Induced Systemic Hyperchloremic Acidosis in Calves. *Journal Veterinary Internal Medicine* 2008;22:190-195.
8. Schwedhelm L, Kirchner D, Klaus B, et al. Experimentally induced hyperchloremic and DL-lactic acidosis in calves: An attempt to study the effects of oral rehydration on acid-base status. *Journal Dairy Science* 2013; 96:2464-2475.
9. Constable PD, Staempfli HR, Navetani H, 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* 2005;19:581-589.
10. Garry F, Chew DJ, Rings DM, et al. Renal excretion of creatinine, electrolytes, protein, and enzymes in healthy sheep. *American Journal Veterinary Research* 1990;51:414-419.
11. Radostits OM, Gay CC, Hinchcliff KW, et al. Disturbances of free water, electrolytes and acid-base balance. In: Radostits OM, Gay CC, Hinchcliff KW, et al. *Veterinary Medicine: A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs, and goats*. 10rd.ed. London: Saunders Elsevier, 2007;73-102.
12. Kock, A, Kaske M. Clinical Efficacy of Intravenous Hypertonic Saline Solution or Hypertonic Bicarbonate Solution in the Treatment of Inappetent Calves with Neonatal Diarrhea. *Journal Veterinary Internal Medicine* 2008;22:202-211.
13. DiBartola SP. Metabolic acid-base disorders. In: DiBartola SP, ed. *Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice*. 3rd ed. Saint Louis: Saunders Elsevier, 2006;251-283.
14. Constable PD. Hyperchloremic Acidosis: The Classic Example of Strong Ion Acidosis. *Anesthesia Analgesia* 2003;96:919-922.
15. De Moraes HA, Bach JF, DiBartola SP. Metabolic Acid-Base Disorders in the Critical Care Unit. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 2008;38:559-574.
16. Swan RC, Pitts RF, Madisso H. Neutralization of infused acid by nephrectomized dogs. *Journal Clinical Investigation* 1955;34:205-212.
17. Lorenz I. Investigations on the influence of serum D -lactate levels on clinical signs in calves with metabolic acidosis. *The Veterinary Journal* 2004;168:323-327

Tabela 1 –Valores de média e desvio padrão ($\bar{X} \pm s$) do pH sanguíneo, pressão parcial de dióxido de carbono (pCO_2), bicarbonato (HCO_3^-), excesso de bases (BE) de ovelhas sadias antes do início (0 hora), na metade (2 horas), no término (4 horas), 6, 8, 10, 12 e 24 horas do início da infusão da solução contendo 100 mmol/L de ácido clorídrico, em volume de 10% do peso corporal.

Horas	pH	pCO_2 (mmHg)	HCO_3^- (mmol/L)	BE (mmol/L)
0	7,417 ^a ± 0,06	39,78 ^a ±4,9	24,96 ^a ±1,71	0,42 ^a ±2,33
2	7,260 ^d ± 0,02	31,44 ^b ±1,97	13,82 ^d ±1,2	-13,22 ^d ±1,39
4	7,176 ^e ± 0,05	30,04 ^b ±2,38	10,86 ^e ±0,39	-17,60 ^e ±1,12
6	7,297 ^{cd} ±0,02	28,60 ^b ±3,16	13,64 ^d ±1,20	-12,82 ^d ±1,21
8	7,324 ^{bcd} ±0,02	28,84 ^b ±2,74	14,62 ^{cd} ±1,22	-11,40 ^{cd} ±1,24
10	7,320 ^{bcd} ±0,02	29,18 ^b ±2,23	14,68 ^{cd} ±0,30	-11,42 ^{cd} ±0,35
12	7,351 ^{abc} ±0,04	30,32 ^b ±2,64	16,36 ^c ±0,79	-9,22 ^c ±1,21
24	7,387 ^{ab} ±0,04	33,300 ^b ±3,76	19,62 ^b ±2,37	-5,40 ^b ±2,79

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

Tabela 2 –Valores de média e desvio padrão ($\bar{X} \pm s$) da concentração plasmática de sódio (Na^+), potássio (K^+), cloreto (Cl^-) e diferença de íons fortes (SID) em ovelhas sadias antes do início (0 hora), na metade (2 horas), no término (4 horas), 6, 8, 10, 12 e 24 horas do início da infusão da solução contendo 100 mmol/L de ácido clorídrico, em volume de 10% do peso corporal.

Horas	Na^+ (mmol/L)	K^+ (mmol/L)	Cl^- (mmol/L)	SID (mmol/L)
0	147,70 ^c ±2,66	3,95 ^a ±0,20	111,42 ^c ±4,68	40,23 ^a ±2,49
2	152,54 ^{ab} ±1,36	3,55 ^a ±0,34	121,22 ^{ab} ±3,45	34,87 ^{ab} ±3,80
4	155,24 ^a ±1,62	4,02 ^a ±0,35	127,88 ^a ±5,32	31,37 ^b ±4,52
6	153,84 ^a ±2,31	3,81 ^a ±0,25	125,32 ^a ±7,95	32,34 ^b ±7,19
8	153,46 ^a ±1,73	3,97 ^a ±0,28	126,54 ^a ±6,36	30,89 ^b ±5,60
10	153,72 ^a ±2,01	4,02 ^a ±0,35	124,06 ^a ±3,78	33,68 ^{ab} ±4,98
12	153,86 ^a ±1,47	3,87 ^a ±0,26	122,30 ^{ab} ±2,27	35,43 ^{ab} ±2,81
24	149,80 ^{bc} ±1,59	4,09 ^a ±0,080	115,34 ^{bc} ±1,94	38,56 ^{ab} ±1,22

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

Tabela 3 – Valores de média e desvio padrão ($\bar{X} \pm s$) do *anion gap* (AG), da concentração de ácidos fracos não voláteis (A_{tot}), da concentração plasmática Lactato L e proteína plasmática total (PPT) em ovelhas sadias antes do início (0 hora), na metade (2 horas), no término (4 horas), 6, 8, 10, 12 e 24 horas do início da infusão da solução contendo 100 mmol/L de ácido clorídrico, em volume de 10% do peso corporal.

Horas	AG (mmol/L)	A_{tot} (mmol/L)	Lactato L (mmol/L)	PPT (g/dL)
0	15,27 ^a ±1,64	20,10 ^{ab} ±1,56	2,92 ^a ±0,41	5,86 ^{ab} ±0,45
2	21,05 ^a ±3,14	17,56 ^d ±1,25	0,44 ^b ±0,33	5,12 ^d ±0,36
4	20,52 ^a ±4,57	18,11 ^{cd} ±1,58	0,26 ^b ±0,089	5,28 ^{cd} ±0,46
6	18,69 ^a ±8,03	18,52 ^{bcd} ±0,97	0,30 ^b ±0,071	5,4 ^{bcd} ±0,28
8	16,27 ^a ±6,40	19,21 ^{abc} ±0,84	0,48 ^b ±0,20	5,6 ^{abc} ±0,24
10	19,00 ^a ±4,84	19,62 ^{abc} ±1,15	0,62 ^b ±0,83	5,72 ^{abc} ±0,33
12	19,07 ^a ±3,02	19,62 ^{abc} ±1,15	0,50 ^b ±0,21	5,72 ^{abc} ±0,33
24	18,93 ^a ±1,62	20,31 ^a ±1,04	1,04 ^b ±1,15	5,92 ^a ±0,30

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

Tabela 4 – Valores de média e desvio padrão ($\bar{X} \pm s$) do pH urinário, excreção fracionada de Na^+ , K^+ e Cl^- em ovelhas sadias antes do início (0 hora), na metade (2 horas), no término (4 horas), 8, 12 e 24 horas do início da infusão da solução contendo 100 mmol/L de ácido clorídrico, em volume de 10% do peso corporal.

Horas	pH	EF Na^+ %	EF K^+ %	EF Cl^- %
0	8,01 ^a ±0,31	0,013 ^c ±0,03	67,48 ^a ±28,77	1,58 ^c ±0,59
2	4,96 ^b ±0,39	8,25 ^b ±5,32	147,43 ^a ±29,99	13,79 ^b ±6,34
4	5,12 ^b ±0,51	19,05 ^a ±2,98	109,66 ^a ±26,60	25,11 ^a ±3,73
8	5,16 ^b ±0,61	6,94 ^b ±3,16	110,49 ^a ±34,22	12,05 ^b ±4,28
12	4,9 ^b ±0,13	3,08 ^{bc} ±2,16	113,51 ^a ±48,11	7,54 ^{bc} ±4,46
24	5,74 ^b ±1,04	0,17 ^c ±0,23	74,06 ^a ±58,55	3,01 ^c ±2,47

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

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 sadias durante a administração intravenosa de solução salina contendo HCl (0, 2, 4 horas) e 6, 8, 10, 12 e 24 horas após o início da infusão.

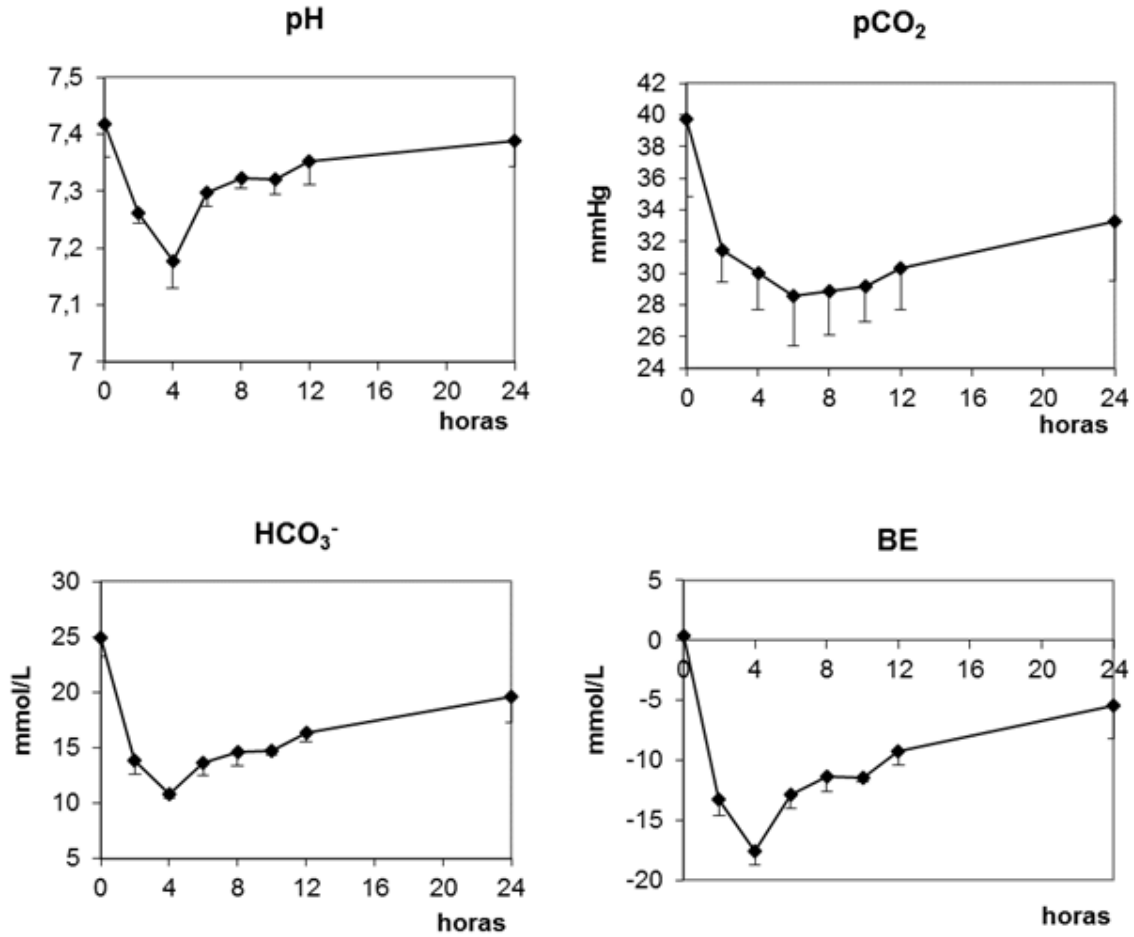


Figura 2 – Variação da concentração plasmática de sódio (Na^+), potássio (K^+), cloreto (Cl^-) e diferença de íons fortes (SID) no sangue venoso de ovelhas sadias durante a administração intravenosa de solução salina contendo HCl (0, 2, 4 horas) e 6, 8, 10, 12 e 24 horas após o início da infusão.

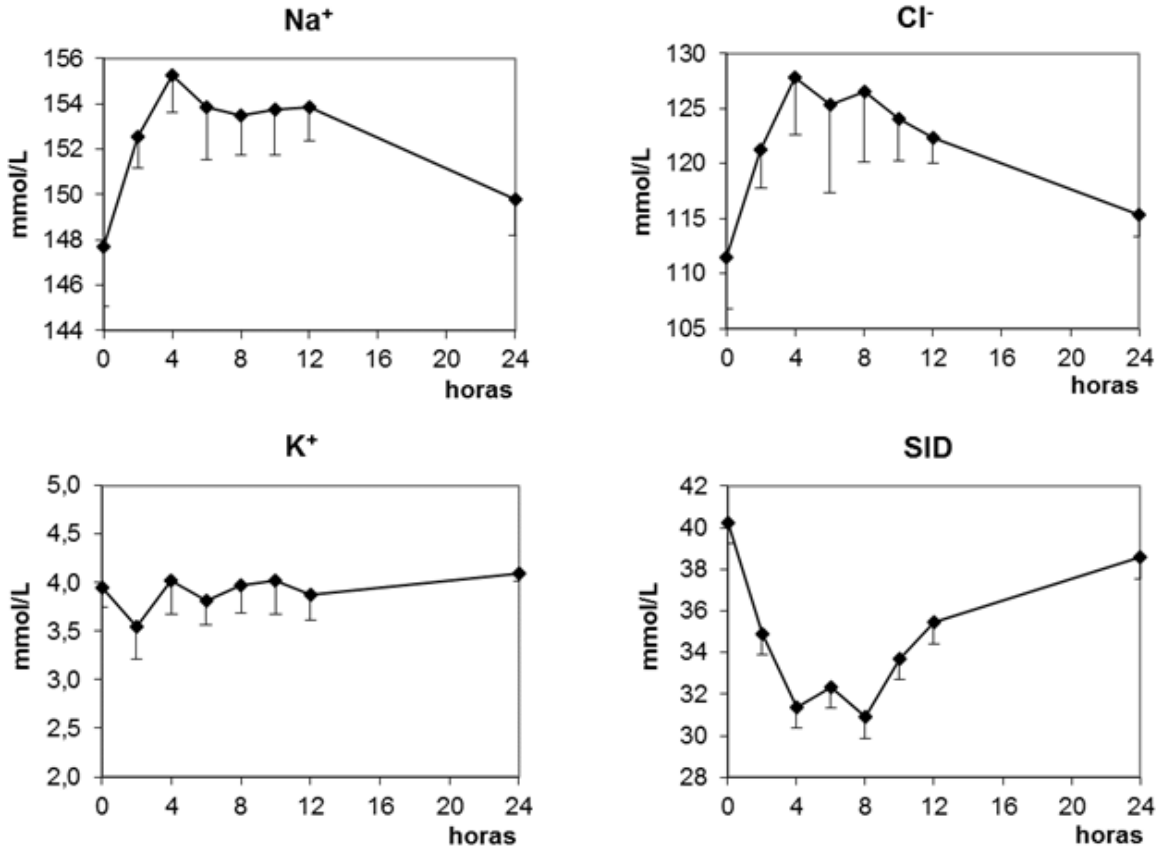
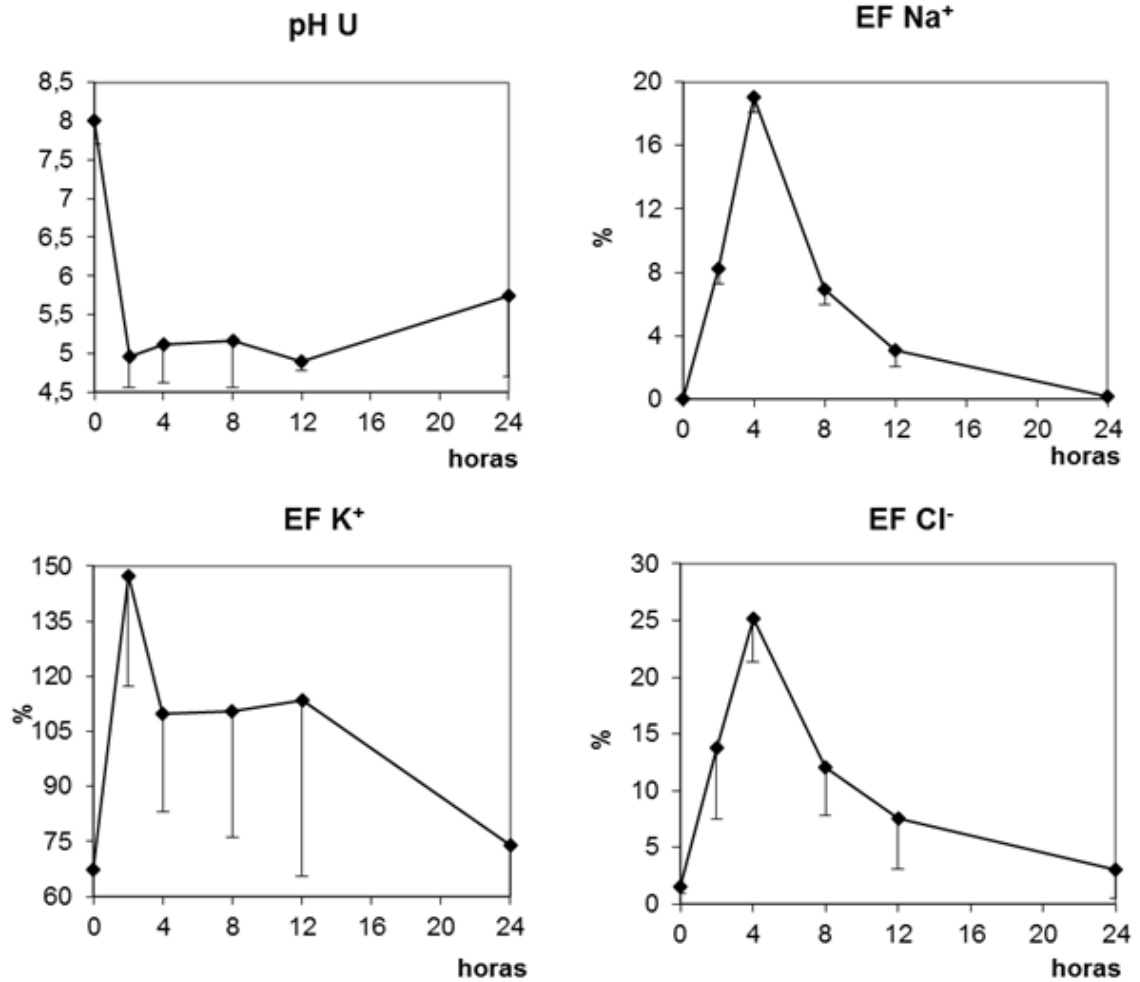


Figura 3 – Variação do pH urinário, excreção fracionada de sódio (EF Na⁺), de potássio (EF K⁺), de cloreto (EF Cl⁻) de ovelhas sadias antes do início (0 hora), na metade (2 horas), no término (4 horas), 8, 12 e 24 horas do início da infusão da solução salina contendo HCl.



4.2 ARTIGO 2 – USO DE SOLUÇÃO ELETROLÍTICA INTRAVENOSA COM CONCENTRAÇÃO ELEVADA DE LACTATO DE SÓDIO PARA O TRATAMENTO DA ACIDOSE HIPERCLORÊMICA EM EQUINOSⁿ

Use of intravenous electrolyte solution with high sodium lactate concentration for treatment of hyperchloremic acidosis in equine

Resumo

Razões para a realização do estudo: ausência de informação sobre o tratamento da acidose metabólica em equinos com uso de soluções contendo tampões metabolizáveis.

Objetivo: testar a segurança e a eficácia de uma solução eletrolítica contendo 84 mEq/L de lactato (L84) para a correção da acidose metabólica hiperclorêmica induzida.

Desenho experimental: delineamento *cross-over*.

Métodos: Foram utilizados 5 equinos, adultos, sadios. A solução de HCl (100 mmol/L) foi infundida por via intravenosa (100 mL/kg), durante 5 horas seguidas, para indução da acidose metabólica. O desequilíbrio foi induzido em cada equino duas vezes: a primeira vez sem tratamento (situação controle), e a segunda com tratamento (infusão intravenosa da solução L84, 100 mL/kg, durante 5 horas seguidas e iniciada 3 horas após o término da indução da acidose). Amostras de sangue venoso foram colhidas nos seguintes momentos: 0; 2,5; 5; 8; 10,5; 13; 24 e 48 horas; e as de urina às 0, 5, 8 e 13 horas. Foram determinados pH (sanguíneo e urinário), pCO₂, HCO₃⁻, BE, PPT, lactato L, Na⁺, K⁺, Cl⁻, SID, AG, A_{tot} e excreções fracionadas urinárias de Na⁺, K⁺ e Cl⁻. Efeitos do tempo e do tratamento foram testados por análise de variância de medidas repetidas bifatorial.

Resultados: O protocolo experimental foi capaz de induzir acidose hiperclorêmica grave (pH: 7,089±0,03 e BE: -20,6±1,0 mmol/L) com diminuição da SID. Quando não receberam tratamento, a correção do desequilíbrio ocorreu gradativamente e a acidose leve ainda estava presente 48 horas após. Quando tratados com a solução L84 a correção da acidose foi completa ao término da infusão (pH: 7,434±0,01 e BE: 3,52±1,95 mmol/L). Não houve efeitos colaterais durante e após a administração da solução L84.

Conclusão e relevância: a solução eletrolítica contendo concentração elevada de lactato de sódio (84 mEq/L) pode ser considerada uma alternativa eficaz e segura para a correção da acidose metabólica nos equinos.

Palavras chave: Cavalos. Equilíbrio ácido base. Tampões metabolizáveis. Terapêutica. Terapia com fluidos.

Summary

Reasons for performing study: lack of information about the treatment of metabolic acidosis in horses with use of solutions containing metabolizable buffers.

Objectives: to test the safety and effectiveness of an electrolyte solution containing 84 mEq / L lactate (L84) for the correction of hyperchloremic metabolic acidosis induced in horses.

ⁿ Artigo elaborado conforme normas do *Equine Veterinary Journal*

Study design: cross-over study.

Methods: 5 healthy adult horses used. The HCl solution (100 mmol/L) was infused intravenously (100 mL/kg) for 5 consecutive hours, in order to induce metabolic acidosis. The imbalance was induced on each horse twice: the first time without treatment (control situation), and the second with treatment (intravenous infusion of L84 solution, 100 mL/kg for 5 consecutive hours, starts 3 hours after the induction of acidosis). Venous blood samples were collected at the following moments: 0, 2,5, 5, 8, 10,5, 13, 24 and 48 hours, and the urine at 0, 5, 8 and 13 hours. Blood pH, pCO₂, HCO₃⁻, BE, TPP, L lactate, Na⁺, K⁺, Cl⁻, SID, AG, A_{tot}, urine Ph and fractional excretion of Na⁺, K⁺ e Cl⁻. Effects of time and treatment were tested by analysis of variance with repeated measures bifactorial.

Results: The experimental protocol was capable of inducing severe hyperchloremic acidosis (pH: 7,089 ± 0,03 and BE: -20,6 ± 1,0 mmol/L), with decreased SID. When untreated, the correction of the imbalance occurred gradually and mild acidosis was still present 48 hours. When treated with the L84 solution, correction of acidosis was complete at the end of infusion (pH: 7,434 ± 0,01 and BE: 3,52 ± 1,95 mmol/L). There were no side effects during or after administration of the L84 solution.

Conclusions: The electrolyte solution containing high concentration of lactate (84 mEq/ L) can be considered an effective and safe alternative for the correction of metabolic acidosis in horses.

Keywords: Horses. Acid base balance. Metabolizable buffers. Therapeutics. Fluid therapy.

Introdução

A acidose metabólica em equinos está frequentemente associada às diarreias, a processos obstrutivos, isquêmicos e inflamatórios intestinais, aos colapsos circulatórios devidos a endotoxemia, septicemia ou hipovolemia, à insuficiência renal e ao exercício físico extenuante [1,2]. A acidose hiperclorêmica, especificamente, ocorre como consequência da retenção de cloretos (Cl⁻) devido à disfunção tubular renal; da perda excessiva de sódio (Na⁺) em relação ao Cl⁻ causada por diarreia; e ainda, da administração intravenosa de soluções eletrolíticas que contenham relação entre as concentrações de Cl⁻ e de Na⁺ maior do que a do plasma [3].

O tratamento clássico da acidose metabólica consiste na infusão de solução de bicarbonato de sódio na concentração de 1,3%. Entretanto, se esta solução for administrada de maneira rápida ou excessiva poderá causar efeitos indesejados como alcalose iatrogênica, hipernatremia, hipopotassemia, acidose paradoxal do líquido cefalorraquidiano e hemorragia intracraniana [4]. A avaliação do grau de acidose metabólica sem o hemogasômetro é difícil, assim como o cálculo da quantidade adequada de bicarbonato a ser infundida, o que restringe o uso correto desta solução a clínicas e hospitais que possuem o aparelho de hemogasometria.

Como alternativa ao bicarbonato para a correção da acidose metabólica, o uso de soluções contendo tampões metabolizáveis como o acetato e o lactato vem sendo

estudado há alguns anos [5,6,7]. A solução de Ringer com lactato (SRL) é uma solução cristalóide poliiônica, balanceada geralmente indicada para a correção simultânea da desidratação e da acidose metabólica [1,8]. De fato, por causa da concentração reduzida de lactato, o potencial alcalinizante da SRL é baixo ou ausente, como comprovado em bezerros, ovelhas e equinos sadios [9]. A sua ineficácia em corrigir a acidose metabólica foi confirmada em garrotes [10] e em ovelhas [11] acometidos por acidose láctica ruminal induzida, e em bezerros que ingeriram ácido esteárico [12].

Buscando uma alternativa segura para o tratamento da acidose metabólica, Flaiban e colaboradores [13] e Lisbôa e colaboradores [14], desenvolveram uma solução eletrolítica com composição parecida com a da SRL, porém com o triplo da concentração de lactato de sódio (84 mEq/L) e com concentração de Cl⁻ reduzida. Essa solução comprovou-se eficiente para a correção da acidose metabólica moderada a grave, em ovelhas e em bezerros, e não causou efeitos colaterais. Em virtude da inexistência de informações na espécie equina, esse trabalho foi realizado com o objetivo de testar a segurança e a eficácia da solução eletrolítica contendo 84 mEq/L de lactato para a correção da acidose metabólica hiperclorêmica induzida em equinos.

Materiais e Métodos

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual de Londrina (CEUA/UEL), sob o número de processo 21809/2012, e conduzido respeitando-se as normas estabelecidas pela legislação brasileira vigente, relacionada ao uso científico de animais.

Foram utilizados cinco equinos sem raça definida, adultos, clinicamente sadios, machos (n= 3) e fêmeas (n=2) (não gestantes e não lactantes), com $377,2 \pm 44,34$ 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. Durante os procedimentos experimentais os equinos permaneceram em baias individuais forradas com cama de serragem e receberam feno e água à vontade.

Para a indução da acidose metabólica foi empregada a solução contendo 100 mmol/L de HCl e 152,5 mmol/L de NaCl, com 1,70 de pH e osmolaridade calculada de 505 mOsm/L (152,5 mmol/L de Na⁺ e 252,5 mmol/L de Cl⁻). A solução foi preparada

adicionando-se 8,3 mL de HCl 37%^o a 991,7 mL de uma solução comercial de NaCl 0,9%^p (solução salina isotônica).

Para a correção da acidose metabólica foi empregada uma solução eletrolítica L84 [14] contendo 130 mEq/L de sódio, 53 mEq/L de cloreto, 4 mEq/L de potássio, 3 mEq/L de cálcio e 84 mEq/L de lactato, com 7,03 de pH e osmolaridade calculada de 275 mOsm/L. A concentração de lactato L foi mensurada e correspondeu a 95% do lactato total presente na solução. A solução L84 foi preparada com água bidestilada esterilizada comercial^q, cloreto de sódio (NaCl)^r, cloreto de potássio (KCl)^r, cloreto de cálcio (CaCl₂)^r e lactato de sódio^f.

As soluções foram preparadas pouco antes do início da sua administração, adicionando-se os componentes nas quantidades ou volume apropriados e homogeneizando-se ao final. Durante o preparo das soluções foram tomados cuidados rigorosos de assepsia empregando-se recipientes, seringas e agulhas estéreis.

A solução para indução de acidose metabólica foi infundida, por via intravenosa, utilizando-se um sistema de infusão intravenosa de soluções eletrolíticas para grandes animais, composto por um recipiente com capacidade para 20 litros elevado a uma altura de 2,9 m [15], e um equipo em espiral conectado a um cateter 14G^s que foi fixado na veia jugular esquerda. O recipiente e sua tampa foram previamente esterilizados com peróxido de hidrogênio. O volume administrado foi equivalente a 10% do peso corporal e a velocidade foi mantida constante (20 mL/kg/h), perfazendo um total aproximado de 5 horas de administração contínua.

A indução da acidose metabólica (hiperclorêmica) foi realizada em cada um dos equinos duas vezes, com intervalo mínimo de 15 dias após a recuperação completa da primeira acidose induzida. A primeira vez serviu de situação controle e a correção ocorreu naturalmente, sem tratamento. Na segunda vez os equinos foram tratados com a solução alcalinizante L84. Para tanto, três horas após o término da infusão da solução contendo HCl para indução da acidose, teve início a administração da solução L84, utilizando-se os mesmos métodos já descritos para a infusão. O volume administrado foi equivalente a 10% do peso corporal e a velocidade mantida constante (20 mL/kg/h), perfazendo um total aproximado de 5 horas de administração contínua.

^o Ácido Clorídrico 37% PA- Cinética Reagentes e Soluções[®]

^p Fisiológico 0,9%- JP Indústria Farmacêutica[®] - Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil

^q Aqualav[®] - JP Indústria Farmacêutica[®]

^r Synth[®] - Labsynth

^s Catéter Intravenoso Angiocath- Becton, Dickinson and company – BD

Nas duas situações (controle e com tratamento), a veia jugular direita foi mantida cateterizada para colheitas das amostras de sangue venoso, desde o início da infusão e durante as 13 horas seguintes. O cateter permaneceu vedado com um adaptador *luer* de fechamento^t e as amostras foram colhidas através dele, com auxílio de seringa e agulha, nos seguintes momentos: 0 hora (início), 2,5 horas (metade), 5 horas (término da infusão da solução de HCl), 8 horas (início), 10,5 horas (metade), 13 horas (término da infusão da solução L84), 24 horas e 48 horas.

As amostras de urina foram obtidas preferencialmente por micção espontânea ou, quando essa não ocorreu, por meio de sondagem uretral, empregando sonda siliconizada flexível. As colheitas ocorreram nos seguintes momentos: 0 hora, 5 horas, 8 horas e 13 horas.

Exames físicos foram realizados a cada hora durante as 13 primeiras horas do período experimental, e compreenderam as aferições da temperatura retal, da frequência cardíaca, da frequência respiratória e do tempo de preenchimento capilar, as avaliações da coloração das mucosas, do estado de hidratação, dos movimentos intestinais (por meio da auscultação abdominal), das características das fezes, do padrão de atitudes, do apetite e do comportamento. Nos três dias seguintes à indução, exames físicos foram realizados duas vezes ao dia. Durante todo este período os animais foram observados quanto à ocorrência de alterações de comportamento ou qualquer outra manifestação.

As amostras de sangue para as determinações bioquímicas foram acondicionadas em frascos contendo o fluoreto de sódio^u. O plasma fluoretado foi obtido por centrifugação (1.100 g durante 10 minutos) imediatamente após a colheita. A determinação da concentração de proteínas plasmáticas totais (PPT) foi realizada com o plasma fresco. O plasma destinado à análise do lactato L e da creatinina foi conservado por congelamento (20°C negativos) até o momento do processamento, realizado em, no máximo, até seis meses após a colheita.

As amostras destinadas ao exame hemogasométrico foram colhidas em condição anaeróbia, empregando-se seringas plásticas de 3 mL heparinizadas. O processamento ocorreu imediatamente após a colheita.

Após a mensuração do pH, realizada com a amostra fresca logo após a colheita, a urina foi conservada por congelamento (20°C negativos) até o momento do processamento, ocorrido em, no máximo, até seis meses após a colheita.

^t Plug Adaptador PRN lock BD Q-Syte- Becton, Dickinson and company® – BD

^u Fluoreto + K₃EDTA- Labor Import®

As determinações sanguíneas de pH, pressão parcial de dióxido de carbono ($p\text{CO}_2$), bicarbonato (HCO_3^-), excesso de bases (BE), sódio (Na^+), potássio (K^+) e cloretos (Cl^-) foram realizadas em analisador de gases sanguíneos^v. A concentração das PPT foi mensurada por refratometria^w. Para a mensuração da concentração plasmática do lactato L foi utilizado o método enzimático colorimétrico, empregando reagente comercial específico^x. A creatinina plasmática e urinária foi determinada por meio do método cinético com leitura espectrofotométrica^y. O pH urinário foi mensurado com potenciômetro eletrônico^z e as concentrações urinárias de Na^+ , de K^+ e de Cl^- foram mensuradas por meio de eletrodos íon seletivos^{aa}.

As seguintes variáveis foram calculadas usando as fórmulas correspondentes:

Hiato aniônico - *Anion Gap* (AG) [7]

$$\text{AG} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$$

Diferença de íons fortes – *Strong Ion Difference* (SID) [16]

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

Concentração total de ácidos fracos não voláteis – A_{tot} [16]

$$A_{\text{tot}} = \text{PTP} (\text{g/dL}) \times 2,2$$

Excreção fracionada de eletrólitos e de lactato [7]

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

Onde a é a substância excretada.

Utilizou-se o delineamento experimental *cross-over*, no qual todos os equinos foram submetidos aos dois tipos de procedimento: sem correção da acidose (recuperação espontânea) e com correção da acidose (infusão da solução alcalinizante). A análise de variância de medidas repetidas bifatorial foi empregada para testar o efeito do tempo após a indução, o efeito do tratamento e a interação entre esses dois fatores, sobre os equilíbrios eletrolítico e ácido base dos equinos. Quando a estatística F resultou significativa, o teste de Tukey^{bb} foi empregado para a comparação entre as médias, admitindo-se uma probabilidade de erro de 5%.

^v Hemogasômetro Omni C - Roche®

^w Refratômetro portátil Attago®

^x Lactic Acid - Dimension Clinical Chemistry System, Dade Behring; Siemens®

^y Creatinine - Dimension Clinical Chemistry System, Dade Behring; Siemens®

^z pHmeter Tec-2, Tecnal®

^{aa} Quik Lyte Na^+ , K^+ , Cl^- - Dimension Clinical Chemistry System, Dade Behring; Siemens®

^{bb} SigmaStat for Windows 3.1

Resultados e Discussão

O protocolo de indução experimental de acidose metabólica por meio da infusão intravenosa de HCl (100 mmol/L) administrada em volume equivalente a 10% do peso corporal em 5 horas de infusão contínua, comprovou-se eficiente para indução de acidose metabólica hiperclorêmica grave ao término da infusão. Houve diminuição gradativa do pH sanguíneo ($p < 0,001$) da concentração do HCO_3^- ($p < 0,001$), e do BE ($p < 0,001$) durante a infusão, e os menores valores foram observados ao término da mesma, indicando a presença de acidose metabólica grave. A diminuição da pCO_2 ($p < 0,001$) como resposta compensatória, foi observada a partir da metade da infusão (Tabela 1 e Fig 1).

A indução da acidose hiperclorêmica por meio da administração intravenosa de HCl foi estudada em pôneis [17] e em bezerros neonatos [18,19,20]. A intensidade da acidose iatrogênica provocada nos bezerros também foi grave, apesar de algumas diferenças relacionadas ao volume, à concentração de HCl e à velocidade de infusão utilizada por esses autores quando comparados aos do presente estudo. Em pôneis, por outro lado, a intensidade do desequilíbrio foi leve porque o volume de solução infundido foi quatro vezes menor do que o utilizado neste trabalho.

Para explicar o efeito da solução de HCl sobre o equilíbrio ácido base, a abordagem não tradicional, proposta por Stewart [21], deverá ser considerada. Nesta abordagem a SID é o componente metabólico do equilíbrio ácido base, e sua alteração pode causar redução ou aumento do pH sanguíneo e do HCO_3^- plasmático [22]. O desequilíbrio eletrolítico causado pela solução de HCl caracterizou-se pela hiperclorêmia ($p < 0,001$) com consequente diminuição da SID plasmática ($p < 0,001$), o que provocou acidose por íons fortes ou acidose hiperclorêmica com agravamento da intensidade até o término da infusão (Tabela 2 e Fig 2). Nesse momento (5 horas) os equinos também apresentaram hiperpotassemia ($p < 0,001$) (Tabela 2). A troca de íons K^+ do meio intracelular por íons H^+ presentes no meio extracelular é um mecanismo de tamponamento que se instala nos casos graves de acidose metabólica e pode resultar em hiperpotassemia [22]. Esse desequilíbrio já foi relatado em cães com acidose hiperclorêmica [23]. Entretanto, não foi observado em bezerros [19] e em ovelhas (ROMÃO et al., 2013, dados não publicados) com acidose hiperclorêmica grave induzida por HCl.

A acidificação da urina ($p < 0,001$) pode ser observada já ao término da infusão de HCl, e persistiu por, pelo menos, 13 horas (Tabela 4 e Fig 4). O principal mecanismo de correção da acidose metabólica hiperclorêmica ocorre nos rins por meio da

eliminação urinária dos íons H^+ que se combinam com a amônia (NH_3) e são excretados na forma de íons amônio (NH_4^+). A eliminação de H^+ é obrigatoriamente acompanhada pela conservação de HCO_3^- e otimiza a excreção do excesso de Cl^- , pois este ânion é eliminado na forma de NH_4Cl [24]. Isso condiz com a elevação observada para a EF de Cl^- ($p < 0,001$), mecanismo responsável pela correção da hiperclorêmia. A EF de Na^+ ($p < 0,001$) e a de K^+ ($p < 0,05$) também se elevaram, provavelmente, por causa do excesso administrado com a solução no caso do primeiro cátion, e para o controle da hiperpotassemia no caso do segundo.

O excesso de líquido administrado foi prontamente eliminado pelos rins, pois, embora o volume de urina produzido não tenha sido mensurado, as micções tornaram-se mais frequentes. Houve aumento da motilidade intestinal e eliminação de fezes com consistência pastosa em todos os animais estudados, a partir da metade do volume total administrado (2,5 horas). As fezes readquiriram característica de consistência normal após 8 horas. De forma semelhante ao que se observou em bezerros [18,19,20], a acidose hiperclorêmica induzida, apesar de intensa, não foi acompanhada por efeitos colaterais ou por alterações significativas do comportamento. Sonolência moderada e transitória foi observada em todos os animais estudados, a partir da metade da infusão de HCl (2,5 horas) até o seu término (5 horas). Após o final da infusão os equinos mantiveram-se alertas e com apetite, manifestando comportamento e atitudes normais para a espécie.

Mesmo sem tratamento, os animais experimentaram recuperação lenta e gradativa dos desequilíbrios eletrolítico e ácido base induzidos, e 48 horas após o início da indução da acidose o desequilíbrio ainda persistia (Tabelas 1 e 2; Fig 1 e 2), porém, de intensidade moderada. Os equinos do presente estudo foram submetidos duas vezes à indução da acidose hiperclorêmica e os resultados alcançados foram muito semelhantes até a oitava hora ($p > 0,05$), em ambas as vezes (Tabelas 1 a 4; Fig 1 a 4), o que comprova a uniformidade e a segurança deste modelo experimental.

Quando os equinos foram tratados, a solução L84 administrada foi capaz de promover a correção da acidose metabólica hiperclorêmica já a partir da metade do volume infundido (10,5 horas). A L84 corrigiu a acidemia ($p < 0,05$), aumentou a concentração de HCO_3^- ($p < 0,01$) e o BE ($p < 0,01$) ao término da infusão, suficientes para a correção da acidose moderada presente antes do início do tratamento (Tabela 1 e Fig 1). A hipocapnia compensatória desapareceu ($p < 0,05$) a partir do final da infusão.

A eficácia da solução L84 foi verificada anteriormente em ovelhas acometidas por acidose láctica ruminal aguda induzida [13] e em bezerros diarreicos [14]. A correção da desidratação e da acidose metabólica de grau moderado foi bem sucedida em

ambos os casos, independente do mecanismo determinante do desequilíbrio ácido base presente, isto é, acidose láctica ou acidose hiperclorêmica, respectivamente. Em ambos os estudos, a solução L84 foi comparada com outra solução contendo a mesma concentração de bicarbonato de sódio (84 mEq/L), e provou-se que os efeitos alcalinizantes foram equivalentes.

Durante a infusão da solução L84, a concentração de Na^+ tendeu a se elevar, houve diminuição da concentração de K^+ ($p < 0,05$) e, a partir da metade da infusão, a hipercloremia foi corrigida ($p < 0,01$) (Tabela 2 e Fig 2). Comparada aos equinos quando não tratados, a solução L84 provocou diminuição da potassemia, que pode ser explicada pelo retorno do K^+ para o meio intracelular como resultado da correção da acidose ao longo da infusão [22]. A reversão da hipercloremia se deve ao fato de os íons Cl^- estarem presentes em pequena concentração na solução administrada (apenas 53 mEq/L).

A variação dos eletrólitos produzida pela solução L84 provocou mudanças na SID plasmática (Tabela 2). Comparada com os equinos quando não receberam tratamento, a solução causou elevação da SID plasmática já na metade da infusão ($p < 0,05$). Com base na teoria dos íons fortes, esse é o evento primário responsável pelas elevações do pH sanguíneo e do HCO_3^- , ou seja, por seu efeito alcalinizante [22]. A L84 possui determinadas características que a distinguem de outras soluções eletrolíticas disponíveis comercialmente. Possui concentrações de Na^+ e de K^+ parecidas com as do plasma e concentração de Cl^- muito inferior. A SID efetiva deve corresponder à concentração de lactato em sua composição, sendo, portanto, 84 mmol/L, e praticamente o dobro da SID plasmática esperada para os equinos sadios (40 mmol/L) [16]. Uma vez administrada, o lactato é metabolizado, e os principais impactos exercidos sobre a composição eletrolítica do plasma são, exatamente, a redução do Cl^- e a elevação da SID, o que explica o seu efeito alcalinizante.

Outro fator que contribui para seu alto poder alcalinizante é que esta solução possui, em sua composição, quase que unicamente isômeros L do lactato, demonstrando que não se trata de uma mistura racêmica de lactato. Nos mamíferos, ao contrário do que acontece com o lactato L, o metabolismo do lactato D é muito lento porque a enzima D lactatodesidrogenase não possui atividade expressiva [25]. Portanto, as soluções que contêm mistura racêmica do lactato possuem, teoricamente, a metade do potencial alcalinizante esperado [1,26].

A concentração plasmática do lactato L aumentou durante a infusão da L84 ($p < 0,001$) (Tabela 3 e Fig 3), devido a sua concentração elevada na solução. O lactato é um precursor de bases que, quando metabolizado, produz efeito alcalinizante. A metabolização

ocorre principalmente no fígado, por meio das vias gliconeogênica ($2\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COO}^- \leftrightarrow 2\text{CH}_3\text{COCOOH} + 2\text{H}^+ + 6\text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$) e oxidativa ($2\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COO}^- + 2\text{H}^+ + 6\text{O}_2 \rightarrow 6\text{CO}_2 + 6\text{H}_2\text{O}$), nas quais existe remoção de íons hidrogênio (H^+) do meio aquoso [27]; ou pela transformação direta em íon bicarbonato ($\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COO}^- + 3\text{O}_2 \Rightarrow 2\text{CO}_2 + 2\text{H}_2\text{O} + \text{HCO}_3^-$) [26]. Todas essas vias de metabolização causam, direta ou indiretamente, a elevação do pH sanguíneo. Esse efeito foi imediato nos animais quando tratados, pois na metade da infusão a correção da acidose metabólica já estava em andamento, comprovando que a metabolização do lactato L é muito rápida também nos equinos. Nos animais estudados, a lactatemia já havia retornado aos valores basais ($0,68 \pm 0,34$ mmol/L) 60 minutos após o término da infusão da L84 (hora 14).

Quando tratados, os equinos receberam, em momentos diferentes, volume de fluido correspondente a 20% do peso corporal (10% relacionados à administração da solução de HCl e 10% relacionados à da solução L84). Isso provocou o segundo evento de hemodiluição, caracterizada por diminuição dos valores da PPT e da A_{tot} , os quais permaneceram baixos ($p < 0,05$) por até 24 horas em comparação a quando os animais não receberam tratamento (Tabela 3 e Fig 3). O excesso de fluido administrado não provocou sobrecarga ou distúrbios circulatórios aparentes nos equinos estudados, e foi eliminado pelos rins, como evidenciado pelas micções frequentes, e pelo intestino, o que causou aumento da motilidade intestinal e eliminação de fezes pastosas por, pelo menos, 3 horas após o final da infusão. Assim como comprovado nos equinos estudados, nenhum efeito colateral foi provocado pela L84 nos estudos anteriores em bezerros e nas ovelhas, o que atesta a sua segurança.

A acidúria observada imediatamente antes do início da infusão da L84 (hora 8) (Tabela 4 e Fig 4) foi corrigida ao término da mesma ($p < 0,001$). A solução causou elevação do pH urinário para valores superiores aos observados na hora 0, provavelmente devido à necessidade de eliminação urinária de pequena quantidade de HCO_3^- para evitar o desenvolvimento de alcalose iatrogênica. Por causa do tratamento houve aumento da EF de Na^+ ao término da infusão da L84 devido à concentração deste eletrólito na solução, o que provocou nova sobrecarga do cátion no organismo.

Os resultados obtidos reforçam, de maneira geral, evidências anteriores de que soluções contendo concentrações elevadas de lactato de sódio (150 mEq/L de lactato L) produzem efeito alcalinizante intenso em bovinos sadios [6,28] ou acidóticos [29]. Nesses estudos o efeito alcalinizante da solução de lactato de sódio foi comparado ao da solução de

bicarbonato de sódio com concentração equivalente e não houve diferença entre ambos, o que comprova que a metabolização do lactato L é muito rápida.

A solução L84 foi idealizada tomando-se como base a SRL. Triplicou-se a concentração de lactato e reduziu-se a de Cl^- , com conseqüente elevação da sua SID efetiva. Mantiveram-se, dessa forma, algumas das propriedades terapêuticas da SRL, tais como a reposição de Na^+ , de K^+ e de cálcio, simultaneamente à reposição de água. Entretanto, distintamente da SRL que é segura para a terapia de manutenção e pode ser administrada em grandes volumes, a L84 não é uma solução eletrolítica balanceada e deve ser empregada para a terapia de reposição com finalidade específica. É indicada para a correção dos estados de acidose metabólica acompanhados por desidratação e por desequilíbrios eletrolíticos e, nesse particular, é mais interessante do que a solução de bicarbonato de sódio, porque veicula número maior de eletrólitos. É segura, porém é provável que provoque alcalose metabólica e hipocloremia iatrogênicas se for administrada em volumes maiores.

A julgar pelo incremento observado na reserva alcalina dos equinos (aumento médio de 17 mmol/L no BE), e pelas experiências prévias em ovelhas e em bezerros, deve-se admitir que a sua administração em volume correspondente a 10% do peso corporal é adequada para a correção de grau moderado a grave de acidose metabólica em equinos.

Referências

1. Radostits O.M., Gay C.C., Hinchcliff K.W. and Constable P.D. (2007) Disturbances of free water, electrolytes and acid-base balance. In: *Veterinary Medicine: A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs, and goats*. 10rd edn, Ed: O.M. Radostits, C.C. Gay, K.W. Hinchcliff, P. D. Constable, Saunders Elsevier, London. pp 73-102.
2. Navarro, M., Monreal, L., Segura, D., Armengou, L. and Añor, S. (2005) A Comparison of Traditional and Quantitative Analysis of Acid-Base and Electrolyte Imbalances in Horses with Gastrointestinal Disorders. *J. Vet. Intern. Med.* **19**, 871-877.
3. De Moraes, H.A. and Constable, P.D. (2006) Strong Ion Approach to acid-base disorders. In: *Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice*, 3rd edn., Ed: S.P. DiBartola, Saunders Elsevier, Saint Louis. pp 310-321.
4. Hartsfield, S.M., Thurmon, J. and Benson, G. (1981) Sodium bicarbonate and bicarbonate precursors for treatment of metabolic acidosis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **179**, 914-916.
5. Kasari, T.R., Naylor, J.M. (1985) Clinical evaluation of sodium bicarbonate, sodium L-lactate, and sodium acetate for the treatment of acidosis in diarrheic calves. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **187**, 392-397.

6. Naylor, J.M., Forsyth, G.W. (1986) The alkalinizing effects of metabolizable bases in healthy calf. *Can. J. Vet. Res.* **50**, 509-516.
7. Buchanan, B.R., Sommardahl, C.S., Rohbach, B.W. and Andrews, F.M. (2005) Effect of a 24-hour infusion of an isotonic electrolyte replacement fluid on the renal clearance of electrolytes in healthy neonatal foals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **227**, 1123-1129.
8. Corley, K.T.T. (2009) Fluid therapy for horses with gastrointestinal diseases. In: *Large Animal Internal Medicine*, 4nd edn., Ed: B.P. Smith, Mosby Elsevier, Saint Louis. pp. 767-779.
9. Cosenza, M., Pereira, P.F.V., Fernandes, L.I., Dearo, A.C.O., Flaiban, K.K.M.C. and Lisbôa, J.A.N. (2013) Efeito da solução de Ringer com lactato sobre os equilíbrios hidroeletrólíticos e ácido base de equinos, ovelhas e bezerros sadios. *Cienc. Rural* **43**, 2247-2253.
10. Mendes Netto, D., Ortolani, E.L. (2000) Evaluation of sodium bicarbonate or lactated Ringer's solution for the treatment of rumen lactic acidosis in steers. *Vet. Not.* **6**, 31-39.
11. Cosenza, M. (2013) *Efeito da solução de ringer com lactato em equinos, ovelhas e bezerros sadios e capacidade alcalinizante em ovelhas acidóticas*. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina.
12. Nakagawa, M., Suzuki, K., Takahashi, F., Kamikatano, K., Koiwa, M. and Taguchi, K. (2009) Comparison of the alkalizing effects of bicarbonate precursors in calves with experimentally induced metabolic acidosis. *J. Vet. Med. Sci.* **71**, 807-809.
13. Flaiban, K.K.M.C., Fernandes, L.I., Penzeti, E.M., Balarin, M.R.S., and Lisbôa, J.A.N. (2010) Sodium lactate concentrated solution can correct metabolic acidosis due to induced acute rumen lactic acidosis. *Proceeding World Buiatrics Congress* **26**, 374.
14. Lisbôa, J.A.N., Junqueira, J.R.C., Flaiban, K.K.M.C., Voltarelli, D.C. and Cosenza, M. (2012) Intravenous electrolyte solution with high concentration of sodium lactate can correct hyperchloremic acidosis in diarrheic calves. *Abstract Book World Buiatrics Congress* **27**, 166.
15. Nascimento, A.V.Z., Carvalho, A.Q. and Dearo, A.C.O. (2009) Fluxo de escoamento de um sistema de infusão intravenosa de soluções eletrolíticas para grandes animais. *Semina: Ci. Agrárias* **30**, 915-920.
16. Constable, P.D. (1997) A simplified strong ion model for acid-base equilibria: application to horse plasma. *J. Appl. Physiol.* **83**, 297-311.
17. Gossett, K.A., French, D.D., Gleghorn, B. and Church, G.E. (1990) Effect of acute acidemia on blood biochemical variables in healthy ponies. *Am. J. Vet. Res.* **51**, 1375-1379.
18. Abeysekara, S., Naylor, J.M., Wassef, A.W.A., Isak, U. and Zello, G.A. (2007) D-Lactic acid-induced neurotoxicity in a calf model. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metabol.* **293**, 558-565.

19. Gentile, A., Lorenz, I., Sconza, S. and Klee, W. (2008) Experimentally Induced Systemic Hyperchloremic Acidosis in Calves. *J. Vet. Intern. Med.* **22**, 190-195.
20. Schwedhelm, L., Kirchner, D., Klaus, B. and Bachmann, L. (2013) Experimentally induced hyperchloremic and DL-lactic acidosis in calves: An attempt to study the effects of oral rehydration on acid-base status. *J. Dairy Sci.* **96**, 2464-2475.
21. Stewart, P.A. (1983) Modern quantitative acid-base chemistry. *Can. J. Physiol. Pharm.* **61**, 1444-1461.
22. De Morais, H.A., Bach, J.F. and DiBartola, S.P. (2008) Metabolic Acid-Base Disorders in the Critical Care Unit. *Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract.* **38**, 559-574.
23. Swan, R.C., Pitts, R.F. and Madisso, H. (1955) Neutralization of infused acid by nephrectomized dogs. *J. Clin. Invest.* **34**, 205-212.
24. DiBartola, S.P. (2006) Introduction to acid-base disorders. In: *Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice*, 3rd edn., Ed: S.P. DiBartola, Saunders Elsevier, Saint Louis. pp 229-251.
25. Ewaschuk, J.B., Naylor, J.M, Palmer, R., Whiting, S.J. and Zello, G.A. (2004) D Lactate production and excretion in diarrheic calves. *J. Vet. Intern. Med.* **18**, 744-747.
26. Constable, P.D. (2003) Fluid and electrolyte therapy in ruminants. *Vet. Clin. North. Am. Food Anim. Pract.* **19**, 557-597.
27. Kasari, T.R. (1999) Metabolic acidosis in calves. *Vet. Clin. North. Am. Food Anim. Pract.* **15**, 473-486.
28. Leal, M.L.R., Mori, C.S. and Ortolani, E.L. (2007) Estudo da capacidade alcalinizante de tampões metabolizáveis em bovinos sadios. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* **59**, 965-970.
29. Leal, M.L.R., Maruta, C.A. and Ortolani, E.L. (2007) Uso de bicarbonato e lactato-L para correção da acidose metabólica sistêmica em bovinos com acidose láctica ruminal aguda. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* **59**, 971-976.

Tabela 1 – Valores de média e desvio padrão ($\bar{X} \pm s$) do pH, da pCO_2 , do HCO_3^- e do BE no sangue venoso dos equinos com acidose metabólica hiperclorêmica induzida, não submetidos ao tratamento (C) e submetidos ao tratamento com a solução eletrolítica contendo 84 mEq/L de lactato (L84), antes do início (0 hora), na metade (2,5 horas) e ao término da infusão da solução de ácido clorídrico (5 horas), e 8 horas (início), 10,5 horas (metade), 13 horas (final da infusão da solução L84), 24 horas e 48 horas após.

	0h	2,5h	5h	8h	10,5h	13h	24h	48h
pH								
C	7,413 ^{Aa} ±0,01	7,235 ^{Ad} ±0,05	7,126 ^{Ae} ±0,05	7,264 ^{Abcd} ±0,04	7,268 ^{Bcd} ±0,02	7,287 ^{Bbc} ±0,02	7,278 ^{Bbcd} ±0,03	7,303 ^{Bb} ±0,04
L84	7,425 ^{Aa} ±0,01	7,192 ^{Ac} ±0,03	7,089 ^{Ad} ±0,03	7,229 ^{Ac} ±0,02	7,380 ^{Ab} ±0,01	7,434 ^{Aa} ±0,01	7,413 ^{Aab} ±0,02	7,419 ^{Aab} ±0,01
pCO₂ (mmHg)								
C	42,66 ^{Aa} ±5,30	37,34 ^{Abc} ±5,73	32,52 ^{Ac} ±7,22	32,46 ^{Ac} ±5,19	33,74 ^{Bc} ±4,78	33,54 ^{Bc} ±3,43	35,46 ^{Bbc} ±3,91	38,32 ^{Bab} ±3,58
L84	42,44 ^{Aa} ±2,61	35,98 ^{Abc} ±4,98	31,24 ^{Ac} ±3,39	34,60 ^{Abc} ±3,75	37,40 ^{Ab} ±2,28	42,38 ^{Aa} ±2,60	43,84 ^{Aa} ±3,67	44,24 ^{Aa} ±8,99
HCO₃⁻ (mmol/L)								
C	26,62 ^{Aa} ±3,41	15,68 ^{Ac} ±3,89	10,66 ^{Ad} ±3,01	14,44 ^{Ac} ±2,69	14,84 ^{Bc} ±2,81	15,72 ^{Bc} ±2,15	16,24 ^{Bc} ±2,16	18,75 ^{Bb} ±3,24
L84	27,20 ^{Ab} ±1,70	13,44 ^{Ad} ±1,48	9,22 ^{Ae} ±0,88	14,12 ^{Ad} ±1,25	21,62 ^{Ac} ±1,24	27,76 ^{Aab} ±1,88	27,38 ^{Aab} ±1,98	29,74 ^{Aa} ±1,84
BE (mmol/L)								
C	2,02 ^{Aa} ±3,48	-11,82 ^{Ac} ±4,59	-18,58 ^{Ad} ±3,72	-12,54 ^{Ac} ±3,10	-12,28 ^{Bc} ±3,18	-10,92 ^{Bc} ±2,44	-10,56 ^{Bc} ±2,50	-7,65 ^{Bb} ±3,86
L84	2,78 ^{Aa} ±1,68	-14,72 ^{Ac} ±1,47	-20,62 ^{Ad} ±1,02	-13,46 ^{Ac} ±1,30	-3,48 ^{Ab} ±1,29	3,52 ^{Aa} ±1,95	2,80 ^{Aa} ±2,00	5,26 ^{Aa} ±1,77

Médias seguidas de mesma letra não diferem entre si ($p < 0,05$). Letras minúsculas representam diferenças entre as linhas (momentos) e letras maiúsculas, entre as colunas (equinos não tratados versus tratados com L84).

Tabela 2 – Valores de média e desvio padrão ($\bar{X} \pm s$) do sódio, do potássio, do cloreto e da diferença de íons fortes (SID) no plasma dos equinos com acidose metabólica hiperclorêmica induzida, não submetidos ao tratamento (C) e submetidos ao tratamento com a solução eletrolítica contendo 84 mEq/L de lactato (L84), antes do início (0 hora), na metade (2,5 horas) e ao término da infusão da solução de ácido clorídrico (5 horas), e 8 horas (início), 10,5 horas (metade), 13 horas (final da infusão da solução L84), 24 horas e 48 horas após.

	0h	2,5h	5h	8h	10,5h	13h	24h	48h
Na⁺ (mmol/L)								
C	143,94 ^{Ab} ±1,52	147,86 ^{Aa} ±1,59	147,72 ^{Aa} ±3,94	146,72 ^{Aab} ±1,28	146,42 ^{Aab} ±1,09	146,02 ^{Aab} ±2,19	144,62 ^{Aab} ±1,60	144,50 ^{Aab} ±1,75
L84	140,36 ^{Bbc} ±2,61	145,28 ^{Ba} ±1,37	143,06 ^{Bab} ±2,51	139,98 ^{Bbc} ±2,70	141,98 ^{Bb} ±1,66	142,34 ^{Bab} ±2,2	141,30 ^{Bbc} ±2,58	138,20 ^{Bc} ±1,93
K⁺ (mmol/L)								
C	4,44 ^{Ab} ±0,17	4,62 ^{Aab} ±0,37	5,34 ^{Aa} ±0,87	4,36 ^{Abc} ±0,70	4,44 ^{Ab} ±0,30	4,40 ^{Ab} ±0,22	4,13 ^{Abc} ±0,50	3,61 ^{Ac} ±0,29
L84	3,95 ^{Abc} ±0,07	4,16 ^{Abc} ±0,33	5,47 ^{Aa} ±0,60	4,53 ^{Ab} ±0,47	3,40 ^{Bcd} ±0,18	3,02 ^{Bd} ±0,27	3,67 ^{Ac} ±0,31	3,72 ^{Ac} ±0,25
Cl⁻ (mmol/L)								
C	108,88 ^{Ae} ±5,25	118,26 ^{Aab} ±1,52	122,18 ^{Aa} ±3,38	119,14 ^{Aab} ±3,42	117,02 ^{Aabc} ±1,77	116,02 ^{Abcd} ±4,65	112,56 ^{Acde} ±2,34	111,93 ^{Ade} ±3,22
L84	103,62 ^{Bcd} ±3,10	117,18 ^{Aab} ±2,60	118,74 ^{Aa} ±1,86	112,30 ^{Bb} ±1,36	106,20 ^{Bc} ±1,61	102,50 ^{Bcd} ±2,18	102,64 ^{Bcd} ±1,42	99,92 ^{Bd} ±2,81
SID (mmol/L)								
C	39,50 ^{Aa} ±4,35	33,53 ^{Abcd} ±1,72	30,88 ^{Ad} ±2,90	31,94 ^{Ac} ±4,11	33,84 ^{Bbcd} ±2,18	33,93 ^{Bbcd} ±2,89	36,19 ^{Babc} ±1,67	36,18 ^{Bab} ±1,97
L84	40,69 ^{Ab} ±2,85	32,26 ^{Ac} ±1,77	29,79 ^{Ac} ±1,65	32,21 ^{Ac} ±3,69	39,18 ^{Aab} ±0,85	42,86 ^{Aa} ±0,84	42,37 ^{Aab} ±1,85	42,00 ^{Aab} ±2,84

Médias seguidas de mesma letra não diferem entre si ($p < 0,05$). Letras minúsculas representam diferenças entre as linhas (momentos) e letras maiúsculas, entre as colunas (equinos não tratados versus tratados com L84).

Tabela 3 – Valores de média e desvio padrão ($\bar{X} \pm s$) da proteína plasmática total (PPT), da concentração total de ácidos fracos não voláteis (Atot), do *anion gap* (AG) e do lactato L plasmático dos equinos com acidose metabólica hiperclorêmica induzida, não submetidos ao tratamento (C) e submetidos ao tratamento com a solução eletrolítica contendo 84 mEq/L de lactato (L84), antes do início (0 hora), na metade (2,5 horas) e ao término da infusão da solução de ácido clorídrico (5 horas), e 8 horas (início), 10,5 horas (metade), 13 horas (final da infusão da solução L84), 24 horas e 48 horas após.

	0h	2,5h	5h	8h	10,5h	13h	24h	48h
PPT (g/dL)								
C	6,92 ^{Aa} ±0,23	6,08 ^{Ab} ±0,30	6,08 ^{Ab} ±0,27	6,92 ^{Aa} ±0,36	6,92 ^{Aa} ±0,27	7,08 ^{Aa} ±0,36	7,24 ^{Aa} ±0,22	7,13 ^{Aa} ±0,28
L84	6,88 ^{Aa} ±0,44	5,72 ^{Ab} ±0,54	5,80 ^{Ab} ±0,35	6,76 ^{Aa} ±0,65	5,96 ^{Bb} ±0,38	6,00 ^{Bb} ±0,35	6,64 ^{Ba} ±0,71	6,96 ^{Aa} ±0,43
A_{tot} (mmol/L)								
C	15,50 ^{Aa} ±0,51	13,62 ^{Ab} ±0,68	13,62 ^{Ab} ±0,60	15,50 ^{Aa} ±0,81	15,50 ^{Aa} ±0,60	15,86 ^{Aa} ±0,81	16,22 ^{Aa} ±0,49	15,96 ^{Aa} ±0,62
L84	15,41 ^{Aa} ±0,98	12,81 ^{Ab} ±1,21	12,99 ^{Ab} ±0,78	15,14 ^{Aa} ±1,47	13,35 ^{Bb} ±0,86	13,44 ^{Bb} ±0,78	14,87 ^{Ba} ±1,60	15,59 ^{Aa} ±0,97
AG (mmol/L)								
C	12,88 ^{Ab} ±3,96	18,54 ^{Aa} ±2,25	20,22 ^{Aa} ±3,32	17,50 ^{Aa} ±3,48	19,00 ^{Aa} ±3,87	18,68 ^{Aa} ±3,85	19,95 ^{Aa} ±2,57	17,43 ^{Aa} ±2,43
L84	13,49 ^{Ac} ±2,14	18,82 ^{Aab} ±1,37	20,57 ^{Aa} ±1,65	18,09 ^{Aab} ±4,41	17,56 ^{Aab} ±0,90	15,10 ^{Abc} ±1,67	14,95 ^{Bbc} ±0,73	12,26 ^{Bc} ±1,43
Lactato L (mmol/L)								
C	0,48 ^{Aa} ±0,13	0,26 ^{Aa} ±0,18	0,14 ^{Aa} ±0,11	0,26 ^{Aa} ±0,15	0,30 ^{Ba} ±0,19	0,28 ^{Ba} ±0,08	0,40 ^{Aa} ±0,30	0,33 ^{Aa} ±0,10
L84	0,42 ^{Ab} ±0,22	0,16 ^{Ab} ±0,05	0,10 ^{Ab} ±0,07	0,54 ^{Ab} ±0,53	3,34 ^{Aa} ±0,46	3,14 ^{Aa} ±1,18	0,58 ^{Ab} ±0,11	0,48 ^{Ab} ±0,13

Médias seguidas de mesma letra não diferem entre si ($p < 0,05$). Letras minúsculas representam diferenças entre as linhas (momentos) e letras maiúsculas, entre as colunas (equinos não tratados versus tratados com L84).

Tabela 4 –Valores de média e desvio padrão ($\bar{X} \pm s$) do pH urinário, e dos valores das excreções fracionadas (EF) de sódio, potássio e cloreto dos equinos com acidose metabólica hiperclorêmica induzida, não submetidos ao tratamento (C) e submetidos ao tratamento com a solução eletrolítica contendo 84 mEq/L de lactato (L84), antes do início (0 hora) e ao término da infusão da solução de ácido clorídrico (5 horas), 8 horas (início) e 13 horas (final da infusão da solução L84) após.

	0h	5h	8h	13h
pH				
C	7,244 ^{Aa} ±0,58	5,096 ^{Ab} ±0,52	4,590 ^{Ab} ±0,19	4,628 ^{Bb} ±0,10
L84	6,978 ^{Ab} ±1,00	4,678 ^{Ac} ±0,20	4,466 ^{Ac} ±0,07	7,820 ^{Aa} ±0,13
EF Na⁺ (%)				
C	0,15 ^{Ac} ±0,19	21,33 ^{Aa} ±2,77	8,16 ^{Ab} ±7,98	1,045 ^{Bbc} ±0,34
L84	0,03 ^{Ac} ±0,03	20,95 ^{Aa} ±4,35	5,08 ^{Ab} ±1,05	6,86 ^{Ab} ±2,64
EF K⁺ (%)				
C	13,00 ^{Ab} ±2,59	63,25 ^{Aa} ±9,52	163,23 ^{Aa} ±167,45	34,83 ^{Aab} ±15,49
L84	18,57 ^{Ab} ±12,82	70,94 ^{Aa} ±18,92	74,98 ^{Aa} ±14,55	53,79 ^{Aab} ±21,61
EF Cl⁻ (%)				
C	0,63 ^{Ac} ±0,04	26,51 ^{Aa} ±3,24	16,05 ^{Ab} ±15,63	3,00 ^{Abc} ±1,07
L84	0,72 ^{Ac} ±0,55	26,67 ^{Aa} ±4,79	9,29 ^{Ab} ±1,43	9,59 ^{Ab} ±3,54

Médias seguidas de mesma letra não diferem entre si ($p < 0,05$). Letras minúsculas representam diferenças entre as linhas (momentos) e letras maiúsculas, entre as colunas (equinos não tratados versus tratados com L84).

Figura 1 – Variações do pH, da $p\text{CO}_2$, do BE e do HCO_3^- e do no sangue venoso dos equinos com acidose metabólica hiperclorêmica induzida, não submetidos ao tratamento (---◆---) e submetidos ao tratamento (—●—) com a solução eletrolítica contendo 84 mEq/L de lactato (L84), antes do início (0 hora), na metade (2,5 horas) e ao término da infusão da solução de ácido clorídrico (5 horas), e 8 horas (início), 10,5 horas (metade), 13 horas (final da infusão da solução L84), 24 horas e 48 horas após.

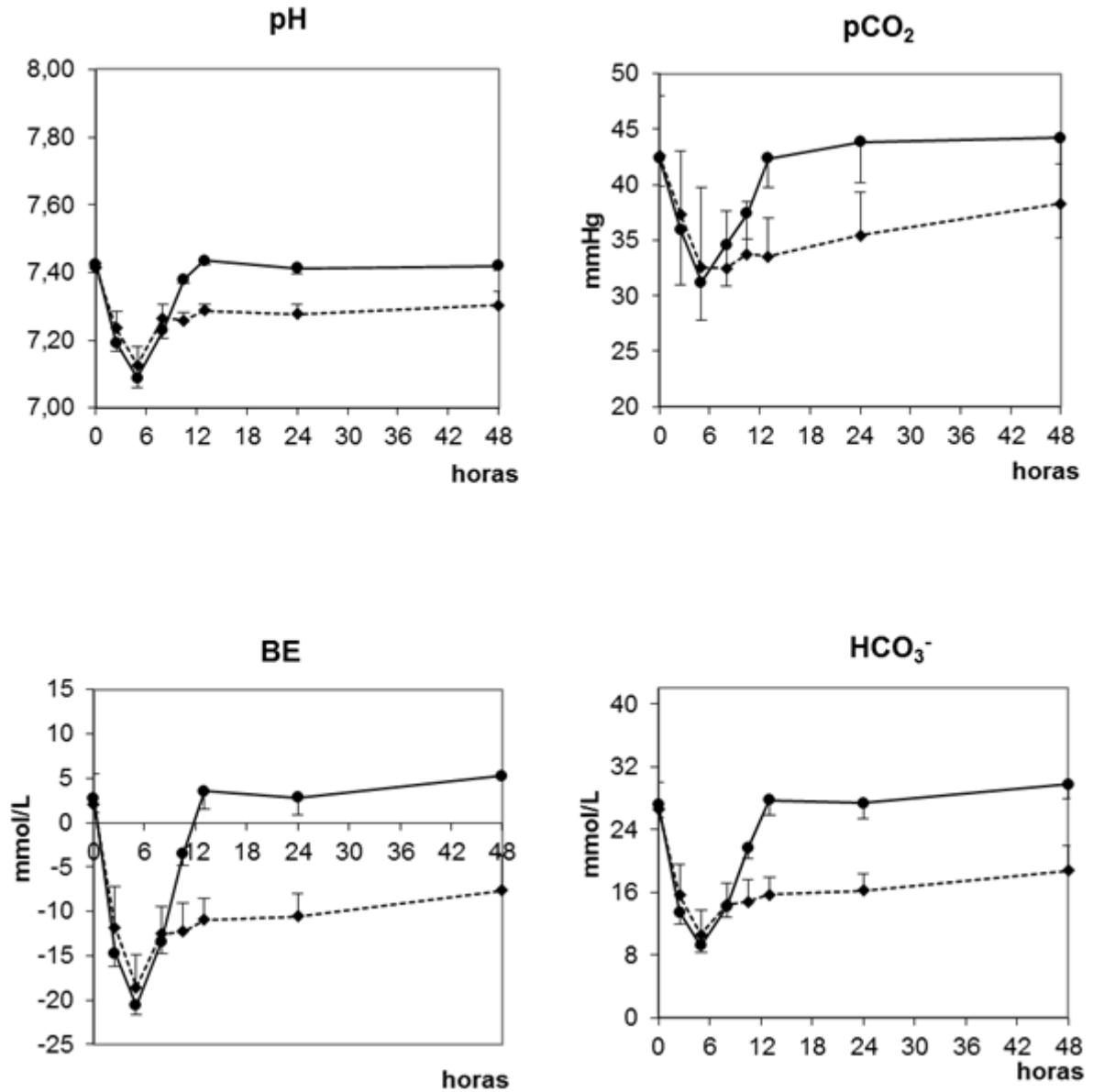


Figura 2 – Variação da concentração plasmática de sódio (Na^+), potássio (K^+), cloreto (Cl^-) e diferença de íons fortes (SID) dos equinos com acidose metabólica hiperclorêmica induzida, não submetidos ao tratamento (---◆---) e submetidos ao tratamento (—●—) com a solução eletrolítica contendo 84 mEq/L de lactato (L84), antes do início (0 hora), na metade (2,5 horas) e ao término da infusão da solução de ácido clorídrico (5 horas), e 8 horas (início), 10,5 horas (metade), 13 horas (final da infusão da solução L84), 24 horas e 48 horas após.

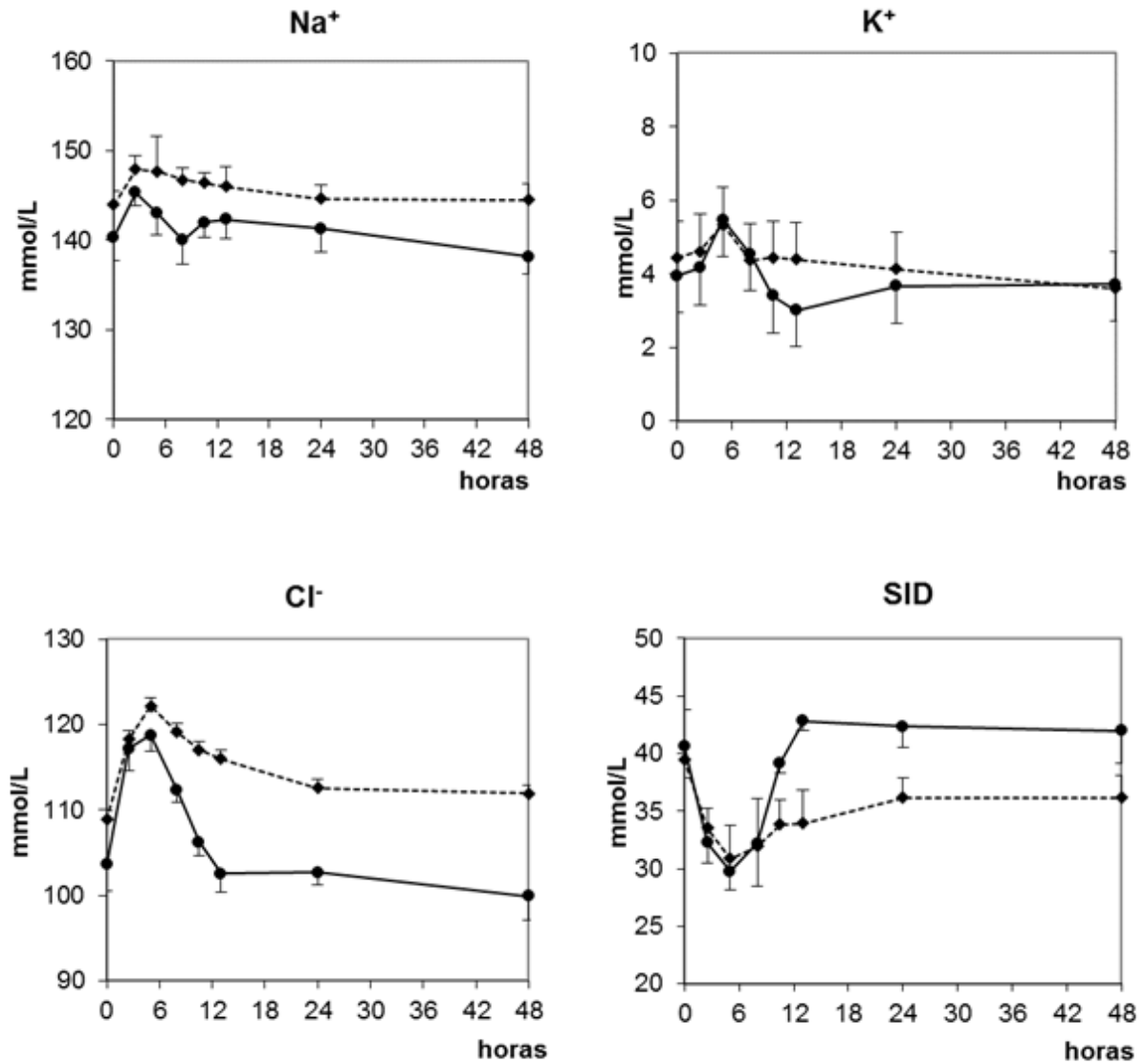


Figura 3 – Variação da concentração da proteína plasmática total (PPT), concentração total de ácidos fracos não voláteis (A_{tot}), em mmol/L, do *anion gap* (AG), em mmol/L, do lactato L plasmático, em mmol/L, dos equinos com acidose metabólica hiperclorêmica induzida, não submetidos ao tratamento (---◆---) e submetidos ao tratamento (—●—) com a solução eletrolítica contendo 84 mEq/L de lactato (L84), antes do início (0 hora), na metade (2,5 horas) e ao término da infusão da solução de ácido clorídrico (5 horas), e 8 horas (início), 10,5 horas (metade), 13 horas (final da infusão da solução L84), 24 horas e 48 horas após.

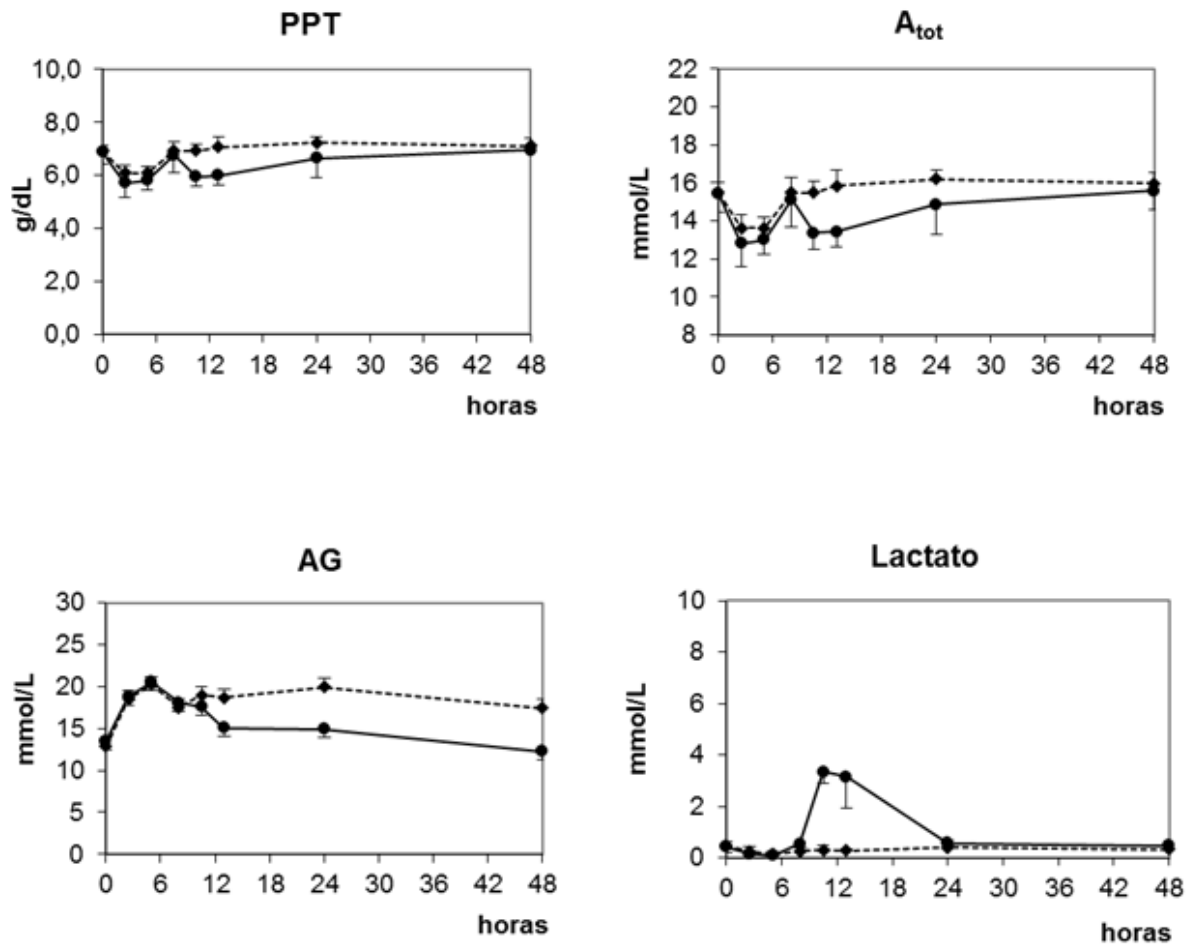
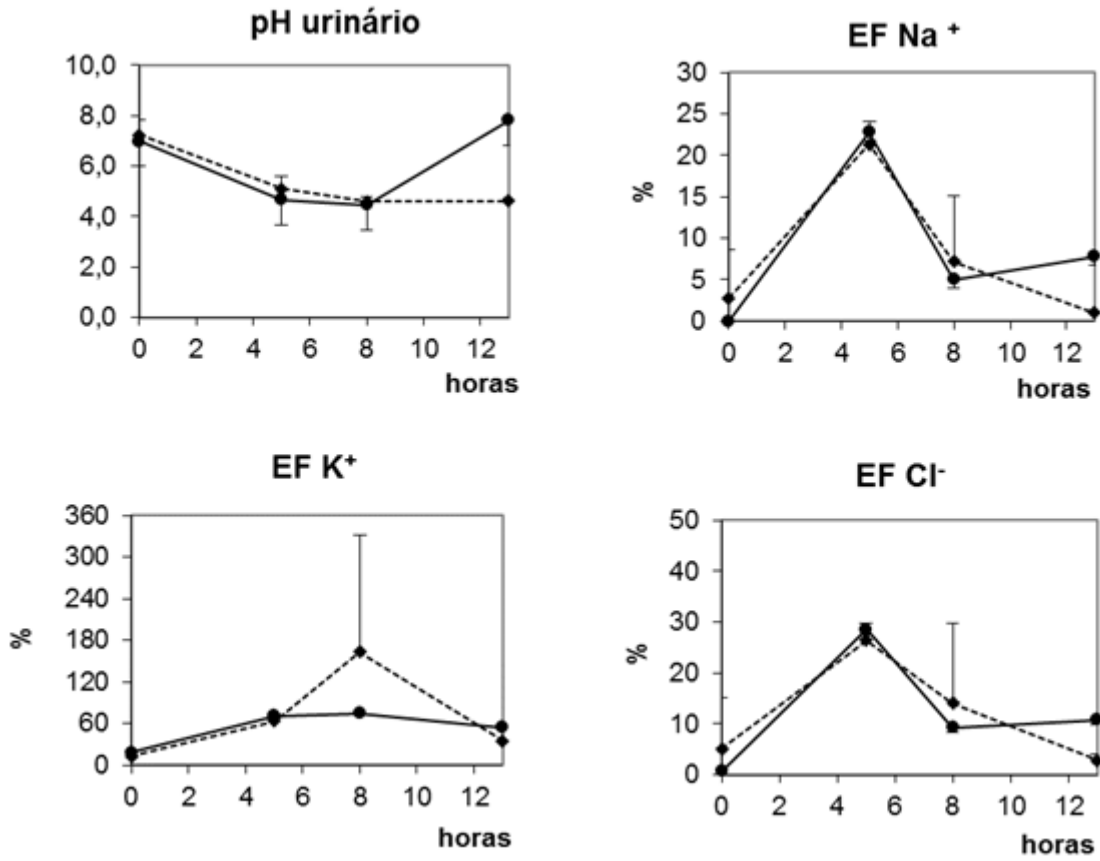


Figura 4 – Variação do pH urinário, e dos valores das excreções fracionadas (EF) de sódio, potássio e cloreto dos equinos com acidose metabólica hiperclorêmica induzida, não submetidos ao tratamento (---◆---) e submetidos ao tratamento (—●—) com a solução eletrolítica contendo 84 mEq/L de lactato (L84), antes do início (0 hora) e ao término da infusão da solução de ácido clorídrico (5 horas), 8 horas (início) e 13 horas (final da infusão da solução L84) após.



5 DISCUSSÃO GERAL

O protocolo de infusão intravenosa de HCl (100 mmol/L) foi capaz de causar acidose hiperclorêmica grave nos ovinos e nos equinos ao término da infusão. A hiperpotassemia é relatada como um evento observado em estados de acidose e ocorre pela troca dos íons K^+ do meio intracelular por H^+ presente no meio extracelular. Este fato foi observado nos equinos estudados, e foi relatado em cães com acidose hiperclorêmica induzida (SWAN; PITTS; MADISSO, 1955). Entretanto, nas ovelhas do presente estudo, e em bezerros portadores de acidose hiperclorêmica este fato não ocorreu (GENTILE et al., 2008). Independente da espécie estudada, os resultados comprovam que os mecanismos de correção renal, por meio da eliminação de urina ácida e aumento das EF Na^+ , EF K^+ e EF Cl^- atuaram simultaneamente à indução da acidose, sendo que ao final da infusão esses valores foram máximos.

As ovelhas e os equinos estudados não apresentaram efeitos colaterais da indução da acidose, exceto sonolência observada em ambas as espécies. Estes resultados reforçam evidências anteriores que a acidose hiperclorêmica, mesmo que seja intensa, não provoca alterações graves de comportamento (ABEYSEKARA et al., 2007; GENTILE et al., 2008; SCHWEDHELM et al., 2013). Nos estados de acidose orgânica, as alterações de comportamento observada nos animais, se deve ao aumento da concentração plasmática de lactato D, produzido por bactérias intestinais, no caso das diarreias ou ruminais na acidose láctica ruminal aguda (BERCHTOLD, 2009; ABEYSEKARA et al., 2007; LORENZ, 2004).

A recuperação das ovelhas ocorreu gradativamente após o término da infusão, de maneira que 24 horas após o início da acidose os animais apresentavam acidose metabólica leve e compensada. Nos equinos a recuperação ocorreu de maneira mais lenta quando comparado as ovelhas e cerca de 48 horas após o início da indução da acidose os animais apresentavam acidose metabólica leve. Em suma, o protocolo utilizado, provou-se eficiente para a indução de acidose metabólica grave e duradoura e não provocou efeitos colaterais aos animais estudados.

Quando os equinos receberam o tratamento com a solução L84, a correção da acidose ocorreu ao término da infusão e essa solução causou um incremento de 17 mmol/L na reserva alcalina. A L84 foi elaborada tendo como base a solução de Ringer com Lactato (28 mEq/L) que comprovadamente tem potencial alcalinizante baixo ou ausente em equinos sadios, devido a pequena quantidade de lactato presente em sua composição (COSENZA et al., 2013). Para a elaboração da L84 triplicou-se a concentração de lactato (84 mEq/L) e

diminuiu-se a de cloro, o que elevou portanto, a SID efetiva desta solução (84 mEq/L). A concentração de lactato L presente em sua composição, cerca de 95%, aumentou ainda mais o seu poder alcalinizante, pois não se trata de mistura racêmica dos isômeros do lactato.

A eficácia da solução L84 foi comprovada em estudos anteriores com ovelhas portadoras de acidose láctica ruminal aguda. Esta solução foi capaz de corrigir a acidose metabólica mesmo quando a hiperlactatemia estava presente (FLAIBAN et al., 2010). Em bezerros portadores de diarreia, essa mesma solução foi capaz de corrigir a acidose hiperclorêmica, além de repor eletrólitos (LISBÔA et al., 2012). Independentemente do tipo de acidose envolvida, láctica ou hiperclorêmica, como também se comprovou nos equinos deste estudo, o metabolismo do lactato é muito rápido e seu efeito é imediato. Nos estudos com ovelhas e bezerros, a solução L84 foi comparada com uma solução com a mesma concentração de bicarbonato de sódio (84 mEq/L), e provou-se que o efeito alcalinizante do lactato foi igual ou superior ao da solução contendo bicarbonato (FLAIBAN et al., 2010; LISBÔA et al., 2012).

Durante a administração da L84 nos equinos, não foi observado efeito colateral, assim como previamente descrito por Flaiban e colaboradores (2010) em ovelhas portadoras de acidose, e por Lisbôa e colaboradores (2012) em bezerros com diarreia.

A L84 é indicada para o tratamento da acidose orgânica ou hiperclorêmica, acompanhada por desidratação e por desequilíbrios eletrolíticos. Quando administrada em volume de 10% do peso corporal é capaz de corrigir acidose metabólica moderada a grave, sem contudo, causar alcalose metabólica iatrogênica, como comprovado neste trabalho e em estudos anteriores com ovelhas (FLAIBAN et al., 2010) e bezerros acidóticos (LISBÔA et al., 2012).

6 CONCLUSÕES

- O protocolo de indução experimental de acidose metabólica por meio da infusão intravenosa de HCl (100 mmol/L), em volume de 10% do peso corporal, provou-se eficiente para induzir acidose metabólica hiperclorêmica grave e duradoura nas ovelhas e equinos estudados.
- O protocolo de indução de acidose provou-se seguro, pois não causou efeitos colaterais graves aos animais estudados.
- A solução eletrolítica L84, produziu aumento da reserva alcalina suficiente para a correção de um grau moderado a grave de acidose metabólica, quando infundida em volume correspondente a 10% do peso corporal em equinos portadores de acidose hiperclorêmica.
- A solução eletrolítica L84, não provocou efeitos colaterais quando infundida em equinos portadores de acidose metabólica, o que a torna segura.

REFERÊNCIAS

- ABEYSEKARA, S.; NAYLOR, J. M.; WASSEF, A.W. A.; ISAK, U.; ZELLO, G. A. D-Lactic acid-induced neurotoxicity in a calf model. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, v.293, p.558-565, 2007.
- ARROYO, L. G.; STAEMPFLI, H. R. Equine Renal Tubular Disorders. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, v.23, p.631-639, 2007.
- BERCHTOLD, J. Treatment of Calf Diarrhea: Intravenous Fluid Therapy. *Veterinary Clinics Food Animal Practice*, v.25, n.1, p.73-99, 2009.
- BUCHANAN, B. R.; SOMMARDAHL, C. S.; ROHBACH, B. W.; ANDREWS, F.M. Effect of a 24-hour infusion of an isotonic electrolyte replacement fluid on the renal clearance of electrolytes in healthy neonatal foals. *Journal American Veterinary Medical Association*, v.227, n.7, p.1123-1129, 2005.
- CAO, G. R.; ENGLISH, P. B.; FILIPPICH, L. J.; INGLIS, S. Experimentally induced lactic acidosis in the goat. *Australian Veterinary Journal*, v.64, n.12, p.367-370, 1987.
- CARLSON, G. P. Fluid, electrolyte and acid-basic balance. In: KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. *Clinical biochemistry of domestic animals*. 5. ed. San Diego: Academic Press, 1997. p.485-516.
- 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. Hyperchloremic Acidosis: The Classic Example of Strong Ion Acidosis. *Anesthesia & Analgesia*, v. 96, p.919-922, 2003a.
- CONSTABLE, P. Fluid and electrolyte therapy in ruminants. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, v.19, n.3, p.557-597, 2003b.
- COSENZA, M.; PEREIRA, P. F. V.; FERNANDES, L. I.; DEARO, A. C. O.; FLAIBAN, K. K. M. C.; LISBÔA, J. A. N. Efeito da solução de Ringer com lactate sobre os equilíbrios hidroeletrólíticos e ácido base de equinos, ovelhas e bezerros sadios. *Ciência Rural*, v.43, n.12, p.2247-2253, 2013.
- COSENZA, M. Efeito da solução de ringer com lactato em equinos, ovelhas e bezerros sadios e capacidade alcalinizante em ovelhas acidóticas. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2012.
- 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*. 3. ed. Saint Louis: 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*. 3 ed. Saint Louis: Saunders Elsevier, 2006a, p. 229-251.

- DiBARTOLA, S. P. Metabolic acid-base disorders. In: _____. *Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice*. 3 ed. Saint Louis: Saunders Elsevier, 2006b, p. 251-283.
- EICKER, S. W. An Introduction to Strong Ion Difference. *Veterinary Clinics of North America: Food animal practice*, v.6, n.1, p.45-49, 1990.
- FLAIBAN, K. K. M. C. Efeito alcalinizante de soluções eletrolíticas contendo lactato de sódio em ovelhas sadias e com acidose metabólica induzida. Tese (Doutorado em Ciência Animal) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2010.
- FLAIBAN, K. K. M. C.; FERNANDES, L. I.; PENZETI, E. M.; BALARIN, M. R. S.; LISBÔA, J. A. N. Sodium lactate concentrated solution can correct metabolic acidosis due to induced acute rumen lactic acidosis. In: 26 WORLD BUIATRICS CONGRESS, Santiago. *Anais...* Santiago: Novodiseño, 2010. p.374.
- GOSSETT, K. A.; FRENCH, D. D.; GLEGHORN, B.; CHURCH, G.E. Effect of acute academia on blood biochemical variables in healthy ponies. *American Journal Veterinary Research*, v.51, n.9, p.1375-1379, 1990.
- GENTILE, A.; LORENZ, I.; SCONZA, S.; KLEE, W. Experimentally Induced Systemic Hyperchloremic Acidosis in Calves. *Journal Veterinary Internal Medicine*, v.22, p.190-195, 2008.
- 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.
- JONES, M. L.; STREETER, R. N.; GOAD, C. L. Use of dietary cation anion difference for control of urolithiasis risk factors in goats. *American Journal Veterinary Research*, v.70, n.1, p.149-155, 2009.
- JUNQUEIRA, J. R. C. Efeito alcalinizante de soluções eletrolíticas com concentração elevada de lactato de sódio administrada em bezerros sadios e diarreicos com acidose metabólica. Tese (Doutorado em Ciência Animal) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2012.
- KASARI, T. R. Metabolic acidosis in calves. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, v.15, n.3, p.473-86, 1999.
- KASARI, T. R.; NAYLOR, J. M. Clinical evaluation of sodium bicarbonate, sodium L-lactate and sodium 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, n.5, p.1161-1167, 1979.
- KOCK, A.; KASKE, M. Clinical Efficacy of Intravenous Hypertonic Saline Solution or Hypertonic Bicarbonate Solution in the Treatment of Inappetent Calves with Neonatal Diarrhea. *Journal Veterinary Internal Medicine*, v.22, p.202-211, 2008.

- LEAL, M. L. R.; CYRILLO, F. C.; MORI, C. S.; MICHIMA, L. E. S.; NICHI, M.; ORTOLANI, E. L.; BENESI, F. J. Modelo de indução de diarreia osmótica em bezerros holandeses. *Ciência Rural*, v.38, n.6, p.1650-1657, 2008.
- LEAL, M. I. R.; MARUTA, C. A.; ORTOLANI, E. L. Uso de bicarbonato e lactato-L para correção de acidose metabólica sistêmica em bovinos com acidose ruminal láctica aguda. *Arquivo Brasileiro de Veterinária e Zootecnia*, v.59, n.4, p.971-976, 2007.
- LEAL, M. I. R.; MORI, C. S.; ORTOLANI, E. L. Estudo comparativo da capacidade alcalinizante de tampões metabolizáveis em bovinos sadios. *Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.59, n.4, p. 965-970, 2007.
- LEAL, M. L. R.; SOARES, P. C. P.; BERTAGNON, H. G.; SILVA, P. E. G.; ORTOLANI, E. L.; BENESI, F. J. Efeito da refrigeração sobre o exame hemogasométrico em sangue venoso de ovinos. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, v. 43, p.80-85, 2006.
- LISBÔA, J. A. N.; BENESI, F. J.; LEAL, M. L. R.; TEIXEIRA, C. M. C. Efeito da idade sobre o equilíbrio ácido-básico 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.; JUNQUEIRA, J. R. C.; FLAIBAN, K. K. M. C.; VOLTARELLI, D. C.; COSENZA, M. Intravenous electrolyte solution with high concentration of sodium lactate can correct hyperchloremic acidosis in diarrheic calves. In: 27 WORLD BUIATRICS CONGRESS, Lisboa. *Anais...Lisboa:Novodiseño*, 2012. p.166.
- LORENZ, I. Investigations on the influence of serum D -lactate levels on clinical signs in calves with metabolic acidosis. *The Veterinary Journal*, v.168, p.323–327, 2004.
- LUNN, D. P.; McGUIRK, S. M. Renal regulation of electrolyte and acid-base balance in ruminants. *Veterinary Clinics of North America: Food animal practice*, v.6, n.1, p.1-28, 1990.
- 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.
- NAVARRO, M.; MONREAL, L.; SEGURA, D.; ARMENGOU, L.; AÑOR, S. A Comparison of Traditional and Quantitative Analysis of Acid-Base and Electrolyte Imbalances in Horses with Gastrointestinal Disorders. *Journal Veterinary Internal Medicine*, v.19, p.871-877, 2005.
- NAYLOR, J. M.; FORSYTH, G. M. The alkalizing effects of metabolizable bases in the healthy calf. *Canadian Journal of Veterinary Research*, v.50, n.4, p.509-516, 1986.

ORTOLANI, E. L. Induction of lactic acidosis in cattle with sucrose: Relationship between dose, rumen fluid pH and animal size. *Veterinary and Human Toxicology*, v.37, n.5, p.462-464, 1995.

RADOSTITS, 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*. 10. ed. 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 cólon maior tratados com sene, fluidoterapia enteral e parenteral. *Ciência Rural*, v.37, n.3, p.755-761, 2007.

SCHWARTZ, W. B.; ØRNING, K. J.; PORTER, R. The internal distribution of hydrogen ions with varyinig degrees of metabolic acidosis. *Journal Clinical Investigation*, v.36, p.373-382, 1956.

SCHWEDHELM, L.; KIRCHNER, D.; KLAUS, B.; BACHMANN, L. (2013) Experimentally induced hyperchloremic and DL-lactic acidosis in calves: An attempt to study the effects of oral rehydration on acid-base status. *Journal Dairy Science*, v.96, n.4, p.2464-2475, 2013.

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

SZENCCI, O.; BRYDL, E.; BAJCSY, C. A. Effect of storage on measurement of ionized calcium and acid-base variables in equine, bovine, and canine venous blood. *Journal American Veterinary Association*, v.199, n.9, p.1167-1169, 1991.

SWAN, R. C.; PITTS, R. F.; MADISSO, H. Neutralization of infused acid by nephrectomized dogs. *Journal Clinical Investigation*, v.34, p.205-212, 1955.

ANEXOS



Universidade
Estadual de Londrina

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

OF. CIRC. CEUA Nº 91/12

Londrina, 02 de abril de 2012

Prezado Pesquisador

O CEUA/UEL, reunido em 20 de março de 2012, avaliou o projeto de pesquisa intitulado "**Protocolo de indução experimental de acidose metabólica por meio da infusão intravenosa de HCl em equinos e ovinos**", registrado sob o processo nº 4798.2012.64, pesquisa do Centro de Ciências Agrárias, desenvolvido sob sua responsabilidade, julgando-o como *aprovado* para execução entendendo-se que os princípios éticos postulados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal e Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal estão respeitados.

Serão utilizados equinos sem raça definida, sadios, machos e fêmeas com aproximadamente 350 kg pertencentes ao rebanho do H.V- UEL, com idade entre 4 á 20 anos distribuídos em 1 grupo com 5 animais. Também serão utilizadas ovelhas sem raça definida, sadias, não gestantes e não lactantes, com aproximadamente 40 kg, pertencentes ao rebanho do H.V-UEL, com idade entre 3 á 6 anos distribuídos em 1 grupo de 5 animais.

Neste projeto será testado um protocolo de indução experimental de acidose metabólica por meio de infusão de HCl por via intravenosa em equinos e ovinos adultos, adequado para futuros estudos e seguro para os animais. Para isto serão coletadas amostras de sangue dos animais antes de iniciar a infusão do HCl, a cada hora durante a infusão e até 8 horas após o término da infusão e serão determinados lactato L, creatinina, exame hemogasométrico e exame de pH. Amostras de urinas serão coletadas antes da infusão, no meio, ao término após quatro e oito horas e será determinado os níveis de Na, K e Cl. Os experimentos estão previstos para serem desenvolvidos em 24 meses após sua aprovação no CEUA-UEL.

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

Sem mais para o momento, subscrevo-me. Cordialmente,

Waldiceu Ap. Verru Junior
Prof. Dr. Waldiceu Aparecido Verru Junior
Coordenador da CEUA/UEL



Universidade
Estadual de Londrina

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

OF. CIRC. CEUA N° 229/12

Londrina, 01 de outubro de 2012.

Prezado Pesquisador,

A CEUA/UEL reunida em 11 de Setembro de 2012 avaliou o projeto de pesquisa intitulado "Uso de solução eletrolítica intravenosa com concentração elevada de lactato de sódio para o tratamento da acidose hiperclorêmica em equinos" processo CEUA/UEL n° 21809.2012.46, pesquisa do Centro de Ciências Agrárias desenvolvido sob sua responsabilidade. O projeto está **aprovado** para execução entendendo-se que os princípios éticos postulados pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal estão respeitados.

Serão utilizados 5 equinos sendo 3 machos e 2 fêmeas SRD com idade de 4-10 anos e peso de 350kg, com procedência do rebanho do Hospital Veterinário da UEL. O projeto terá o objetivo de investigar a aplicação terapêutica de uma solução eletrolítica intravenosa contendo concentração elevada de lactato de sódio em equinos portadores de acidose metabólica. Para isto será realizada a indução de acidose metabólica da seguinte forma: Será empregada uma solução experimental. Para a correção do ácido metabólico será empregada uma solução experimental, a solução será preparada com água bidestilada esterilizada comercial. As soluções serão preparadas pouco antes de sua administração, adicionando-se os componentes nas quantidades e volumes apropriados para sua composição. A solução experimental de indução de acidose metabólica será infundida nos equinos, por via intravenosa na veia jugular esquerda e a mesma será mantida cateterizada durante toda infusão e removido ao final. A veia direita também será mantida cateterizada durante toda a infusão e nas 8 horas após o término da mesma, para colheitas de amostras de sangue venoso. Três horas após o término da infusão da solução contendo HCl para a indução da acidose terá início a administração da solução L84 para a correção de acidose, utilizando-se igualmente o sistema de infusão intravenosa para grandes animais. Amostras de sangue venosas serão colhidas imediatamente antes de iniciar a indução da acidose e a cada hora durante 13 horas seguidas, e a cada vez que os equinos forem tratados colheitas adicionais serão realizadas nos dois dias seguintes ao início da indução. As amostras de sangue serão colhidas diretamente do cateter fixado na jugular direita com seringa e serão destinados a frascos contendo anticoagulante fluoreto de sódio para a determinação de lactato.. Amostras destinadas ao exame hemogasométrico será colhida respeitando-se todos os cuidados necessários para evitar-se a possibilidade de contato do sangue com o ar. As amostras de urina serão obtidas preferencialmente por micção espontânea. O processamento laboratorial será realizado logo após a colheita. O projeto está previsto para ser desenvolvido em 22 meses.

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

Waldiceu Ap. Verri Junior
Prof. Dr. Waldiceu Aparecido Verri Junior
Coordenador CEUA/UEL

Ilmo. Sr.

Prof. Dr. Julio Augusto Naylor Lisboa

Coordenador do Projeto

Departamento de Clínicas Veterinárias

Centro de Ciências Agrárias

Com cópia para Sra Égile Maria de Sousa (Chefe da DCA/PROPPG), Diretor do Centro de Ciências Agrárias –UEL, e Diretor do Hospital Veterinário da UEL.