



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

NATÁLIA CAMILA MINUCCI BONATTO

**EFEITO DA LIPEMIA PÓS-PRANDIAL SOBRE
PARÂMETROS HEMOGASOMÉTRICOS CANINOS**

NATÁLIA CAMILA MINUCCI BONATTO

EFEITO DA LIPEMIA PÓS-PRANDIAL SOBRE PARÂMETROS
HEMOGASOMÉTRICOS CANINOS

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

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

Coorientador: Prof. Dr. Breno Fernando Martins de Almeida

Londrina – PR
2022

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

Bonatto, Natália Camila Minucci .

Efeito da lipemia pós-prandial sobre os parâmetros hemogasométricos /
Natália Camila Minucci Bonatto. - Londrina, 2022.
83 f. : il.

Orientador: Karina Keller Marques da Costa Flaiban.

Coorientador: Breno Fernando Martins Almeida.

Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, 2022.

Inclui bibliografia.

1. Patologia clínica animal - Tese. I. Flaiban, Karina Keller Marques da Costa. II. Almeida, Breno Fernando Martins. III. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Agrárias. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal. IV. Título.

CDU 619

NATÁLIA CAMILA MINUCCI BONATTO

EFEITO DA LIPEMIA PÓS-PRANDIAL SOBRE
PARÂMETROS HEMOGASOMÉTRICOS CANINOS

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

BANCA EXAMINADORA

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

Prof. Dr. Júlio Augusto Naylor Lisbôa
Universidade Estadual de Londrina

Prof. Dra. Priscilla Fajardo V. Pereira
Universidade Estadual de Londrina

Londrina, 15 de fevereiro de 2022.

DEDICATÓRIA

Ao meu amado esposo e grande companheiro

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora, professora Dra. Karina Keller Marques da Costa Flaiban pela orientação até o presente momento, confiança, paciência e todo o auxílio concedido para o meu aprendizado durante o desenvolvimento deste trabalho, e ao professor Dr. Breno Fernando Martins de Almeida pela coorientação, parceria e auxílio desde a graduação.

Agradeço aos professores Dr. Júlio Augusto Naylor Lisbôa e Dra. Priscilla Fajardo Valente Pereira pela disposição e aceite em participar da banca examinadora e avaliar criteriosamente este estudo e também, os professores Dr. Fábio Nelson Gava e Dr. Guilherme Felippelli Martins, pela colaboração e avaliação criteriosa deste trabalho durante a etapa de qualificação.

Às minhas colegas de equipe Laís Sodré Santana Alves e Luara Evangelista Silva pela parceria, dedicação e apoio na execução do experimento.

A toda a equipe de trabalho do Laboratório de Patologia Clínica Animal da UEL: aos técnicos Inês de Fátima Germano, João Cardozo e José Roberto Campos de Magalhães, aos residentes Carolina Aparecida Milhorine e Julian Andrade Santos pela constante ajuda e apoio na execução do experimento e nas análises laboratoriais.

Ao professor Dr. Luiz Daniel de Barros pelo apoio, divulgação e parceria desde a graduação.

Às alunas de iniciação científica que mesmo em tempos complicados auxiliaram remotamente na divulgação e captação de animais voluntários.

Ao meu amado companheiro Vitor Luis dos Santos por toda paciência, dedicação, apoio emocional e financeiro.

Aos cães e seus tutores por participarem gentilmente do experimento.

Agradeço à CAPES pela concessão da bolsa, ao programa de Pós-Graduação em Ciência Animal por todo o apoio financeiro e ao Departamento de Medicina Veterinária Preventiva da Universidade Estadual de Londrina, pela oportunidade da realização do mestrado e por todo o apoio e suporte.

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis”

José de Alencar

BONATTO, Natália Camila Minucci. **Efeito da lipemia pós-prandial sobre parâmetros hemogasométricos caninos**. 2022. 83 p. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2022.

RESUMO

A hemogasometria é essencial na análise clínica de pacientes críticos humanos e veterinários, entretanto a avaliação da interferência da lipemia neste exame não foi elucidada. Este estudo objetivou avaliar o efeito da lipemia pós-prandial nos parâmetros hemogasométricos e sua interferência na avaliação do estado ácido base pela abordagem quantitativa do modelo de íons fortes. Para isso, 15 cães tiveram amostras de sangue venoso colhidas em jejum (M0) e uma (M1), três (M3) e cinco (M5) horas após a indução da lipemia por meio da ingestão de dieta hipercalórica. As variáveis foram testadas quanto à normalidade e as diferenças entre os momentos foram verificadas pelos testes de ANOVA com medidas repetidas e Friedman com pós-testes de Holm-Sidak ou Dunn. Os triglicerídeos (TG) e colesterol total (CT) foram utilizados para determinação da lipemia e posteriormente correlacionados pelos coeficientes de Pearson ou Spearman com os parâmetros hemogasométricos, com as variáveis do modelo de íons fortes e os analitos bioquímicos (albumina, fosfato e magnésio) utilizados para avaliação do estado ácido base. A lipemia não ocasionou alterações nos parâmetros hemogasométricos, sendo que apenas o *anion gap* teve diminuição no M5 ($p = 0,01$) sem correlação com CT e TG. Na avaliação do estado ácido base ocorreu diminuição da diferença de íons fortes aparente (SIDa) ($p = 0,04$) e hiato de íons fortes (SIG) ($p = 0,0006$) no M5. A diferença de íons fortes efetiva (SIDE) aumentou em M1 ($p = 0,03$) e M3 ($p = 0,02$), e a A_{tot} , em M1 ($p = 0,001$), M3 ($p < 0,0001$) e M5 ($p = 0,003$). Também aumentaram os níveis dos analitos albumina em M1 ($p = 0,02$) e M3 ($p = 0,002$), e fosfato em M1 ($p = 0,01$), M3 ($p = 0,0001$) e M5 ($p = 0,02$). Enquanto que o magnésio diminuiu no M5 ($p = 0,02$). Os TG tiveram correlação positiva fraca com albumina ($r = 0,36$; $p = 0,004$), A_{tot} ($r = 0,31$; $p = 0,01$) e SIDE ($r = 0,30$; $p = 0,01$), e o CT teve correlação positiva moderada com A_{tot} ($r = 0,47$; $p = 0,0001$), fosfato ($r = 0,47$; $p = 0,0001$) e magnésio ($r = 0,49$; $p < 0,0001$), e correlação fraca com albumina ($r = 0,28$; $p = 0,02$) e a SIDE ($r = 0,27$; $p = 0,03$). Contudo, a lipemia pós-prandial não interfere nos parâmetros hemogasométricos, mas pode ocasionar erros de diagnóstico em parâmetros utilizados para a avaliação do estado ácido base que são dependentes de analitos bioquímicos.

Palavras-chave: Cão. Gasometria. Fase analítica. Modelo de íons fortes.

BONATTO, Natalia Camila Minucci. **Effect of postprandial lipemia on canine blood gas parameters**. 2022. 83 p. Dissertation (Masters in Animal Science) - University State of Londrina, Londrina, 2022.

ABSTRACT

Blood gas analysis is essential in the clinical analysis of critically ill human and veterinary patients, however the evaluation of the interference of lipemia in this test has not been elucidated. This study aimed to evaluate the effect of postprandial lipemia on blood gas parameters and its interference in the assessment of acid-base status using the quantitative approach of the strong ion model. For this, 15 dogs had venous blood samples collected in fasting (M0) and one (M1), three (M3) and five (M5) hours after the induction of lipemia through the ingestion of a hypercaloric diet. Variables were tested for normality and differences between moments were verified by ANOVA with repeated measures and Friedman with Holm-Sidak or Dunn post-tests. Triglycerides (TG) and total cholesterol (TC) were used to determine lipemia and subsequently correlated by Pearson or Spearman coefficients with blood gas parameters, strong ion model variables and biochemical analytes (albumin, phosphate and magnesium) used to assess the acid-base status. Lipemia did not cause changes in blood gas parameters, and only the anion gap had a decrease in M5 ($p = 0.01$) without correlation with CT and TG. In the evaluation of the acid base state, there was a decrease in the apparent strong ion difference (SIDa) ($p = 0.04$) and strong ion gap (SIG) ($p = 0.0006$) in M5. The effective strong ion difference (SIDE) increased in M1 ($p = 0.03$) and M3 ($p = 0.02$), and at A_{tot} , in M1 ($p = 0.001$), M3 ($p < 0.0001$) and M5 ($p = 0.003$). Also increased levels of albumin analytes in M1 ($p = 0.02$) and M3 ($p = 0.002$), and phosphate in M1 ($p = 0.01$), M3 ($p = 0.0001$) and M5 ($p = 0.02$). While magnesium decreased in M5 ($p = 0.02$). TG had a weak positive correlation with albumin ($r = 0.36$; $p = 0.004$), A_{tot} ($r = 0.31$; $p = 0.01$) and SIDE ($r = 0.30$; $p = 0.01$), and CT had a moderate positive correlation with A_{tot} ($r = 0.47$; $p = 0.0001$), phosphate ($r = 0.47$; $p = 0.0001$) and magnesium ($r = 0.49$; $p < 0.0001$), and weak correlation with albumin ($r = 0.28$; $p = 0.02$) and SIDE ($r = 0.27$; $p = 0.03$). However, postprandial lipemia does not interfere with blood gas parameters, but can cause diagnostic errors in parameters used to assess acid-base status that are dependent on biochemical analytes.

Keywords: Dog. Gasometry. Analytical phase. Strong ion model

LISTA DE TABELAS

REFERENCIAL TEÓRICO

Tabela 1. Diagnóstico dos distúrbios ácido base primários classificados pela abordagem tradicional	34
Tabela 2. Critérios diagnósticos para interpretação da gasometria pela abordagem tradicional	36
Tabela 3. Critérios diagnósticos para interpretação da gasometria pela abordagem de íons fortes	38

ARTIGO

Tabela 1. Fórmulas das variáveis calculadas do modelo de íons fortes para avaliação do estado ácido base	59
Tabela 2. Critérios para a interpretação da gasometria por meio da abordagem do modelo de íons fortes para avaliação do estado ácido base pós-prandial	60
Tabela 3. Intervalo de referência obtido pela média \pm 2 desvios padrão dos parâmetros hemogasométricos e das variáveis do modelo de íons fortes a partir dos valores obtidos de cães durante o momento basal (n=15)	60
Tabela 4. Média e desvio padrão da concentração de colesterol total e triglicerídeos de cães hígidos obtidos em jejum (M0) e uma (M1), três (M3) e cinco (M5) horas após a alimentação (n = 15)	63

Tabela 5. Média e desvio padrão dos parâmetros hemogasométricos obtidos nos momentos M0, M1, M3 e M5 (n = 15)63

Tabela 6. Comparação múltipla das médias e desvios padrão das variáveis calculadas da abordagem quantitativa e parâmetros bioquímicos dos momentos M0, M1, M3 e M5 de cães hípidos (n=15)65

LISTA DE FIGURAS

REFERENCIAL TEÓRICO

Figura 1. Modelos de analisadores de gases sanguíneos: de bancada (A) e portátil (B).....19

Figura 2. Diagrama esquemático de um sensor eletroquímico potenciométrico.....20

Figura 3. Amostras sangue venoso de cães saudáveis durante o período pós-prandial exibindo turvação lactescente do plasma após a análise hemogasométrica41

ARTIGO

Figura 1. Correlação entre os níveis de triglicérides com as concentrações de A_{tot} (A), SIDa (B), SIDe (C), SIG (D), albumina (E) e fosfato (F) durante o momento basal (M0) e nos momentos pós-prandiais (M1, M3 e M5) de cães saudáveis (n=15)66

Figura 2. Correlação entre os níveis de colesterol total com as concentrações de A_{tot} (A), SIDa (B), SIDe (C), SIG (D), albumina (E) e fosfato (F) durante o momento basal (M0) e nos momentos pós-prandiais (M1, M3 e M5) de cães saudáveis (n=15)67

LISTA DE SIGLAS

AG - *Anion gap*

AGS - Analisadores de gases sanguíneos

ANM - ânions não medidos

A_{tot} - Concentração de ácidos fracos totais não voláteis

BE - Excesso de base

BE_B - Excesso de base do sangue

BE_{ecf} - Excesso de base do líquido extracelular

Cl^- - Íon cloreto

CNM – Cátions não medidos

CO_2 – Dióxido de carbono

EIS - Eletrodos íon seletivos

EQM – Eletrodos quimicamente modificados

F - Fração

H^+ - Íon de hidrogênio

H_2CO_3 - Ácido carbônico

HCO_3^- - Bicarbonato

HCO_3^- act - Bicarbonato real

HCO_3^- std - Bicarbonato padrão

HHb - Desoximeglobina

iCa^{2+} - Cálcio ionizado

K^+ - Íon potássio

LEC - Líquido extracelular

MetHb - Metehemoglobina

Osm - Osmolalidade

Na^+ - Íon sódio

O_2 - Molécula de oxigênio

O_2Hb - Oxihemoglobina

pCO_2 - Pressão parcial de dióxido de carbono

pH - Potencial hidrogeniônico

pO_2 - Pressão parcial de oxigênio

SID - Diferença de íons fortes

SIDa - Diferença de íons fortes aparente

SIDe - Diferença de íons fortes efetiva

SIG - Hiato de íons fortes

sO_2 - Saturação de oxigênio da hemoglobina

tHB - Hemoglobina total

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1	HEMOGASOMETRIA.....	17
2.2	CONCEITOS FUNDAMENTAIS DE ELETROQUÍMICA	18
2.2.1	<i>Potenciometria</i>	20
2.2.2	<i>Amperometria</i>	21
2.2.3	<i>Conduímetria</i>	22
2.3	PRINCIPAIS PARÂMETROS HEMOGASOMÉTRICOS.....	22
2.3.1	<i>Potencial hidrogeniônico</i>	23
2.3.2	<i>Pressão parcial de dióxido de carbono</i>	23
2.3.3	<i>Pressão parcial de oxigênio</i>	24
2.3.4	<i>Eletrólitos</i>	24
2.3.5	<i>Hemoglobina</i>	28
2.3.6	<i>Principais parâmetros calculados</i>	29
2.4	ALTERAÇÕES DO EQUILÍBRIO ÁCIDO BASE	32
2.4.1	<i>Abordagem tradicional</i>	33
2.4.2	<i>Abordagem quantitativa ou modelo de íons fortes</i>	36
2.5	LIPEMIA.....	38
2.5.1	<i>Mecanismos de interferência da lipemia</i>	40
2.5.2	<i>Interferência da lipemia nas análises hemogasométricas</i>	42
3	HIPÓTESE.....	51
4	OBJETIVO GERAL	52
4.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	52
5	ARTIGO.....	53
6	CONSIDERAÇÃO FINAL.....	78
	ANEXOS	79

1 INTRODUÇÃO

A hemogasometria fornece dados úteis sobre condições fisiopatológicas que envolvem os componentes respiratório, ácido base, metabólico e eletrolítico do organismo (GATTINONI; PESENTI; MATTHAY, 2018) e é especialmente utilizada na medicina veterinária para a avaliação de pacientes gravemente enfermos (HOPPER et al., 2014). Os parâmetros hemogasométricos são mensurados por meio de analisadores de gases sanguíneos (AGS) que aplicam simultaneamente diferentes técnicas eletroquímicas a partir de eletrodos íons seletivos (EIS) de forma direta em amostras de sangue arterial ou venoso dependendo do objetivo da investigação clínica (CHAUVIN et al., 2020; WANG, 2006; WEISER, 2015a).

A lipemia é um dos principais interferentes endógenos presentes na rotina laboratorial, normalmente ocasionada pelo despreparo do paciente antes da colheita ou por doenças que cursam com hiperlipidemia em jejum (NIKOLAC, 2014; SALVAGNO et al., 2012; XENOULIS; STEINER, 2010). Sua interferência na mensuração de eletrólitos medidos por técnicas eletroquímicas direta e indireta já foram descritas na espécie humana (DIMESKI; MOLLEE; CARTER, 2006; SEN et al., 2016), como também a falsa diminuição do lactato (DROUBAY; PUPPIONE, 1980) e sua interferência na determinação da osmolalidade calculada (ALPDEMIR; YUCEL; ALPDEMIR, 2020). Enquanto que na espécie canina um estudo demonstrou o aumento dos valores de pressão parcial de dióxido de carbono ($p\text{CO}_2$), potencial hidrogeniônico (pH), excesso de bases (EB), hemoglobina e volume globular no período pós-prandial (OZAKI et al., 2000) sem considerar a influência da lipemia nas análises.

Apesar de vários estudos avaliarem a interferência da lipemia sobre análises laboratoriais diversas (CALMARZA; CORDERO, 2011; OLIVEIRA et al., 2020; RAMOS et al., 2020), poucos documentaram o seu efeito sobre o desempenho dos AGS (DIMESKI; MOLLEE; CARTER, 2006; SALVAGNO et al., 2012; SEN et al., 2016), especialmente na espécie canina. Apesar da privação de alimento ser preconizada na medicina veterinária, a lipemia não pode ser evitada em condições de emergência ou em casos de dislipidemias (BAUER, 2004). Tal fato reforça a necessidade da investigação da magnitude e dos tipos de interferência da lipemia e do estado pós-prandial sobre os parâmetros laboratoriais (KROLL, 2004). Portanto, este estudo pretende avaliar a interferência da lipemia e do estado pós-prandial sobre os parâmetros hemogasométricos caninos a fim de colaborar para a redução significativa dos erros laboratoriais e aumentar a segurança diagnóstica dos pacientes veterinários.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 HEMOGASOMETRIA

Os analisadores de gases sanguíneos (AGS) aplicam simultaneamente diferentes técnicas eletroquímicas para a mensuração de eletrólitos, gases e componentes ácido base do sangue, sendo cada vez mais acessíveis e práticos para o uso em estabelecimentos veterinários (WEISER, 2015b). A avaliação desses parâmetros pode ser realizada em amostras de sangue venoso ou arterial dependendo do objetivo da investigação clínica (CHAUVIN et al., 2020; GATTINONI; PESENTI; MATTHAY, 2018).

O uso de amostras de sangue venoso tornou-se uma opção viável para a avaliação de distúrbios ácido base de pacientes críticos no qual a mensuração do oxigênio arterial não é necessária (RØYS et al., 2021). Além disso, a colheita de amostras de sangue venoso requer menor habilidade do flebotomista e gera menor desconforto para o paciente (GATTINONI; PESENTI; MATTHAY, 2018). Porém, seu uso não é indicado para a avaliação da pressão parcial de oxigênio (pO_2) ou da concentração de lactato sanguíneo para determinação da acidose láctica sistêmica, devendo nestes casos, optar por amostras de sangue arterial (CHAUVIN et al., 2020). O sangue venoso pode ser obtido de veias periféricas, centrais ou da artéria pulmonar em pacientes cateterizados (BAIRD, 2013). As veias cefálica, safena e jugular são preferidas para a colheita dada a facilidade de acesso destes vasos em cães e gatos. No entanto, devido às variações na perfusão tecidual, é recomendado preferencialmente a colheita em leitos venosos centrais pois, desta forma será garantida a melhor avaliação do estado ácido base do paciente (GONZALEZ; WADDELL, 2016)

Amostras de sangue arterial fornecem dados precisos sobre o estado de oxigenação além de distúrbios ácido base, eletrolíticos e ventilatórios do paciente (GATTINONI; PESENTI; MATTHAY, 2018; GONZALEZ; WADDELL, 2016; SALVAGNO et al., 2012). Ao contrário do que ocorre com amostras venosas, o local da colheita pouco interfere nos resultados, no entanto, sua obtenção exige maior habilidade técnica e ocasiona maior incômodo ao paciente (CHAUVIN et al., 2020; GONZALEZ; WADDELL, 2016), sendo normalmente obtidas a partir da punção de artérias periféricas como as femorais, coccígea e/ou auricular dependendo do porte do animal (GONZALEZ; WADDELL, 2016).

Há uma variedade de aparelhos no mercado disponíveis na versão portátil ou de bancada (Figura 1). Os analisadores portáteis são vantajosos para o trabalho a campo ou para

estabelecimentos que não possuem grande volume de análises gasométricas. Eles são compostos por um sistema de cartucho descartável, que variam quanto ao número de analitos medidos, requerem pequena quantidade de amostra e realizam auto calibração, no entanto, apresentam como desvantagem o custo mais elevado por análise (GONZALEZ; WADDELL, 2016). Já a versão de bancada é composta por placas de sensores em cartuchos individuais para reagentes e controle de qualidade, além de um sistema de condução do fluxo de amostra em meio líquido dentro do analisador. A principal desvantagem desse modelo é o curto tempo de duração programado para a substituição dos sensores e o alto custo para a aquisição do analisador. No entanto, se o estabelecimento tem um grande volume de amostras o custo do exame se torna mais acessível (GONZALEZ; WADDELL, 2016; WEISER, 2015b). Além disso, alguns modelos mais modernos, também contam com tecnologia espectral para detecção e quantificação da hemoglobina total, co-oximetria e outras avaliações quantitativas da amostra (BAIRD, 2013). A seguir serão descritos os principais conceitos eletroquímicos essenciais para a compreensão da técnica empregada nesses aparelhos.

Figura 1. Modelos de analisadores de gases sanguíneos: de bancada (A) e portátil (B).



Fonte: Domínio público (2021).

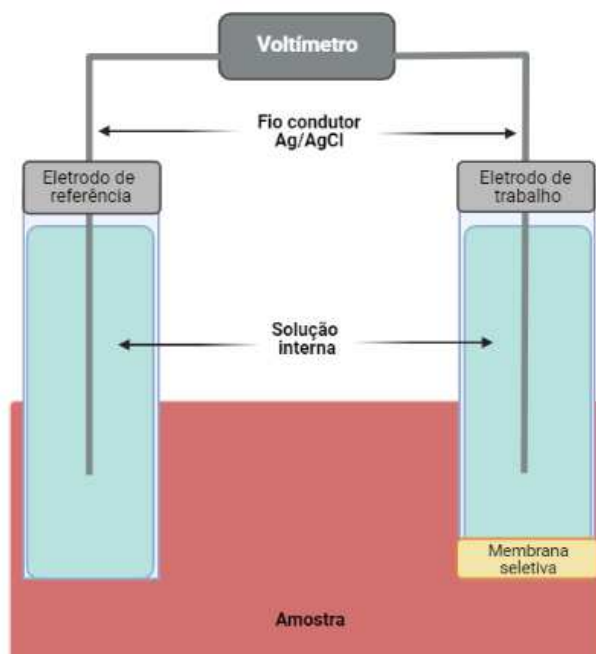
2.2 CONCEITOS FUNDAMENTAIS DE ELETROQUÍMICA

A reação eletroquímica é definida como a transferência de elétrons de uma substância para outra durante a ligação iônica, na qual um dos átomos cede elétrons para outro sofrendo oxidação, enquanto que o átomo que recebeu os elétrons sofre redução. Tais fenômenos são sempre simultâneos e constituem a chamada reação de oxirredução. Assim, a eletroquímica é definida como o estudo das reações de oxirredução que produzem ou que são

produzidas pela passagem da corrente elétrica (FERREIRA; RIBEIRO, 2011).

Um sistema eletroquímico é composto por, no mínimo, dois eletrodos separados por um condutor eletrolítico (WANG, 2006). Cada eletrodo é uma célula eletroquímica constituída por dois ou mais eletrodos íon seletivos (EIS), também chamados de eletrodos de trabalho, que interagem com uma substância química específica, gerando um sinal eletroquímico proporcional à quantidade do analito investigado (SILVA et al., 2009). Além disso, todo sistema eletroquímico requer um eletrodo de referência, que é quimicamente saturado e possui um potencial constante e fixo independente da composição da amostra (STRADIOTTO; YAMANAKA; ZANONI, 2003; WEISER, 2015b). Os principais eletrodos de referência podem ser compostos por calomelano, cloreto de prata-prata (BURNETT et al., 2000), hidrogênio ou ainda, por material combinado, que consiste em um eletrodo de vidro envolvido pelo eletrodo de referência de prata/cloreto de prata (FERREIRA; RIBEIRO, 2011). Tais eletrodos apresentam uma câmara contendo solução de enchimento e um dispositivo para formar a junção de líquido (BURNETT et al., 2000) como mostra a Figura 2.

Figura 2. Diagrama esquemático de um sensor eletroquímico potenciométrico. Adaptado de Wang (2006), criado em Biorender.com (2021).



Os EIS podem ser divididos em três grupos de acordo com a natureza do material que compõe a membrana, sendo classificados como eletrodos de vidro, líquido ou sólido. Os eletrodos de vidro são os mais comuns e estão disponíveis em muitos formatos e

tamanhos. Os eletrodos líquidos, são compostos por substâncias líquidas que não se misturam em água, impregnadas em uma membrana polimérica, utilizados para medições potenciométricas diretas de vários cátions polivalentes e de alguns ânions. Já os eletrodos sólidos são encontrados em uma ampla variedade de materiais como cristais únicos ou mistos, arames revestidos dentre outros, os quais apresentam como vantagem a ausência do eletrodo de referência interno e a miniaturização do sensor, sendo este, cada vez mais aplicado para o monitoramento clínico *in vitro* e *in vivo* de diferentes tipos de analitos (STRADIOTTO; YAMANAKA; ZANONI, 2003).

Os íons podem se mover por difusão ou migração de acordo com o seu tamanho e carga elétrica. Todas as espécies de íons podem se mover por difusão enquanto que apenas as espécies carregadas (dipolos) sofrem a migração, o que afeta diretamente a velocidade do transporte de íons entre os eletrodos e está diretamente relacionado com a diferença de potencial elétrico, uma vez que, a corrente elétrica que flui é proporcional à diferença de potencial do sistema e inversamente proporcional à resistência (FERREIRA; RIBEIRO, 2011). Além dos EIS, também há eletrodos quimicamente modificados (EQM) que são dispositivos compostos por duas partes, sendo uma o eletrodo base e a outra uma camada que possui espécies quimicamente ativas imobilizadas em sua superfície. Tais eletrodos podem utilizar técnicas voltamétricas ou amperométricas dependendo do tipo de aplicação (PEREIRA; SANTOS; KUBOTA, 2002). Diferentes métodos podem ser aplicados com uma ampla variedade de eletrodos a partir de técnicas eletroquímicas como potenciometria, amperometria e condutimetria para a mensuração de gases, eletrólitos e metabólitos de importância clínica (WEISER, 2015b). Dessa forma, para melhor compreensão do funcionamento dos AGS tais técnicas serão descritas a seguir.

2.2.1 Potenciometria

Por definição a potenciometria envolve a mensuração da diferença de potencial entre dois eletrodos, que ocorre quando há passagem ou interação do íon específico da amostra com a membrana do EIS, gerando uma diferença de potencial em relação ao eletrodo de referência até que o EIS alcance o equilíbrio na reação. Esse sistema eletroquímico é conectado a um voltímetro que mensura a diferença de potencial elétrico, no qual o valor é utilizado para calcular a concentração do íon na amostra (WEISER, 2015b). A potenciometria é uma técnica que permite a mensuração do pH, pCO₂ e concentração de eletrólitos como sódio

(Na⁺), potássio (K⁺), cálcio (Ca²⁺) e cloreto (Cl⁻) no sangue, soro, plasma, líquido cefalorraquidiano e urina (SILVA et al., 2009; WEISER, 2015b)

Os EIS que utilizam potenciometria são a principal tecnologia eletroquímica empregada em AGS. Geralmente os eletrodos de vidro são usados na mensuração de pH e Na⁺, enquanto que os eletrodos líquidos realizam a mensuração de K⁺, íon de amônio e Ca²⁺ e o eletrodo sólido é usado para mensuração de Cl⁻. Já para a mensuração da pCO₂ é empregado o eletrodo de pH modificado que possui uma câmara com solução de bicarbonato de sódio que é separada da amostra por uma membrana fina que permite a difusão do dióxido de carbono (CO₂), que por sua vez, mistura-se à solução interna do eletrodo, sofrendo dissociação, o que aumenta a concentração de íons de hidrogênio (H⁺) proporcionalmente à pCO₂ da amostra (WEISER, 2015b). A principal vantagem do uso da potenciometria para a mensuração destes analitos de interesse clínico está relacionado ao baixo custo, à simplicidade e à facilidade de automação, o que torna os sensores potenciométricos a escolha ideal para medições clínicas (STRADIOTTO; YAMANAKA; ZANONI, 2003).

A potenciometria pode ser classificada como indireta ou direta de acordo com a diluição da amostra. Os AGS modernos aplicam potenciometria direta para obtenção de parâmetros como pH, gases e eletrólitos a partir de uma amostra de sangue total, soro ou plasma não diluído, o que, teoricamente, evita o efeito do deslocamento de volume ocasionado pela presença de interferentes endógenos (DIMESKI, 2009; SEN et al., 2016).

2.2.2 Amperometria

Por definição, a amperometria é a técnica eletroquímica que mensura a tensão elétrica quando uma determinada voltagem é aplicada entre um eletrodo de referência e um eletrodo de trabalho, para causar a oxirredução de uma espécie química (STRADIOTTO; YAMANAKA; ZANONI, 2003; WEISER, 2015b), diferentemente do que ocorre na potenciometria, em que nenhuma voltagem é aplicada (WEISER, 2015b). Os sensores amperométricos normalmente são utilizados para a mensuração eletroquímica da pO₂, na qual uma voltagem conhecida é aplicada a um eletrodo, que permite a difusão da molécula de oxigênio (O₂) da amostra pela membrana seletiva para dentro do sistema no qual promoverá o contato da molécula com o eletrodo de platina, gerando uma reação de redução que produz corrente elétrica proporcional à pO₂ da amostra (WEISER, 2015b).

A amperometria também é utilizada em EQM, comumente empregados na

determinação de analitos como glicose e lactato. Tais sensores são denominados do tipo enzimáticos, uma vez que são capazes de imobilizar enzimas como desidrogenases dependentes de um determinado cofator, como nicotinamida adenina dinucleotídeo ou oxigenases, agindo como aceptoras de elétrons, capazes de regenerar a enzima após a reação com o substrato (PEREIRA; SANTOS; KUBOTA, 2002). Os sensores que utilizam amperometria apresentam vantagens quando comparados aos sensores potenciométricos, uma vez que apresentam maior rapidez, sensibilidade e precisão na mensuração de determinados analitos (PEREIRA; SANTOS; KUBOTA, 2002).

2.2.3 Condutimetria

A condutimetria é definida como a capacidade do líquido de conduzir corrente elétrica entre dois eletrodos quando uma voltagem conhecida é aplicada na amostra. A condutividade de um líquido dependerá da força iônica dos eletrólitos ali presentes, sendo esta, proporcional à sua concentração (WEISER, 2015b). Entre as três técnicas empregadas em sensores eletroquímicos, a condutimetria é a menos utilizada por ser usualmente não específica (PEREIRA; SANTOS; KUBOTA, 2002). Porém, com o advento dos EQM esse método tem se tornado mais viável, principalmente devido ao seu baixo custo e simplicidade, já que a presença do eletrodo de referência não é necessária neste método (STRADIOTTO; YAMANAKA; ZANONI, 2003). Geralmente a condutimetria é aplicada na mensuração do volume globular, uma vez que a fração plasmática conduz a corrente enquanto que a fração celular age como isolante impedindo a corrente, sendo assim, o cálculo do volume globular é inversamente proporcional ao valor da corrente gerada (WEISER, 2015b)

2.3 PRINCIPAIS PARÂMETROS HEMOGASOMÉTRICOS

Os AGS medem componentes específicos da amostra de sangue arterial ou venoso de forma direta por intermédio de sensores eletroquímicos e bioquímicos, ou indiretamente por meio de cálculos. A seguir serão descritos os principais parâmetros medidos e calculados por esse dispositivo, como também a aplicação desses parâmetros para a classificação e avaliação dos distúrbios ácido base do organismo.

2.3.1 Potencial hidrogeniônico

O potencial hidrogeniônico (pH) é mensurado por meio de um eletrodo de vidro que contém uma solução diluída de ácido clorídrico e um fio de prata revestido com uma camada de cloreto de prata. O eletrodo é imerso na solução cujo pH deve ser medido e conectado a um eletrodo externo de referência do tipo combinado (WANG, 2006). O eletrodo de referência fornece uma voltagem constante que é comparada com a voltagem produzida no eletrodo de medição. A diferença entre essas tensões é convertida e exibida como o pH da amostra (GONZALEZ; WADDELL, 2016).

O pH, conceitualmente é definido como o logaritmo negativo da concentração de H^+ no sangue (WEISER, 2015b). Assim, quando sua concentração aumenta o pH diminui, ocasionando acidemia relativa. Porém, quando esse diminui, ocorre a elevação do pH ocasionando alcalemia (ALLISON, 2015; CARLSON; BRUSS, 2008). A concentração de H^+ do líquido extracelular é mantida dentro de uma faixa estreita por meio de sistemas de tamponamento (FLAHERTY; BLACKWOOD, 2016; WEISER, 2015b), composto por tampões extracelulares e intracelulares responsáveis por manter o pH dentro do intervalo considerado ótimo para cada espécie (CARLSON; BRUSS, 2008; FLAHERTY; BLACKWOOD, 2016; GONZÁLEZ; SILVA, 2017).

2.3.2 Pressão parcial de dióxido de carbono

A pressão parcial de dióxido de carbono (pCO_2) reflete a concentração de CO_2 dissolvido no sangue oriundo do metabolismo celular. Esse gás é transportado na corrente sanguínea na forma de HCO_3^- , CO_2 dissolvido e ácido carbônico (H_2CO_3) para ser posteriormente eliminado pelos pulmões e rins (GONZÁLEZ; SILVA, 2017). A mensuração da pCO_2 é essencial para determinar as condições ventilatórias, uma vez que os pulmões são responsáveis pelo controle dos níveis de pCO_2 por meio da eliminação de CO_2 , sendo afetada diretamente pelo padrão respiratório e por alterações no estado ácido base (CASTRO; PATIL; KEENAGHAN, 2021). Tal medida é realizada por meio do eletrodo de Severinghaus, que consiste em um eletrodo de pH de vidro comum coberto por uma membrana seletiva de CO_2 com uma solução eletrolítica (bicarbonato de sódio - cloreto de sódio) aprisionada entre elas (WANG, 2006). Quando o CO_2 entra em contato com essa solução ocorre a redução do pH devido à formação do H_2CO_3 e H^+ resultantes, que, por sua vez, se difundem pela membrana

de vidro do eletrodo de pH e o potencial gerado então determina a concentração de $p\text{CO}_2$ da amostra (GONZALEZ; WADDELL, 2016; WANG, 2006).

2.3.3 Pressão parcial de oxigênio

A pressão parcial de oxigênio ($p\text{O}_2$) fornece informações sobre o estado da oxigenação do sangue arterial (CASTRO; PATIL; KEENAGHAN, 2021), sendo comumente usada para avaliar o grau de hipoxemia de pacientes. A mensuração da $p\text{O}_2$ é realizada por meio do eletrodo de Clark, que é um sensor amperométrico baseado em um par de eletrodos imersos em uma solução eletrolítica e separados da solução de teste por uma membrana hidrofóbica permeável a gases, preenchido por uma solução de cloreto de potássio e tampão, no qual o oxigênio se difunde através da membrana e é reduzido na superfície do eletrodo de detecção, gerando uma corrente resultante proporcional à taxa de difusão, o que resulta na $p\text{O}_2$ da amostra (WANG, 2006).

2.3.4 Eletrólitos

Eletrólitos são partículas eletricamente carregadas classificadas como cátions ou ânions quando apresentam carga positiva ou negativa, respectivamente (CARLSON; BRUSS, 2008; DIBARTOLA, 2012). Essas partículas estão presentes nos líquidos intra e extracelulares e são parte de um sistema fisiológico complexo, essencial para o funcionamento e manutenção da integridade das células (BOHN, 2015; SANAKAL et al., 2016). Os eletrólitos são mensurados por meio de eletrodos potenciométricos que apresentam seletividade para cada tipo de íon (WANG, 2006). Os principais eletrólitos de importância clínica, bem como sua técnica de mensuração serão descritos a seguir.

2.3.4.1 Sódio

A mensuração do sódio (Na^+) é realizada por meio de potenciometria, a partir de um eletrodo de vidro seletivo para este íon, no qual o contato com Na^+ na superfície da membrana do eletrodo gera um mecanismo de resposta complexo que envolve a troca iônica e

a difusão de íons para o interior da solução de enchimento do eletrodo, gerando uma diferença de potencial equivalente a concentração Na^+ da amostra (WANG, 2006). A determinação da concentração do Na^+ é útil na avaliação de doenças sistêmicas caracterizadas por sinais clínicos como êmese, diarreia, polidipsia, poliúria, fraqueza muscular, alterações neurológicas, edema, derrame cavitário ou desidratação (DIBARTOLA, 2012). O Na^+ é o principal cátion do líquido extracelular (LEC) que junto com outros íons, contribui para a manutenção da pressão e do volume sanguíneo, e sua concentração dependerá principalmente do equilíbrio hídrico (CARLSON; BRUSS, 2008; GONZÁLEZ; SILVA, 2017). O Na^+ também desempenha um importante papel na manutenção das funções normais dos nervos e músculos (BOHN, 2015). A concentração de Na^+ é regulada por meio do transporte ativo de bombas de Na^+ e K^+ das membranas plasmáticas (GONZÁLEZ; SILVA, 2017). A regulação da água e do Na^+ também está diretamente associada à manutenção da osmolalidade e do volume sanguíneo. Assim, pequenas alterações nestes parâmetros ocasionam a secreção de hormônios e a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, responsáveis pela manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico do organismo (BOHN, 2015). Dessa forma, a avaliação dos distúrbios relacionados à perda de Na^+ deve ser feita observando a osmolalidade da amostra (DIBARTOLA, 2012) e a água corporal total do animal (BOHN, 2015).

2.3.4.2 Potássio

O potássio (K^+) é o principal cátion intracelular responsável pela manutenção do potencial de repouso das membranas celulares, sendo que alterações em sua concentração podem ocasionar disfunção nos músculos cardíaco e esquelético (BOHN, 2015). Sua regulação é realizada por meio da alteração do estado ácido base por meio da translocação desse íon entre o líquido intra e extracelular além do mecanismo de excreção e reabsorção renal (CARLSON; BRUSS, 2008). A mensuração do K^+ por metodologia eletroquímica é realizada por meio de EIS impregnados com ionóforos que possuem o mesmo potencial de ação dos íons de K^+ , tais como a valinomicina ou bis-éter-coroa, o que permite uma alta seletividade para este íon (FERNANDES; KUBOTA; NETO, 2001; REED; ARMBRUSTER; COOPER, 2020). Dessa forma, quando os íons de K^+ da amostra entram em contato com a membrana seletiva deste eletrodo, é formado um complexo ionóforo- K^+ , e a diferença de cargas entre os lados da membrana gera um potencial elétrico de acordo com a concentração de íons de K^+ presentes na amostra (REED; ARMBRUSTER; COOPER, 2020).

2.3.4.3 Cloreto

A mensuração eletroquímica do cloreto (Cl^-) em amostras biológicas é realizada por meio de potenciometria aplicada por EIS que contém membranas sólidas compostas por cristais seletivos para este íon (STRADIOTTO; YAMANAKA; ZANONI, 2003). O Cl^- é o principal ânion do LEC que junto com o Na^+ , desempenha importante papel no transporte de água e eletrólitos, na eletroneutralidade e na osmolalidade, participando ativamente da regulação do equilíbrio ácido base (BOHN, 2015). Alterações na hidratação do paciente causadas por diluição ou concentração de água corporal geram mudanças proporcionais nas concentrações de Cl^- e Na^+ , portanto é recomendado realizar a avaliação destes dois eletrólitos em conjunto (CARLSON; BRUSS, 2008; DIBARTOLA, 2012). Para atribuir o desequilíbrio hídrico a alterações propriamente causadas por anormalidades na concentração de Cl^- deve-se estimar o Cl^- corrigido (1) multiplicando o seu valor medido pelo resultado da divisão do valor de referência do Na^+ pelo seu valor medido (BOHN, 2015; DIBARTOLA, 2012).

$$(1) [\text{Cl}^-] \text{ corrigido} = \left(\frac{[\text{Na}^+] \text{ normal}}{[\text{Na}^+] \text{ medido}} \right) \times [\text{Cl}^-] \text{ medido}$$

A hiperclorêmia ocorre frequentemente devido ao déficit hídrico, à hipobicarbonatemia associada a perdas pelo trato gastrointestinal e renal, mas também pode estar associada à presença de haletos como brometo ou iodeto na amostra, que podem ocasionar o aumento espúrio deste íon quando medido por metodologia eletroquímica (BOHN, 2015). A hipoclorêmia está associada a perdas excessivas por vômito, terapia com diuréticos, acidose respiratória crônica, hiperadrenocorticismo e exercícios, e também pode ocorrer de forma iatrogênica, devido ao uso de soluções com altas concentrações de Na^+ . Falsas diminuições ou aumentos na concentração de Cl^- também são relatadas em resultados laboratoriais de amostras lipêmicas obtidas por espectrofotometria (DIBARTOLA, 2012).

2.3.4.4 Cálcio ionizado

O cálcio ionizado (iCa^{2+}) é considerado a fração biologicamente ativa do cálcio total, sendo geralmente solicitada para confirmação de anormalidades associadas à

concentração do cálcio total (BOHN, 2015). Sua mensuração é realizada por meio de EIS de membrana líquida, no qual a metodologia aplicada exclui a influência das proteínas plasmáticas na concentração do cálcio total. Desta forma, oferece resultados superiores para avaliação de anormalidades endócrinas e metabólicas (NELSON, 2012), sendo mais útil na avaliação de pacientes com hipocalcemia (MEUTEN, 2015). Muitas variáveis pré-analíticas podem ocasionar resultados espúrios na concentração de iCa^{2+} , como por exemplo, o método de colheita de amostra e a quantidade e o tipo de heparina utilizado (ANDRIOLO et al., 2018; GIOVANINNI et al., 2007; NELSON, 2012). Desvios de iCa^{2+} ocorrem conjuntamente com desvios do equilíbrio ácido base, uma vez que, mudanças no pH da amostra podem ocasionar falso aumento desse íon na medida em que o pH diminui (MEUTEN, 2015; NELSON, 2012).

2.3.4.5 Glicose

A aferição da glicose sanguínea é útil para o diagnóstico de muitas doenças metabólicas como diabetes mellitus, doença de Cushing, hipertireoidismo e pancreatite (ALLISON, 2015). Sua mensuração é realizada por meio de um sensor amperométrico enzimático baseado no aprisionamento da glicose oxidase (WANG, 2006). A concentração de glicose sanguínea depende da absorção intestinal, da produção hepática e da gliconeogênese renal e sua regulação depende do tempo decorrido após a refeição, do uso da glicose pelos tecidos e de hormônios como insulina, glucagon, catecolaminas e hormônio do crescimento (ALLISON, 2015). A hipoglicemia pode estar associada ao uso excessivo de glicose pelos tecidos, insuficiência hepática, hipoadrenocorticismos, hipopituitarismo, neoplasias, sepse, inanição ou má absorção, intoxicação por xilitol, como também a causas juvenis, neonatais e gestacionais. Ou ainda pode ocorrer de forma iatrogênica por meio da administração de insulina em pacientes diabéticos (ALLISON, 2015; NELSON, 2012). Enquanto que a hiperglicemia é comumente devida a doenças como a diabetes mellitus ou a causas fisiológicas associadas à alimentação, diestro, excitação, estresse e também devido ao uso de medicamentos que inibem a liberação de insulina (ALLISON, 2015).

2.3.4.6 Lactato

O lactato é um produto residual de metabolismo da glicose que ocorre em

situações de anaerobiose para suprimir a produção de energia em resposta à hipoperfusão ou hipóxia (GILLESPIE; ROSENSTEIN; HUGHES, 2017). O acúmulo de ácido láctico promove alteração do pH, ocasionando acidemia normalmente associada ao trabalho muscular extremo, à deficiência de enzimas essenciais da cadeia respiratória, miopatias hereditárias, cardiomiopatias, diabetes mellitus, hepatopatias, toxemia da gestação, hipoxia, choque, hipovolemia e anemia (GONZÁLEZ; SILVA, 2017; OLBY, 2016). A análise do lactato sanguíneo é realizada por meio de sensor amperométrico de lactato desidrogenase (PEREIRA; SANTOS; KUBOTA, 2002) sendo comumente utilizado na previsão do prognóstico e sobrevida em ambientes de cuidados intensivos humanos e veterinários (HAGMAN et al., 2009). A análise do lactato também é indicada na avaliação da intolerância ao exercício, sendo que nesses casos é indicado realizar a colheita de amostras antes e imediatamente após o aparecimento dos sinais clínicos de animais recém exercitados quando houver suspeita de miopatia metabólica subjacente (OLBY, 2016).

2.3.5 Hemoglobina

A hemoglobina é uma proteína tetramérica composta por quatro cadeias polipeptídicas de globina contendo um grupo proteico heme com um íon de ferro central, capaz de se ligar a quatro moléculas de oxigênio quando este se encontra no estado ferroso (CARLSON; BRUSS, 2008). A hemoglobina é o principal tampão intracelular responsável pela manutenção do equilíbrio ácido base e pelo transporte de O_2 no sangue. Grande parte da concentração de hemoglobina se encontra no interior dos eritrócitos, porém uma mínima fração pode estar presente no plasma em decorrência da degradação eritrocitária (GONZÁLEZ; SILVA, 2017).

A mensuração da hemoglobina e de seus derivados em AGS, pode ser realizada pelo método de absorção espectral a partir de comprimentos de onda característicos (SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS, 2011), ou então, estimada em AGS convencionais pela correlação entre a pO_2 com o valor de saturação da hemoglobina em função do pH e da sua curva padrão de dissociação, podendo esta, fornecer resultados inexatos (NASCIMENTO et al., 2008). AGS que realizam co-oximetria mensuram: hemoglobina total (tHb), que corresponde à soma de todas as frações de hemoglobina medidas; oxihemoglobina (O_2Hb) que é a fração ligada reversivelmente ao O_2 ; desoximeglobina (HHb) é a fração com capacidade de ligação ao O_2 ; metehemoglobina (MetHb) corresponde à fração oxidada, incapaz

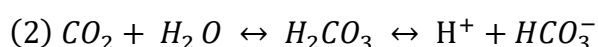
de se ligar ao O₂; e por último, a carboxihemoglobina (COHb) é a fração ligada ao CO₂ (SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS, 2011).

2.3.6 Principais parâmetros calculados

2.3.6.1 Bicarbonato

A maior parte do CO₂ é transportada na corrente sanguínea dissolvido no plasma na forma de íon bicarbonato (HCO₃⁻) (CARLSON; BRUSS, 2008). A capacidade de tamponamento do sistema HCO₃⁻ é superior aos demais ácidos fracos do organismo, devido a sua velocidade de tamponamento, que está diretamente ligada às respostas respiratória e renal responsáveis pela manutenção do pH, por meio da excreção e reabsorção dos seus produtos finais (FLAHERTY; BLACKWOOD, 2016; GONZALEZ; WADDELL, 2016).

A concentração de HCO₃⁻ não limita o poder de tamponamento da equação abaixo, uma vez que, há grande quantidade dessa molécula no LEC e o mesmo pode ser reabsorvido e regenerado pelos rins. Dessa forma, quando há aumento na concentração de CO₂ a equação se desloca para a direita gerando excesso de H⁺ e HCO₃⁻ que conseqüentemente serão excretados pela via renal. Por outro lado, quando há excesso de H⁺, a equação desloca-se para a esquerda, gerando um aumento proporcional de CO₂ que pode ser eliminado pela via respiratória (FLAHERTY; BLACKWOOD, 2016), como demonstra a equação a seguir:



Esse sistema, também interage com a hemoglobina presente nos eritrócitos, tanto para favorecer a dissociação do H⁺, por meio da ligação da hemoglobina com a molécula de O₂ no pulmão, deslocando a equação para esquerda, como também nos tecidos, liberando O₂ para o tecido e se ligando ao H⁺, deslocando a equação para a direita (WEISER, 2015a), portanto, a hemoglobina e o HCO₃⁻ são considerados os sistemas tampões mais relevantes para a manutenção do equilíbrio ácido base.

O HCO₃⁻ normalmente é estimado matematicamente pelos AGS a partir da pCO₂ e pH da amostra (FLAHERTY; BLACKWOOD, 2016) em dois tipos: bicarbonato real (HCO₃⁻ act) e o bicarbonato padrão (HCO₃⁻ std). O HCO₃⁻ act (3) é determinado diretamente a

partir dos valores de pH e pCO_2 , portanto, reflete alterações de ordem respiratória e metabólica no sangue. Sendo assim, os valores de HCO_3^- act poderão ser anormais tanto na presença de um distúrbio respiratório quanto metabólico (FLAHERTY; BLACKWOOD, 2016; SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS, 2011).

$$(3) HCO_3^- \text{ act} = 0,0307 \times pCO_2 \times 10^{(pH(\text{Temperatura})-6,105)}$$

Já o HCO_3^- std estima a concentração de HCO_3^- oriunda apenas de fatores metabólicos, considerando uma titulação de pCO_2 igual a 40 mmHg (4) (SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS, 2011). Assim, resultados anormais somente são vistos quando há um distúrbio metabólico primário ou compensação metabólica para um distúrbio respiratório (FLAHERTY; BLACKWOOD, 2016).

$$(4) HCO_3^- \text{ std} = 24,5 + 0,9 \times A + [(A - 2,9)^2] \times (2,65 + 0,31 \times tHb) / 1000$$

$$\text{Onde } A = Ebb - 0,2 \times tHb \times (100 - 40) / 100$$

2.3.6.2 Excesso de bases

O *base excess* (BE) ou excesso de base, é definido como o número de miliequivalentes de ácido ou base necessários para titular um litro de sangue sob condições controladas de pH, temperatura e pCO_2 (COREY, 2003). Resultados negativos são considerados déficits e representam acidose metabólica, enquanto resultados positivos são denominados excessos e por sua vez, são interpretados como alcalose metabólica (CARLSON; BRUSS, 2008; SÁNCHEZ-DÍAZ et al., 2017). De toda forma, valores anormais neste parâmetro indicam desvio na concentração principalmente de HCO_3^- (CARLSON; BRUSS, 2008; GONZÁLEZ; SILVA, 2017).

Os AGS fornecem dois tipos de parâmetros de excesso/déficit de bases: excesso/déficit de base de líquido extracelular (BE_{ecf}) e o excesso/déficit de base do sangue (BE_B). O BE_{ecf} também denominado de BE *in vivo*, é utilizado para diferenciação do distúrbio no componente metabólico, uma vez que, este parâmetro não considera em sua equação (5) a concentração de pCO_2 (ROEMER, 2011).

$$(5) BE_{ecf} = HCO_3^- \text{ act} - 24,8 + (16,2 \times (pH(\text{Temperatura}) - 7,40))$$

O BE_B por sua vez, é conhecido como BE *in vitro* e é utilizado para a correção dos distúrbios do HCO_3^- , uma vez que sua fórmula (6) considera a concentração da hemoglobina total (tHb), o que permite somente avaliar o componente metabólico dos distúrbios ácido base independente da concentração do CO_2 *in vitro* (COREY, 2003):

$$(6) BE_B = (1 - 0,014 \times tHb) \times [(HCO_3^- \text{ act} - 24.8 + ((7,7 + 1,43 \times tHb) \times (pH(\text{Temperatura}) - 7.40)))]$$

Dessa forma, o cálculo estima a quantidade de HCO_3^- necessária para corrigir um desequilíbrio metabólico grave considerando o valor usual do espaço provável do HCO_3^- varia de 0,3 a 0,4 L/kg (CARLSON; BRUSS, 2008), conforme mostra a Equação 7 abaixo:

$$(7) HCO_3^- \text{ requerido} = \text{Peso (kg)} \times \text{Espaço provável do } HCO_3^- \text{ (L/kg)} \times BE_B$$

2.3.6.3 *Anion gap*

O *anion gap* (AG) ou janela aniônica, estima a presença de ânions não medidos no plasma (ANM) (BARBOSA; ALVES; QUEIROZ FILHO, 2006; CONSTABLE, 2014) e permite a diferenciação de causas de acidose metabólica e distúrbios ácido base mistos (DIBARTOLA, 2012). Os principais ANM são proteínas plasmáticas (principalmente albumina) e ácidos orgânicos como lactato, fosfato e sulfato (TORRENTE ARTERO, 2017). O cálculo do AG é dado pela diferença entre a concentração dos cátions e ânions medidos no plasma (8) (CONSTABLE, 2014; DIBARTOLA, 2012).

$$(8) AG = ([Na^+] + [K^+]) - ([Cl^-] + [HCO_3^- \text{ act}])$$

Alterações no valor do AG indicam mudanças na concentração destes íons causadas por variações na concentração de ANM (CONSTABLE, 2014). A concentração do K^+ pode ser omitida da equação devido a sua pequena contribuição para a diferença da carga elétrica geral da solução (FLAHERTY; BLACKWOOD, 2016). No entanto, isso não se aplica à espécie bovina, uma vez que, a concentração de K^+ pode variar acentuadamente (CONSTABLE, 2014). O AG não é um método confiável quando há alteração na concentração

de albumina e/ou de fosfato, uma vez que sua carga elétrica é dependente desses analitos, o que inviabiliza sua precisão na identificação de íons fortes não mensurados (BARBOSA; ALVES; QUEIROZ FILHO, 2006; CONSTABLE, 2014; FELDMAN; SONI; DICKSON, 2005; FENCL; LEITH, 1993).

2.3.6.4 Osmolalidade

A osmolalidade se refere à concentração de partículas osmoticamente ativas por quilograma de um solvente, podendo ser medida na depressão do ponto de congelamento, ou na elevação do ponto de ebulição de uma solução comparada à água, ou ainda, estimada por meio de cálculos os quais consideram como elementos osmoticamente ativos as concentrações de Na^+ , glicose e ureia para obtenção deste parâmetro (BOHN, 2015; DIBARTOLA, 2012). A diferença entre a osmolalidade medida e a calculada é chamada de gap osmolal e sua determinação é extremamente útil para a verificação de erros laboratoriais causados geralmente pela presença de hiperlipidemia ou hiperproteinemia acentuada o que leva à diminuição da água sérica ou ainda, pode indicar a presença de altas concentrações de substâncias tóxicas exógenas no sangue como manitol, etanol, acetona, etilenoglicol entre outros (CARLSON; BRUSS, 2008).

2.4 ALTERAÇÕES DO EQUILÍBRIO ÁCIDO BASE

A avaliação do equilíbrio ácido base e seus distúrbios pode ser realizada em amostras de sangue venoso ou arterial e interpretadas a partir de diferentes abordagens. A abordagem tradicional ainda é a mais utilizada na prática clínica, no entanto, se mostrou ineficiente para a identificação de distúrbios ácido base complexos (HOPPER et al., 2014), devendo ser considerada quando não houver alterações nas concentrações de proteínas, fosfato e eletrólitos (HASUDA et al., 2020). Já a abordagem quantitativa, também denominada de modelo de íons fortes, tem mostrado resultados mais proeminentes na identificação de distúrbios metabólicos em cães e gatos em estado crítico, quando comparada ao método tradicional (HOPPER et al., 2014). Sendo considerada uma alternativa viável para a caracterização de distúrbios complexos (BURCHELL et al., 2020). Cada uma dessas abordagens apresenta vantagens e limitações (CARLSON; BRUSS, 2008). que serão abordados adiante, junto com seus aspectos principais e seu uso na interpretação da gasometria em

pequenos animais.

2.4.1 Abordagem tradicional

A abordagem tradicional é baseada na equação de Henderson-Hasselbalch, a qual determina que mudanças no pH ocorrem devido a desequilíbrios na dissociação do H_2CO_3 no plasma. Assim, a avaliação do equilíbrio ácido base é inicialmente realizada pela análise conjunta de três variáveis: pH, pCO_2 e HCO_3^- , as quais são utilizadas para a caracterização desses distúrbios e determinação da sua origem (FENCL; LEITH, 1993). Dessa forma, os distúrbios ácido base são tradicionalmente categorizados em quatro grupos: acidose ou alcalose respiratórias, identificados a partir de anormalidades na pCO_2 ; e acidose ou alcalose metabólicas associadas a alterações do pH devido a mudanças na concentração do HCO_3^- (ZAGER; FLETCHER; GOGGS, 2018). A Tabela 1 evidencia as alterações típicas desses distúrbios. Para ampliar a compreensão dos distúrbios metabólicos que ocorrem independente das alterações da pCO_2 , os parâmetros EB e AG foram posteriormente incluídos na abordagem tradicional (COREY, 2003).

Tabela 1. Diagnóstico dos distúrbios ácido base primários classificados pela abordagem tradicional. Adaptada de Carlson e Bruss (2008) e Dibartola (2012).

Diagnóstico	pH	Distúrbio primário	Resposta compensatória
Acidose respiratória	↓	↑ pCO_2	↑ HCO_3^-
Alcalose respiratória	↑	↓ pCO_2	↓ HCO_3^-
Acidose metabólica	↓	↓ HCO_3^-	↓ pCO_2
Alcalose metabólica	↑	↑ HCO_3^-	↑ pCO_2

Abreviaturas: HCO_3^- (íon bicarbonato); pH (potencial hidrogeniônico); pCO_2 (pressão parcial de dióxido de carbono); ↓ (diminuição); ↑ (aumento).

A acidose respiratória é caracterizada pelo decréscimo do pH associado a causas de hipoventilação que resultam no acúmulo de CO_2 . A resposta compensatória esperada para correção deste distúrbio é a reabsorção do HCO_3^- e excreção do H^+ pelo sistema urinário (CARLSON; BRUSS, 2008; DIBARTOLA, 2012). As principais causas de acidose respiratória são doenças pulmonares primárias, doenças ou fármacos que deprimem o centro respiratório e o uso de anestesia geral em sistema fechado (CARLSON; BRUSS, 2008).

Alcalose respiratória é caracterizada pelo aumento do pH associado à diminuição da $p\text{CO}_2$, devido à hiperventilação associada a fatores como doenças pulmonares que resultam em hipoxemia, insuficiência cardíaca congestiva, anemia grave, distúrbios psicogênicos ou neurológicos, dor, estresse e aumento da temperatura corporal especialmente em animais que não transpiram através da pele (CARLSON; BRUSS, 2008). A resposta compensatória adequada inicial ocorre por meio do tamponamento da $p\text{CO}_2$ pelo HCO_3^- presente no LEC e posteriormente, por meio da eliminação renal de HCO_3^- (FLAHERTY; BLACKWOOD, 2016). O resultado do consumo e excreção de HCO_3^- é a retenção do Cl^- , o que acarreta quadros de hiperclôremia associada à alcalose respiratória (CARLSON; BRUSS, 2008).

A acidose metabólica ocorre devido à perda do HCO_3^- com consequente falha na excreção renal do H^+ associada ao acúmulo de ácidos orgânicos no LEC, o que resulta na diminuição do pH sanguíneo (FLAHERTY; BLACKWOOD, 2016). No caso da acidose metabólica, a resposta compensatória inicialmente acarreta a diminuição da $p\text{CO}_2$ devido ao consumo do sistema $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-$, além da participação de tampões intracelulares e da troca catiônica entre o H^+ e K^+ , o que, por sua vez, promove aumento da concentração deste íon no plasma (CARLSON; BRUSS, 2008). Pelo princípio da eletroneutralidade toda diminuição de HCO_3^- resulta no aumento do Cl^- para contrabalancear a carga elétrica geral da solução, o que promove hiperclôremia, assim como ocorre na alcalose respiratória (FLAHERTY; BLACKWOOD, 2016).

Para determinar qual doença primária é a causa da acidose metabólica é recomendado avaliar o AG. Dessa forma, o seu aumento está associado ao acúmulo de ácidos orgânicos, como ácido láctico e cetoácidos, além de intoxicação por etilenoglicol e salicilato. A diminuição do AG está diretamente associada a hipoalbuminemia e hipofosfatemia, e apesar de ser menos comum, também pode ocorrer em casos de aumento de cátions não mensurados (CNM), como globulinas, cálcio e magnésio presentes no LEC. Valores de AG normais associadas à hiperclôremia ocorrem em quadros de diarreia grave, disfunção renal, uso de medicamentos inibidores da anidrase carbônica, uso de agentes acidificantes exógenos, hiperalimentação parenteral rica em aminoácidos e erros na taxa de velocidade de infusão de soluções intravenosas (DIBARTOLA, 2012; FLAHERTY; BLACKWOOD, 2016; TORRENTE ARTERO, 2017).

O BE_{ecf} é outro parâmetro frequentemente usado para auxiliar na diferenciação do distúrbio do componente metabólico. Dessa forma, valores anormais deste parâmetro indicam desvio na concentração principalmente de HCO_3^- . Sendo assim, resultados

de BE negativos ocorrem em distúrbios associados à acidose metabólica, enquanto que resultados positivos são interpretados como alcalose metabólica (GONZÁLEZ; SILVA, 2017; SÁNCHEZ-DÍAZ et al., 2017).

Portanto, para a interpretação do distúrbio ácido base pela abordagem tradicional primeiro é recomendado verificar se há alteração no pH. Em sequência deve ser realizada a identificação de alterações na $p\text{CO}_2$ ou no HCO_3^- , para determinar se o distúrbio primário presente é de caráter respiratório ou metabólico. Por fim, deve ser verificado se os mecanismos de compensação foram efetivos (SŁAWUTA; GLIŃSKA-SUCHOCKA, 2012). Caso o distúrbio primário investigado se refira ao componente metabólico, a avaliação do BE permite a diferenciação em acidose ou alcalose metabólica. Enquanto que a determinação do AG facilita a compreensão da causa do distúrbio metabólico (GONZÁLEZ; SILVA, 2017; TORRENTE ARTERO, 2017). Para facilitar a compreensão da abordagem tradicional, a Tabela 2 resume os principais critérios e o diagnóstico associado.

Tabela 2. Critérios diagnósticos para interpretação da gasometria pela abordagem tradicional. Adaptado de Carlson e Bruss (2008) e Constable (2000).

Chave	Critério	Interpretação
Identificação do distúrbio ácido base	↑pH	Alcalemia
	↓ pH	Acidemia
Determinação do distúrbio primário	↓ $p\text{CO}_2$	Alcalose respiratória
	↑ $p\text{CO}_2$	Acidose respiratória
	↓ HCO_3^-	Acidose metabólica
	↑ HCO_3^-	Alcalose metabólica
Diferenciação do distúrbio ácido base	BE_{ecf} (negativo)	Acidose metabólica
	BE_{ecf} (positivo)	Alcalose metabólica
Identificação da causa da acidose metabólica	AG normal + ↑ $[\text{Cl}^-]$	Acidose hiperclorêmica
	↑ AG	Excesso de ânions não medidos
	↓ AG	Hipoalbuminemia e hipofosfatemia

Abreviaturas: AG (*anion gap*); Cl^- (ion cloreto); HCO_3^- (ion bicarbonato); pH (potencial hidrogeniônico); $p\text{CO}_2$ (pressão parcial de dióxido de carbono); ↓ (diminuição); ↑ (aumento); → (resposta esperada).

A abordagem tradicional apresenta como principal vantagem a facilidade para aplicação das fórmulas, sendo necessário apenas os valores fornecidos pelo hemogasômetro

para sua interpretação e realização dos cálculos do BE e AG. As principais desvantagens se devem a dificuldade de explicar a causa dos distúrbios fisiológicos, principalmente por não considerar as variações nos valores de eletrólitos e ácidos fracos (albumina). Além disso, o cálculo do BE e do AG frequentemente falham na detecção de ânions não medidos. Dessa forma, a abordagem tradicional é indicada para avaliação de pacientes que não apresentam múltiplas disfunções orgânicas (BARBOSA; ALVES; QUEIROZ-FILHO, 2006).

2.4.2 Abordagem quantitativa ou modelo de íons fortes

A abordagem quantitativa foi elaborada por Stewart em 1983 baseada na lei da eletroneutralidade, no equilíbrio da dissociação de ácidos fracos e na lei da conservação das massas. Que partiu da concepção que soluções são sistemas onde o efeito de múltiplos mecanismos independentes interagem entre si, na qual, o efeito de um único mecanismo isolado não é suficiente para explicar as transformações que ali ocorrem (STEWART, 1983). Dessa forma, um novo método, mais completo e não menos necessário para a discussão e identificação dos fatores determinantes da concentração de H^+ em soluções aquosas foi criado (GOMEZ; KELLUM, 2015). Essa abordagem propôs que o pH e a concentração de HCO_3^- são variáveis dependentes determinadas por três fatores independentes, sendo eles a pCO_2 ; a diferença de íons fortes (SID) e a concentração ácidos fracos (A_{tot}) (CONSTABLE, 2014). Nessa abordagem a acidose e a alcalose respiratórias são definidas a partir do valor da pCO_2 , enquanto que os distúrbios metabólicos são subdivididos em desequilíbrios causados por alterações relacionadas à SID e alterações relacionadas ao A_{tot} (ZAGER; FLETCHER; GOGGS, 2018).

A SID reflete à diferença entre a carga de cátions (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} e Mg^{2+}) e ânions fortes (Cl^- , lactato, sulfato, cetoácidos, ácidos graxos não esterificados) que se encontram totalmente dissociados do pH fisiológico (CONSTABLE, 2014). Pode ser calculada considerando apenas a diferença da concentração de cátions e de ânions fortes, também conhecida como SID aparente (SIDa) (9) ou pela SID efetiva (SIDe) (10) a qual considera a participação dos ácidos fracos (fosfato e albumina) e o balanço do CO_2 no equilíbrio elétrico (GOMEZ; KELLUM, 2015). A SIDe apresenta resultados mais significativos para aplicação clínica porque leva em consideração praticamente todos os tampões plasmáticos (SŁAWUTA; GLIŃSKA-SUCHOCKA, 2012). O hiato de íons fortes (SIG) (11), por sua vez, expressa a concentração de ANM presentes na solução a partir da diferença entre SIDa e a SIDe (GOMEZ; KELLUM, 2015).

$$(9) \text{SIDa} = [(Na^+) + [K^+] + [Mg^{2+}] + [Ca^{2+}]) - ([Cl^-] + Lactato)]$$

$$(10) \text{SIDE} = HCO_3^- + A_{tot}$$

$$(11) \text{SIG} = \text{SIDa} - \text{SIDE}$$

A avaliação da SID permite a identificação de mudanças na água livre, desequilíbrios de cloreto de sódio que resultam de perdas excessivas ou retenção desproporcional de Na^+ e Cl^- , até o acúmulo de ânions orgânicos fortes não mensurados como o fosfato (CARLSON; BRUSS, 2008). A obtenção de um valor preciso para a determinação da SIDA é a principal limitação dessa abordagem, uma vez que é impossível identificar todos os íons fortes presentes no plasma. Apesar de haver a possibilidade de incluir ânions e cátions para ampliar a precisão do método, o cálculo sempre fornecerá apenas uma estimativa dessa diferença e medições individuais de íons podem ocasionar erros cumulativos nesse parâmetro (CONSTABLE, 1999).

A A_{tot} se refere à concentração plasmática total de íons tampão não voláteis como albumina, globulinas e fosfato inorgânico (CONSTABLE, 2014). Os íons tampão não voláteis são derivados de ácidos fracos e bases conjugadas presentes no plasma e estes, dependem do pH fisiológico para serem eficazes. Diferente do tampão H_2CO_3 / HCO_3^- que é um sistema aberto e ilimitado que responde prontamente a mudanças nos níveis de pCO_2 , o sistema tampão não volátil é um sistema heterogêneo, fechado, composto por um número limitado e constante de tampões disponíveis. O cálculo da A_{tot} é realizado pela soma da concentração de ácidos fracos e bases fracas dissolvidas no plasma (CONSTABLE, 1999). Na qual, a equação (12) considera a contribuição elétrica dos ácidos fracos não voláteis (albumina e fosfato) para a manutenção da eletroneutralidade plasmática (BONIATTI et al., 2009).

$$(12) A_{tot} = [(Albumina \times (0,123 \times pH) - 0,631) + (Fosfato \times 0,323 \times (0,309 \times pH) - 0,469)]$$

A hipoalbuminemia promove alcalose com diminuição da A_{tot} , seguido do aumento compensatório do HCO_3^- enquanto que a hiperalbuminemia ocasiona acidose, com aumento da A_{tot} associado à diminuição do HCO_3^- . A acidose por hipofosfatemia é menos frequente devido à baixa concentração do fosfato inorgânico no plasma (CARLSON; BRUSS, 2008). Os critérios diagnósticos para interpretação da gasometria pela abordagem de íons fortes encontram-se resumidos na Tabela 3.

Tabela 3. Critérios diagnósticos para interpretação da gasometria pela abordagem de íons

fortes. Adaptado de Constable (1999); Fencel et al. (2000); Sławuta; Glińska-Suchocka (2012) e Stewart (1983).

Origem	Critério	Interpretação
Respiratório	↓ pCO ₂	Alcalose respiratória
	↑ pCO ₂	Acidose respiratória
Metabólico	↑ [A _{tot}]	Acidose metabólica
	↓ [A _{tot}]	Alcalose metabólica
	↓ SIDa / SDe	Acidose metabólica
	↑ SIDa / SDe	Alcalose metabólica
	↑ SIG	Alcalose por ↑ SIG
	↓ SIG	Acidose por ↓ SIG

Abreviaturas: A_{tot} (ácidos fracos totais não voláteis); HCO₃⁻ (íon bicarbonato); pH (potencial hidrogeniônico); pCO₂ (pressão parcial de dióxido de carbono); SIDa (diferença de íons fortes aparente); ↓ (diminuição); ↑ (aumento).

A abordagem quantitativa fornece uma análise mais fidedigna dos distúrbios relacionados ao componente metabólico em pacientes com alterações na concentração da albumina, fosfato, lactato e/ou cetoácidos. O que permite a melhor compreensão dos mecanismos causais associados ao distúrbio, além da sua magnitude e a detecção de anormalidades mistas. A principal desvantagem desse método é o uso de equações matemáticas complexas e a combinação de parâmetros hemogasométricos e bioquímicos para obtenção das variáveis calculadas utilizadas para a avaliação do estado ácido base (BARBOSA; ALVES; QUEIROZ-FILHO, 2006).

2.5 LIPEMIA

A lipemia é um termo laboratorial usado para descrever a aparência turva ou lactescente do soro ou plasma resultante do acúmulo de lipoproteínas na circulação (NIKOLAC, 2014; XENOULIS; STEINER, 2010). A lipemia é considerada um dos principais interferentes endógenos presentes na rotina laboratorial (ANDRIOLO et al., 2018) e pode ter relação direta com eventos fisiológicos relacionados ao metabolismo pós-prandial de lipídios

e/ou a doenças e condições que cursem com hiperlipidemia (MARTÍNEZ-SUBIELA; CERÓN, 2005). A avaliação da interferência da lipemia nas análises laboratoriais pode ser realizada pela adição de emulsões lipídicas em amostras de soro ou por meio de amostras lipêmicas (ANDRIOLO et al., 2018).

Na espécie canina, a lipemia pós-prandial é um estado fisiológico transitório que dura em média 12 horas, normalmente ocasionado pela ingestão de dietas ricas em ácidos graxos (JOHNSON, 2005). Podendo ocorrer devido à hipertrigliceridemia e/ou à hipercolesterolemia, sendo que essa, por sua vez, quando ocorre isoladamente, nem sempre é capaz de induzir a turbidez do soro (RADIN, 2015). Normalmente a lipemia é observada cerca de uma hora após a ingestão do alimento e atinge o pico na concentração de triglicerídeos entre duas a quatro horas após a refeição (SILVA et al., 2018). Outros autores observaram que o pico de triglicerídeos ocorre entre seis a oito horas após a ingestão do alimento (RADIN, 2015), no entanto, tal variabilidade pode ter sido influenciada pelo ciclo circadiano do metabolismo pós-prandial (BERTOLUCCI; FAZIO; PICCIONE, 2008) e pela quantidade de gordura presente na refeição, sendo que dietas ricas em ácidos graxos podem contribuir para elevadas concentrações de lipídios séricos por um tempo maior na circulação quando comparado a dietas com quantidade adequada de calorias (RADIN, 2015).

O nível de turbidez do soro é comumente associado à concentração de triglicerídeos da amostra. Na espécie canina, considera-se que, em privação de alimento, o soro de cor palha contém concentração de triglicerídeos inferior a 200 mg/dL e o soro nebuloso contém cerca de 300 mg/dL. A opacidade somente pode ser vista com concentrações de triglicerídeos superiores a 600 mg/dL, enquanto que a turvação semelhante ao do leite desnatado pode ter concentrações de triglicerídeos tão elevadas quanto 1.000 mg/dL e a turvação semelhante ao do leite integral pode indicar concentrações de triglicerídeos de 2.500 a 4.000 mg/dL (BAUER, 2004).

A persistência da lipemia em cães e gatos pode ser sugestivo de dislipidemias de caráter genético ou secundárias a distúrbios metabólicos e endócrinos como hipotireoidismo, hiperadrenocorticismos, diabetes melito, obesidade, resistência insulínica, síndrome metabólica, lipidose hepática, pancreatite, endotoxemia e inflamação (RADIN, 2015). Nesse caso, a diferenciação das alterações lipídicas é fundamental para o direcionamento clínico.

A abordagem baseada na inspeção visual da lipemia é ainda amplamente utilizada principalmente em amostras destinadas a obtenção do soro (NIKOLAC, 2014), por fornecer uma estimativa útil das concentrações de triglicerídeos (BAUER, 2004). Entretanto, essa abordagem não é útil para a gasometria (Figura 3), visto que a detecção visual do aumento

da turbidez do plasma em amostras de sangue total não é percebida no momento da análise (NIKOLAC, 2014; SALVAGNO et al., 2012) uma vez que está deve ser preferencialmente realizada em um intervalo máximo de 30 minutos após a colheita (ANDRIOLO et al., 2018).

Figura 3. Amostras sangue venoso de cães saudáveis durante o período pós-prandial exibindo turvação lactescente do plasma após a análise hemogasométrica.



Fonte: Arquivo pessoal (2021).

2.5.1 Mecanismos de interferência da lipemia

A turbidez do soro causada pelo acúmulo de lipoproteínas promove interferências analíticas em diferentes métodos laboratoriais por quatro mecanismos: dispersão da luz, deslocamento da fase aquosa do soro, aumento da hemólise (ALLEMAN, 1990; NIKOLAC, 2014) e interação físico-química (DIMESKI, 2009; MARTÍNEZ-SUBIELA; CERÓN, 2005) Tais fatores podem interferir diretamente em imunoenaios, eletroforese de proteínas e principalmente em análises espectrofotométricas e eletroquímicas (NIKOLAC, 2014).

As lipoproteínas podem interferir em ensaios imunoenzimáticos por meio da interação físico-química não específica alterando o sítio de ligação entre a proteína e os anticorpos (NIKOLAC, 2014). Resultados espúrios já foram documentados em amostras de

sangue canino em teste de proteína C-reativa (MARTÍNEZ-SUBIELA; CERÓN, 2005); cortisol (LUCENA; MORENO; GINEL, 1998; PARRA; BERNAL; CERÓN, 2004) e tiroxina livre (PARRA; BERNAL; CERÓN, 2004). A interferência química pode ocorrer na presença de reagentes lipofílicos, o que interfere tanto na liberação de analitos quanto na ligação química necessária entre eles para atingir a reação esperada (DIMESKI, 2009). Além disso, é importante ressaltar que a interação química que a lipemia causa nas determinações bioquímicas não é constante e depende do método utilizado e da composição do reagente (NIKOLAC, 2014).

Nos ensaios espectrofotométricos, as lipoproteínas interferem fisicamente por meio da absorção da luz, o que afeta principalmente métodos que usam baixos comprimentos de onda (NIKOLAC, 2014). O grau de dispersão da luz dependerá do número, do tamanho e do índice de refração das partículas lipídicas suspensas no soro. A intensidade da dispersão da luz é afetada pelo número, tamanho e índice de refração das partículas suspensas, sendo assim, a capacidade de dispersão é proporcional ao peso molecular das lipoproteínas presentes na amostra (ANDRIOLO et al., 2018). Partículas de VLDL e quilomícrons não apresentam uma boa correlação com a dispersão da luz devido à ampla faixa de variação de tamanho e conteúdo de triglicérides (KROLL, 2004). Vários autores já relataram resultados espúrios em pacientes veterinários (ALLEMAN, 1990; BONATTO et al., 2021; CALMARZA; CORDERO, 2011; JACOBS; LUMSDEN; GRIFT, 1992; OLIVEIRA et al., 2020).

A centrifugação dos hemocomponentes em amostras lipêmicas promove a distribuição dos analitos de acordo com a densidade e polaridade das partículas ali dispersas. Dessa forma, os quilomícrons e partículas de VLDL formam uma camada distinta superior junto com os demais analitos hidrofóbicos como esteroides, o que pode resultar em concentrações falsamente diminuídas de eletrólitos e metabólitos quando essas amostras não são devidamente homogeneizadas (DIMESKI, 2009; NIKOLAC, 2014).

Por fim, a interferência devida ao efeito do deslocamento de volume da fase aquosa ocorre em amostras grosseiramente lipêmicas, destinadas à obtenção da concentração de eletrólitos quando submetidas a metodologias como a fotometria de chama e a potenciometria indireta, devido à diluição excessiva (NIKOLAC, 2014). Isso acontece porque os lipídios causam diminuição do componente aquoso e são inclusos no cálculo da concentração do analito, uma vez que os EIS que utilizam metodologia indireta, são padronizados para analisarem amostras a partir de uma concentração normal de sólidos, portanto mudanças significativas nessa concentração geram resultados espúrios (DIMESKI, 2009).

2.5.2 Interferência da lipemia nas análises hemogasométricas

Métodos que mensuram a concentração de eletrólitos no volume total de plasma ou soro (potenciometria indireta) são fortemente influenciados pelo efeito de deslocamento da fase aquosa. Já que o soro não lipêmico contém em média 92% de água e 8% de lipídios, enquanto que soros lipêmicos podem apresentar um aumento da fase lipídica de até 25%, fazendo com que os eletrólitos presentes na fase aquosa sofram diluição resultando em concentrações de Na^+ e K^+ falsamente diminuídas (ALLEMAN, 1990; NIKOLAC, 2014). Em aparelhos que mensuram eletrólitos por potenciometria direta, foi observada a tendência decrescente na concentração de Na^+ associado ao aumento da concentração de triglicerídeos (SEN et al., 2016). Outras interferências já foram descritas tais como, a falsa diminuição do lactato associado à hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia pós-prandiais em seres humanos com doença vascular coronária arteriosclerótica e angina (DROUBAY; PUPPIONE, 1980) e o aumento dos valores de pCO_2 , pH, BE, hemoglobina e volume globular em cães durante o estado pós-prandial (OZAKI et al., 2000), no entanto, este estudo não considerou a interferência da lipemia sobre os resultados.

Outro possível mecanismo de interferência da lipemia na análise hemogasométrica seria devido ao aumento da hemólise *in vitro* (BAIRD, 2013), uma vez que a lise dos eritrócitos libera além da hemoglobina, a anidrase carbônica, responsável pela conversão do CO_2 em H_2CO_3 , deslocando a equação do sistema $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-$ para a direita, o que promove a diminuição do pCO_2 *in vitro*. A hemólise aumentada também promove a diluição de constituintes séricos levando a falsas diminuições das concentrações de Na^+ , Ca^{2+} e Cl^- (ALLEMAN, 1990; DIMESKI; MOLLEE; CARTER, 2006) e causa a liberação de K^+ (BAIRD, 2013; DIMESKI; MOLLEE; CARTER, 2006), o que pode resultar em pseudo-hipercalemia na amostra. Além disso, a mensuração dos derivados de hemoglobina é realizada em espectros de absorção em diferentes comprimentos de onda, dessa forma, interferentes endógenos como a lipemia e a hemólise podem provocar a dispersão e absorção da luz, que pode provocar erros na mensuração desses analitos (ALLEMAN, 1990; NIKOLAC, 2014).

Falhas na homogeneização da amostra são outro aspecto a ser considerado, uma vez que as algumas lipoproteínas possuem baixa densidade e tendem a se concentrar no topo do tubo de ensaio/seringa, enquanto que os demais constituintes do plasma distribuem-se entre camadas dependendo da sua polaridade (NIKOLAC, 2014). Considerando que a maioria dos AGS obtém a alíquota para análise a partir da parte superior da seringa, amostras lipêmicas mal homogeneizadas podem ocasionar erros na mensuração de eletrólitos e metabólitos

(DIMESKI, 2009). Outras causas de resultados espúrios são a hiperproteinemia, devido ao aumento da viscosidade da amostra (DIMESKI; BARNETT, 2005), amostras colhidas através de cateteres intravenosos lavados com solução eletrolítica e a presença de sais de Na^+ em anticoagulantes como oxalato, fluoreto e citrato (DIBARTOLA, 2012). A lipemia afetou a precisão da osmolalidade calculada devido à diminuição das concentrações de Na^+ e K^+ medidos por EIS indireto (ALPDEMIR; YUCEL; ALPDEMIR, 2020).

A atenção sobre a qualidade das amostras é um assunto em expansão no escopo das análises gasométricas, uma vez que a presença de interferentes pré-analíticos pode influenciar o resultado dependendo do método e do equipamento utilizado (SALVAGNO et al., 2012). O conhecimento da interferência de uma substância sobre determinado processo evita solicitações inadequadas de novos exames e erros de diagnóstico (ANDRIOLO et al., 2018). Além disso, o conhecimento da variabilidade pré-analítica permite a interpretação adequada dos resultados (BRAUN et al., 2015), o que evita condutas terapêuticas inapropriadas que podem colocar em risco a saúde dos pacientes (ANDRIOLO et al., 2018). Apesar de vários estudos terem avaliado a interferência da lipemia sobre análises laboratoriais (ALLEMAN, 1990; CALMARZA; CORDERO, 2011; KROLL, 2004; NIKOLAC, 2014), poucos documentaram o desempenho analítico dos AGS frente às interferências causadas pela lipemia (DIMESKI; MOLLEE; CARTER, 2006; OZAKI et al., 2000; SALVAGNO et al., 2012; SEN et al., 2016) especialmente na espécie canina. Dessa forma, o conhecimento da interferência da lipemia sobre esta metodologia promoverá a melhoria dos processos laboratoriais e a diminuição significativa dos erros de interpretação.

REFERÊNCIAS

- ALLEMAN, A. R. The effects of hemolysis and lipemia on serum biochemical constituents. **Veterinary Medicine**, v. 85, p. 1272–1284, 1990.
- ALLISON, R. W. Avaliação laboratorial do pâncreas e metabolismo da glicose. In: THRALL, M. A.; et al. (Eds.). **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 2 ed. ROCA, 2015. p. 366–380.
- ALPDEMIR, M.; YUCEL, D.; ALPDEMIR, M. F. Effect of lipemia on measured and calculated osmolality in native lipemic samples and intravenous lipid emulsion-added pools. **National Journal of Laboratory Medicine**, v. 9, n. 1, p. BO01–BO05, 2020.
- ANDRIOLO, A. et al. **Recomendações da sociedade brasileira de patologia clínica/medicina laboratorial (SBPC/ML): Fatores pré-analíticos e interferentes em ensaios laboratoriais**. 1 ed. Barueri-SP: Editora Manole Ltda., 2018.
- BAIRD, G. Preanalytical considerations in blood gas analysis. **Biochemia Medica**, v. 23, n. 1, p. 19–27, 2013.
- BARBOSA, M. B. G.; ALVES, C. A. D.; QUEIROZ FILHO, H. Avaliação da acidose metabólica em pacientes graves: método de Stewart-Fencl-Figge versus a abordagem tradicional de Henderson-Hasselbalch. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 18, n. 4, p. 380–384, 2006.
- BAUER, J. E. Lipoprotein-mediated transport of dietary and synthesized lipids and lipid abnormalities of dogs and cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 224, n. 5, p. 668–675, 2004.
- BERTOLUCCI, C.; FAZIO, F.; PICCIONE, G. Daily rhythms of serum lipids in dogs: Influences of lighting and fasting cycles. **Comparative Medicine**, v. 58, n. 5, p. 485–489, 2008.
- BOHN, A. A. Avaliação laboratorial dos eletrólitos. In: THRALL, M. A. et al. (Eds.). **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 2 ed. ROCA, 2015. p. 326–338.
- BONATTO, N. C. M. et al. Postprandial lipemia causes oxidative stress in dogs. **Research in Veterinary Science**, v. 136, p. 277–286, 2021.
- BONIATTI, M. M.; CARDOSO, P. R.; CASTIHLLO, R. K. et al. Acid-base disorders evaluation in critically ill patients: we can improve our diagnostic ability. **Intensive Care Medicine**, v. 35, p. 1377–1382, 2009.
- BRAUN, J. P. et al. The preanalytic phase in veterinary clinical pathology. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 44, n. 1, p. 8–25, 2015.
- BURCHELL, R. K. et al. Role of electrolyte abnormalities and unmeasured anions in the

- metabolic acid-base abnormalities in dogs with parvoviral enteritis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 34, n. 2, p. 857–866, 2020.
- BURNETT, R. W. et al. Use of ion-selective electrodes for blood-electrolyte analysis. Recommendations for nomenclature, definitions and conventions. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 38, n. 4, p. 363–370, 2000.
- CALMARZA, P.; CORDERO, J. Lipemia interferences in routine clinical biochemical tests. **Biochemia Medica**, v. 21, n. 2, p. 160–166, 2011.
- CARLSON, G. P.; BRUSS, M. Fluid, electrolyte, and acid-base balance. In: KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. B. T. (Eds.). **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. 6. ed. San Diego: Academic Press, 2008. p. 529–559.
- CASTRO, D.; PATIL, S. M.; KEENAGHAN, M. Arterial blood gas. [Atualizado em 20 de setembro de 2021]. In: **StatPearls [Internet]**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536919>. Acesso em: 29 set. 2021.
- CHAUVIN, A. et al. Reducing pain by using venous blood gas instead of arterial blood gas (VEINART): A multicentre randomised controlled trial. **Emergency Medicine Journal**, v. 37, n. 12, p. 756–761, 2020.
- CONSTABLE, P. D. Clinical assessment of acid-base status. Strong ion difference theory. **The Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 15, n. 3, p. 447–471, 1999.
- CONSTABLE, P. D. Clinical assessment of acid-base status: comparison of the Henderson-Hasselbalch and strong ion approaches. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 29, n. 4, p. 115–128, 2000.
- CONSTABLE, P. D. Acid-base assessment: When and how to apply the Henderson-Hasselbalch equation and strong ion difference theory. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 30, n. 2, p. 295–316, 2014.
- COREY, H. E. Stewart and beyond: New models of acid base balance. **Kidney International**, v. 64, n. 3, p. 777–787, 2003.
- COSTA, L. R. et al. Diurnal variations in canine hematological parameters after commercial feed feeding. **Semina-Ciências Agrárias**, v. 41, n. 5, 1, p. 2219–2229, 2020.
- DIBARTOLA, S. P. Electrolyte and acid-base disorders. In: WILLIARD, M. D.; TVEDTEN, H. (Eds.). **Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods**. 5 ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 2012. p. 112–125.
- DIMESKI, G. A commentary on the effect of lipid emulsions on pathology tests. **Anaesthesia**, v. 64, n. 9, p. 1033–1035, 2009.
- DIMESKI, G.; BARNETT, R. J. Effects of total plasma protein concentration on plasma

sodium, potassium and chloride measurements by an indirect ion selective electrode measuring system. *Critical Care and Resuscitation: Journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine*, v. 7, p. 12–15, 2005.

DROUBAY, P. E.; PUPPIONE, D. L. Dietary fat-induced postprandial lipemia: Effect on arterial oxygen saturation and plasma lactate, triglyceride, and cholesterol levels in subjects with angina pectoris. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 33, n. 6, p. 1199–1207, 1980.

FELDMAN, M.; SONI, N.; DICKSON, B. Influence of hypoalbuminemia or hyperalbuminemia on the serum anion gap. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, v. 146, n. 6, p. 317–320, 2005.

FENCL, V.; LEITH, D. E. Stewart's quantitative acid-base chemistry: Applications in biology and medicine. *Respiration Physiology* v. 91, p. 1–16, 1993.

FERNANDES, J. C. B.; KUBOTA, L. T.; NETO, G. D. O. Eletrodos íon-seletivos: Histórico, mecanismo de resposta, seletividade e revisão dos conceitos. *Química Nova*, v. 24, n. 1, p. 120–130, 2001.

FERREIRA, R. D. Q.; RIBEIRO, J. *Química Analítica 2*. 1 ed. Vitória: UFES, Núcleo de Educação Aberta e a Distância, 2011.

FLAHERTY, D.; BLACKWOOD, L. Blood gas analysis and acid-base disorders. In: VILLIERS, E.; RISTIĆ, J. (Eds.). *BSAVA: Manual of Canine and Feline Clinical Pathology*. 3 ed. Aberystwyth, UK: British Small Animal Veterinary Association, 2016. p. 165–183.

GARCIA, R. A. et al. Comparative analysis for strength serum sodium and potassium in three different methods: Flame photometry, ion-selective electrode (ISE) and colorimetric enzymatic. *Journal Clinical Laboratory Analytical*, v.32, e22594, p. 1-8, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/jcla.22594>>. Acesso em 20 de novembro de 2021.

GATTINONI, L.; PESENTI, A.; MATTHAY, M. Understanding blood gas analysis. *Intensive Care Medicine*, v. 44, n. 1, p. 91–93, 2018.

GILLESPIE, Í.; ROSENSTEIN, P. G.; HUGHES, D. Update: clinical use of plasma lactate. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, v. 47, n. 2, p. 325–342, 2017.

GIOVANINNI, L. H. et al. Comparação sérica e sanguínea do cálcio ionizado, sódio, potássio e cloreto em felinos pelo método eletrodo íon seletivo. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 59, n. 3, p. 821–823, 2007.

GOMEZ, H.; KELLUM, J. A. Understanding acid base disorders. *Critical Care Clinics*, v. 31, n. 4, p. 849–860, 2015.

GONZALEZ, A. L.; WADDELL, L. S. Blood gas analyzers. *Topics in Companion Animal*

Medicine, v. 31, n. 1, p. 27–34, 2016.

GONZÁLEZ, F. H. D.; SILVA, S. C. DA. **Introdução à bioquímica clínica veterinária**. 3. ed. Porto Alegre, RS: Editora da UFRGS, 2017.

HAGMAN, R. et al. Blood lactate levels in 31 female dogs with pyometra. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 51, n. 1, p. 1-9, 2009.

HASUDA, A. L. et al. Identifying hydric, electrolytic and acid-base imbalances through traditional and quantitative approaches in dogs with hemorrhagic gastroenteritis. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 72, n. 1, p. 93–101, 2020.

HOPPER, K. et al. Evaluation of acid – base disorders in dogs and cats presenting to an emergency room. Part 1: Comparison of three methods of acid – base analysis. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 24, n. 5, p. 493–501, 2014.

JACOBS, R. M.; LUMSDEN, J. H.; GRIFT, E. Effects of bilirubinemia, hemolysis, and lipemia on clinical chemistry analytes in bovine, canine, equine, and feline sera. **The Canadian Veterinary Journal: La Revue Veterinaire Canadienne**, v. 33, n. 9, p. 605–8, 1992.

JOHNSON, M. C. Hyperlipidemia disorders in dogs. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 27, n. 5, p. 361–370, 2005.

KIMURA, S.; SHABSIGH, M.; MORIMATSU, H. Traditional approach versus Stewart approach for acid–base disorders. **SAGE Open Medicine**, v.6, p.1-9, 2018.

KROLL, M. H. Evaluating interference caused by lipemia. **Clinical Chemistry**, v. 50, n. 11, p. 1968–1969, 2004.

LUCENA, R.; MORENO, P.; GINEL, P. J. Effects of haemolysis, lipaemia and bilirubinaemia on an enzyme-linked immunosorbent assay for cortisol and free thyroxine in serum samples from dogs. **The Veterinary Journal**, v. 156, n. 2, p.127-131,1998.

MARTÍNEZ-SUBIELA, S.; CERÓN, J. J. Effects of hemolysis, lipemia, hyperbilirubinemia, and anticoagulants in canine C-reactive protein, serum amyloid A, and ceruloplasmin assays. **Canadian Veterinary Journal**, v. 46, n. 7, p. 625–629, 2005.

MEUTEN, D. Glândulas paratireoides e alteração no metabolismo do cálcio e fosfato. In: THRALL, M. A.; et al. (Eds.). **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 2 ed. ROCA, 2015. p. 474–496.

NASCIMENTO, T. S. et al. Metemoglobinemia: do diagnóstico ao tratamento. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 58, n. 6, p. 651–664, 2008.

NELSON, R. W. Endocrine, metabolic, and lipid disorders. In: WILLIARD, M. D.; TVEDTEN, H. (Eds.). **Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods**. 5 ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 2012. p. 156–190.

- NIKOLAC, N. Lipemia: causes, interference mechanisms, detection and management. **Biochemica Medica**, v. 24, n. 1, p. 57–67, 2014.
- OHMORI, K. et al. Circadian rhythms and the effect of glucocorticoids on expression of the clock gene period1 in canine peripheral blood mononuclear cells. **Veterinary Journal**, v. 196, n. 3, p. 402–407, 2013.
- OLBY, N. Laboratory evaluation of muscle disorders. In: VILLIERS, E.; RISTIĆ, J. (Eds.). **BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology**, 3 ed. Aberystwyth, UK: British Small Animal Veterinary Association, 2016. p. 471–480.
- OLIVEIRA, P. L. et al. Effect of postprandial lipemia on canine biochemical parameters. **Comparative Clinical Pathology**, v. 29, p.763-775, 2020.
- OZAKI, J. et al. Comparison of arterial blood gases and acid-base balance in young and aged beagle dogs, with regard to postprandial alkaline tide. **The Journal of Toxicological Sciences**, v. 25, n. 3, p. 205–210, 2000.
- PARRA, M. D.; BERNAL, L. J.; CERÓN, J. J. Cortisol and free thyroxine determination by time-resolved fluorometry in canine serum. **Canadian Journal of Veterinary Research: Revue Canadienne de Recherche Veterinaire**, v. 68, n. 2, p. 98–104, abr. 2004.
- PEREIRA, A. C.; SANTOS, A. DE S.; KUBOTA, L. T. Tendências em modificação de eletrodos amperométricos para aplicações eletroanalíticas. **Química Nova**, v. 25, n. 6, p. 1012–1021, 2002.
- PIRES, C. P. et al. Inter-relação entre o balanço cátion-aniônico do alimento e o pH urinário de gatos. **Archives of Veterinary Science**, v. 16, n. 3, p. 76–86, 2011.
- RADIN, M. J. Avaliação laboratorial dos lipídios. In: THRALL, MARY ANNA; WEISER, GLADE; ALLISON, ROBIN W.; CAMPBELL, T. W. (Ed.). **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 2 ed. São Paulo: ROCA, 2015. p. 416–429.
- RAMOS, V. P. et al. Hypolipidemic and anti-inflammatory properties of phenolic rich *Butia odorata* fruit extract: potential involvement of paraoxonase activity. **Biomarkers**, v. 25, n. 5, p. 417–424, jul. 2020.
- REED, R.; ARMBRUSTER, D.; COOPER, K. **Clinical Chemistry** Learning Guide series. Disponível em: <https://www.corelaboratory.abbott/sal/learningGuide/ADD-00061345_ClinChem_Learning_Guide.pdf>. Acesso em: 3 jan. 2022.
- REMER, T. Influence of nutrition on acid-base balance – metabolic aspects. **European Journal of Nutrition**, v. 40, n. 5, p. 214–220, 2001.
- ROEMER, V. M. The Clinical Significance of Base Excess (BE_B) and Base Excess in the Extracellular Fluid Compartment (BE_{ecf}) with and without Correction to Real Oxygen

- Saturation of Haemoglobin. **Z Geburtsh Neonatol**, v. 215, p. 115–124, 2011.
- RØYS, E. Å. et al. Impact of different sampling and storage procedures on stability of acid/base parameters in venous blood samples. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 59, n. 9, p. E370–E373, 2021.
- SALVAGNO, G. L. et al. Hemolysis, lipaemia and icterus in specimens for arterial blood gas analysis. **Clinical Biochemistry**, v. 45, n. 4–5, p. 372–373, 2012.
- SANAKAL, D. B. et al. Reliability of blood gas analyzer for the measurement of electrolytes - A comparative study. **International Journal of Clinical Biochemistry and Research**, v. 3, n. 4, p. 376–379, 2016.
- SÁNCHEZ-DÍAZ, J. S. et al. Interpretación de gasometrías: solo tres pasos, solo tres fórmulas. **Revista Colombiana de Anestesiología**, v. 45, n. 4, p. 353–359, 2017.
- SEN, S. et al. A study on effect of lipemia on electrolyte measurement by direct ion selective electrode method. **Journal of Biomolecular Research & Therapeutics**, v. 5, n. 2, p. 1–6, 2016.
- SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS. **Guia do Operador do Sistema RAPIDPoint 500**. UK: Bayer HealthCare LLC, 2011.
- SILVA, J. G. et al. Construção artesanal de um eletrodo íon seletivo a chumbo (II): uma alternativa para disciplinas experimentais. **Química Nova**, v. 32, n. 4, p. 1055–1058, 2009.
- SILVA, N. L. T. et al. Postprandial lipemia and glycemia in dogs fed with industrialized pet food. **Comparative Clinical Pathology**, v. 28, p. 253–158, 2019.
- SIMUNDIC, A. M. et al. The prevalence of preanalytical errors in a Croatian ISO 15189 accredited laboratory. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 48, n. 7, p. 1009–1014, 2010.
- SŁAWUTA, P.; GLIŃSKA-SUCHOCKA, K. Comparison of the utility of the classic model (the Henderson-Hasselbach equation) and the Stewart model (Strong Ion Approach) for the diagnostics of acid-base balance disorders in dogs with right sided heart failure. **Polish Journal of Veterinary Sciences**, v. 15, n. 1, p. 119–124, 2012.
- SPIGA, R. et al. Are circulating Mg^{2+} levels associated with glucose tolerance profiles and incident type 2 diabetes? **Nutrients**, v. 11, n. 10, p. 1–9, 2019.
- STEWART, A. Modern quantitative acid- base chemistry. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 61, p. 1444–1461, 1983.
- STRADIOTTO, N. R.; YAMANAKA, H.; ZANONI, M. V. B. Electrochemical sensors: A powerful tool in analytical chemistry. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 14, n. 2, p. 159–173, 2003.

- TORRENTE ARTERO, C. A quick reference on anion gap and strong ion gap. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 47, n. 2, p. 191–196, 2017.
- TORRENTE, C.; MANZANILLA, E. G.; GOPEGUI, R. R. DE. A comparison of traditional and quantitative analysis of acid – base imbalances in hypoalbuminemic dogs. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 24, n. 5, p. 509–518, 2014.
- TURHAN, G. et al. Effects of lipemia on osmolality in native lipemic material and intravenous lipid emulsion added sera. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 53, n. 3, p. e59–e61, 2015.
- WANG, J. **Analytical electrochemistry**. 3 ed. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Ltd; 2006.
- WATSON, A. D.; CHURCH, D. B.; FAIRBURN, A. J. Postprandial changes in plasma urea and creatinine concentrations in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 42, n. 11, p. 1878–1880, 1981.
- WEISER, G. Avaliação laboratorial dos distúrbios acidobásicos. In: THRALL, M. A. et al. (Eds.). **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 2 ed., ROCA, 2015a. p. 339–345.
- WEISER, G. Tecnologia laboratorial em medicina veterinária. In: THRALL, M. A. et al. (Eds.). **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 2 ed., ROCA, 2015b. p. 2–37.
- XENOULIS, P. G.; STEINER, J. M. Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs. **The Veterinary Journal**, v. 183, n. 1, p. 12–21, 2010.
- ZAGER, E.; FLETCHER, D. J.; GOGGS, R. Evaluation of the association between strong ion acid–base disturbances and mortality in dogs: a retrospective study. **Veterinary Medicine and Science**, v. 4, n. 3, p. 206–217, 2018.

3 HIPÓTESE

A hipótese que se apresenta neste estudo é que a lipemia induzida em cães saudáveis por meio da ingestão de dieta hipercalórica, ocasiona interferência analítica na mensuração dos parâmetros hemogasométricos obtidos por técnicas eletroquímicas diretas assim como, interfere na interpretação da gasometria pela abordagem diagnóstica do modelo de íons fortes para a avaliação do estado ácido base. Uma vez que, essa abordagem combina valores de analitos bioquímicos obtidos por metodologia espectral com parâmetros hemogasométricos medidos por meio de AGS.

H_0 = A lipemia pós-prandial interfere nos parâmetros hemogasométricos e na avaliação do estado ácido base.

H_1 = A lipemia pós-prandial não interfere nos parâmetros hemogasométricos e na avaliação do estado ácido base.

4 OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito da lipemia pós-prandial sobre os parâmetros hemogasométricos de cães saudáveis alimentados com dieta hipercalórica.

4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar se a lipemia ocasiona erros de diagnóstico, fazendo com que as análises hemogasométricas pós-prandiais sejam diferentes dos valores basais obtidos em privação de alimento;
- Correlacionar as alterações hemogasométricas com as respectivas concentrações de colesterol total e de triglicérides obtidas uma, três e cinco horas após a alimentação;
- Avaliar a interferência da lipemia na avaliação do estado ácido base a partir dos parâmetros aplicados para interpretação da gasometria pela abordagem diagnóstica do modelo de íons fortes.

5 ARTIGO¹

A lipemia pós-prandial interfere na hemogasometria e na avaliação do estado ácido base de cães?

Natália Camila Minucci Bonatto^a, Laís Sodré Santana Alves^a, Luara Evangelista Silva^a, Caroline Aparecida Milhorine^a, Luiz Daniel de Barros^a, Julian Andrade Santos^a, Breno Fernando Martins de Almeida^b, Karina Keller Marques da Costa Flaiban^a

^aDepartamento de Medicina Veterinária Preventiva, Universidade Estadual de Londrina - (UEL), Londrina, PR – Brasil;

^bDepartamento de Medicina Veterinária, Centro Universitário das Faculdade Integradas de Ourinhos – (UNIFIO), Ourinhos, SP - Brasil.

Correspondência: kkflaiban@uel.br

DESTAQUES

- A lipemia não interfere nos parâmetros mensurados por EIS
- Amostras lipêmicas interferem indiretamente na análise do A_{tot}
- Dieta hipercalórica ocasionou acidose metabólica por diminuição do SIG
- O SIG é o parâmetro mais adequado para avaliação do estado ácido base pós-prandial

RESUMO

A hemogasometria é essencial na avaliação de distúrbios ácido base e respiratórios de pacientes veterinários. O presente estudo objetivou avaliar a interferência da lipemia pós-prandial nos parâmetros hemogasométricos e na avaliação do estado ácido base pela abordagem quantitativa do modelo de íons fortes a partir de amostras de sangue venoso de 15 cães hígdos colhidas em

¹ Artigo formatado conforme as normas da revista Research in Veterinary Science (Endereço eletrônico: <https://www.journals.elsevier.com/research-in-veterinary-science/>)

jejum (M0) e uma (M1), três (M3) e cinco (M5) horas após a indução da lipemia pós-prandial com dieta hipercalórica. O colesterol total (CT) e os triglicerídeos (TG) foram utilizados para avaliação da lipemia e correlacionados com os parâmetros avaliados. Apenas o *anion gap* diminuiu no M5 ($p = 0,01$) sem correlação com CT e TG, enquanto os demais parâmetros medidos pelo hemogasômetro não se alteraram. Na avaliação do estado ácido base, a diferença de íons fortes aparente (SIDa) ($p = 0,04$) e o hiato de íons fortes (SIG) ($p = 0,0006$) apresentaram diminuição no M5 sem correlação com a lipemia. Os níveis de lipídios se correlacionaram com a diferença de íons fortes efetiva (SIDe), a concentração de ácidos fracos totais não voláteis (A_{tot}) e com albumina, fosfato e magnésio. A SIDe aumentou em M1 ($p = 0,03$) e M3 ($p = 0,02$), e a A_{tot} em M1 ($p = 0,001$), M3 ($p < 0,0001$) e M5 ($p = 0,003$), a albumina aumentou em M1 ($p = 0,02$) e M3 ($p = 0,002$), o fosfato aumentou em M1 ($p = 0,01$), M3 ($p = 0,0001$) e M5 ($p = 0,02$) e o magnésio diminuiu no M5 ($p = 0,02$). Contudo, a lipemia pós-prandial não interfere na hemogasometria, mas pode ocasionar erros nas variáveis utilizadas para avaliação do estado ácido base que são dependentes de analitos bioquímicos. Dessa forma, é necessário cautela na interpretação dos distúrbios eletrolíticos decorrentes do estado pós-prandial.

Palavras-chaves: Gasometria; Fase analítica; Modelo de Íons Fortes; Cão; Hiperlipidemia.

INTRODUÇÃO

A hemogasometria fornece dados úteis sobre condições fisiopatológicas que envolvem os componentes respiratório e metabólico do organismo (Gattinoni et al., 2018) sendo especialmente utilizada na medicina veterinária para avaliação de pacientes gravemente enfermos (Hopper et al., 2014). Os parâmetros hemogasométricos são medidos por analisadores de gases sanguíneos (AGS), que aplicam simultaneamente diferentes técnicas eletroquímicas a

partir de eletrodos íons seletivos (EIS) em amostras de sangue arterial ou venoso dependendo do objetivo da investigação clínica (Chauvin et al., 2020; Wang, 2006; Weiser, 2015).

A lipemia é um dos principais interferentes endógenos presentes na rotina laboratorial, normalmente ocasionada pelo despreparo do paciente antes da colheita ou por doenças que causam hiperlipidemia em jejum (Nikolac, 2014; Salvagno et al., 2012; Xenoulis e Steiner, 2010). Sua interferência na mensuração de eletrólitos medidos por técnicas eletroquímicas direta e indireta já foram descritas em humanos (Dimeski et al., 2006; Sen et al., 2016), como sua interferência na determinação da osmolalidade calculada (Alpdemir et al., 2020) sem relação direta com a tecnologia utilizada em AGS. Na espécie canina um estudo demonstrou o aumento dos valores da pressão parcial de dióxido de carbono (pCO_2), potencial hidrogeniônico (pH), excesso de bases (BE) e hemoglobina no período pós-prandial (Ozaki et al., 2000), sem considerar a interferência da lipemia na metodologia laboratorial utilizada.

Vários estudos já avaliaram a interferência da lipemia sobre análises laboratoriais diversas (Calmarza e Cordero, 2011; Costa et al., 2020; Oliveira et al., 2020), entretanto poucos documentaram seu efeito sobre a metodologia aplicada em AGS (Dimeski et al., 2006; Salvagno et al., 2012; Sen et al., 2016) e na avaliação do estado ácido base por meio da abordagem diagnóstica do modelo de íons fortes, que permite a compreensão e diferenciação dos distúrbios ácido base por meio da análise de parâmetros hemogasométricos medidos por técnicas eletroquímicas diretas, combinados com variáveis calculadas como a concentração de ácidos fracos totais não voláteis (A_{tot}), diferença de íons fortes aparente (SIDa), diferença de íons fortes efetiva (SIDe) e hiato de íons fortes (SIG) (Constable, 2014; Gomez e Kellum, 2015).

Apesar do jejum prévio para a colheita de amostras de sangue ser preconizado na medicina veterinária, a lipemia não pode ser evitada em condições de emergência ou em casos de dislipidemias (Xenoulis e Steiner, 2010), o que reforça a necessidade da investigação da sua

interferência sobre a metodologia aplicada por AGS. Portanto, este estudo objetivou avaliar o efeito da lipemia pós-prandial sobre os parâmetros hemogasométricos, além da sua interferência nas variáveis calculadas que compõem a abordagem diagnóstica do modelo de íons fortes para a avaliação estado ácido base pós-prandial, a partir de amostras de sangue venoso de cães hípidos que tiveram a lipemia induzida por meio da ingestão de dieta hipercalórica.

MATERIAL E MÉTODOS

Seleção dos animais

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual de Londrina, sob protocolo CEUA/UEL nº 018.2020 (Anexo A). A amostragem foi realizada por conveniência de cães clinicamente saudáveis provenientes de guardiões voluntários, que firmaram o Termo de Ciência e Autorização para a inclusão dos animais no estudo. Foram selecionados 15 cães, dos quais nove eram fêmeas (60%) e seis eram machos (40%), sendo sete de raças variadas (47%) e oito mestiços (53%) com idade média de 4 ± 2 anos, peso médio de $26,00 \pm 8,10$ kg e escore corporal médio 5 (4 - 6) (Laflamme, 1997). Os animais não possuíam histórico de doenças ou cirurgias prévias e não apresentaram alterações durante os exames físicos e laboratoriais (Anexo B). Não foram incluídos cães com comportamento agressivo, apetite seletivo e que apresentaram estado de saúde geral inadequado com alterações hematológicas e/ou bioquímicas no momento da triagem. Também foram excluídos animais com histórico de doenças e/ou cirurgias prévias nos últimos dois anos e sem histórico de imunização e vermifugação atualizados.

Preparação para o experimento

O experimento foi realizado no período de março a maio de 2021 no Laboratório de

Patologia Clínica Animal no Departamento de Medicina Veterinária Preventiva da Universidade Estadual de Londrina (DMVP/UEL). Os cães selecionados foram alimentados com a ração super premium (Medium Adult, Royal Canin, Brasil) por até oito dias antes do experimento a fim de obter adaptação do metabolismo ao novo alimento e estabilização do consumo alimentar, sendo a ração progressivamente adicionada à alimentação habitual dos cães em incrementos somatórios de 25% a cada dois dias (ABINPET, 2019). Antes do experimento os cães foram submetidos à privação alimentar e hídrica de doze e duas horas respectivamente e trazidos por seus tutores até o DMVP/UEL, no qual permaneceram sob o cuidado da equipe responsável pela pesquisa apenas no dia agendado, pelo período máximo de sete horas. O experimento foi realizado cada dia em um cão, exceto quando mais de um animal era proveniente do mesmo tutor. Os cães foram mantidos em liberdade dentro de uma sala ampla constantemente monitorada, obedecendo aos critérios de bem-estar animal.

Delineamento experimental

Após a chegada, os cães foram submetidos a uma etapa de ambientação pelo período de uma hora e posteriormente foram pesados em balança eletrônica e tiveram amostras de sangue venoso colhidas por punção da veia cefálica, safena ou jugular para análise hemogasométrica e bioquímica em privação de alimento (30 minutos antes da indução da lipemia) denominado de momento basal (M0). Em seguida, receberam a dieta hipercalórica composta pela ração super premium (Medium Adult, Royal Canin – Brasil) na quantidade de 12 g/kg, com adição de gordura de origem animal na quantidade de 5 g/kg para indução da lipemia *in vivo*. As sobras foram retiradas após 10 minutos e pesadas para obtenção do valor médio ingerido. Em seguida os cães tiveram amostras de sangue venoso colhidas no intervalo de uma (M1), três (M3) e cinco (M5) horas após a alimentação. Todas as atividades executadas um dia antes e no dia do experimento tiveram horários fixados iguais para todos os animais, a fim de evitar possíveis

variações dos analitos induzidas pelo ciclo circadiano (Ohmori et al., 2013) (Anexo C). A cada colheita a temperatura retal, frequência cardíaca e frequência respiratória foram avaliadas.

Determinação da lipemia

As amostras destinadas para obtenção de soro foram colhidas em seringas sem adição de anticoagulante, acondicionadas em tubos com ativador de coágulo (BD Vacutainer®, Becton-Dickson, New Jersey, EUA), colocadas em banho-maria a 37°C por 15 minutos, centrifugadas a 1.800 g por cinco minutos, armazenadas a -20°C sob proteção da luz por até 30 dias e posteriormente utilizadas para determinação das concentrações de colesterol total e triglicerídeos pelo método enzimático-colorimétrico trinder em cada um dos momentos avaliados em analisador bioquímico automatizado (Dimension® XPand Plus, Siemens).

Análise hemogasométrica

Para análise hemogasométrica, um mililitro de sangue foi colhido anaerobicamente com seringa plástica previamente lavada com heparina sódica 5.000 UI/L (Liquemine®, Roche - Brasil) em cada um dos momentos. Imediatamente após a colheita, a agulha foi vedada e a amostra foi acondicionada submersa em água com gelo reciclável e enviada para análise. A avaliação hemogasométrica foi realizada no gasômetro RapidPoint 500® - (Siemens Healthcare Diagnostics – Reino Unido) para obtenção dos parâmetros pH, pCO₂, sódio (Na⁺), potássio (K⁺), cloreto (Cl⁻), cálcio ionizado (iCa²⁺), glicose e lactato por meio de metodologia de EIS direta e os valores de íon bicarbonato real (HCO₃⁻ act), íon bicarbonato padrão (HCO₃⁻ std), osmolalidade (Osm), excesso de base do sangue (BE_B), excesso de base do fluido extracelular (BE_{ecf}), dióxido de carbono total (ctCO₂) e *anion gap* (AG) foram calculados automaticamente pelo equipamento (Anexo D). Os valores de pH e pCO₂ foram corrigidos automaticamente pela temperatura retal do cão obtida no momento de cada colheita.

Avaliação do estado ácido base pelo modelo de íons fortes

Para composição do cálculo da A_{tot} , $SIDa$ e $SIDe$ os níveis de albumina, fosfato e magnésio foram obtidas a partir das amostras de soro colhidas nos momentos M0, M1, M3 e M5 e analisadas em bioquímico automatizado (Dimension® XPand Plus, Siemens), respectivamente, pelos métodos: verde bromocresol, fosfomolibdato-ultravioleta e magon-sulfonado. As variáveis A_{tot} , $SIDa$, $SIDe$ e SIG foram calculadas em planilha eletrônica (Excel, Microsoft Office – 360) de acordo com as fórmulas exibidas na Tabela 1.

Tabela 1. Fórmulas das variáveis do modelo de íons fortes para avaliação do estado ácido base.

Parâmetro	Fórmula	Referências
A_{tot} (mmol/L)	$[(Albumina \times ((0,123 \times pH) - 0,631) \times 10) + (Fosfato \times 0,323 \times (0,309 \times pH) - 0,469)]$	Hopper et al. (2014)
$SIDa$ (mmol/L)	$([Na^+] + [K^+] + [Ca^{2+}] + [Mg^{2+}]) - ([Cl^-] + [Lactato])$	Constable e Stampfli (2005)
$SIDe$ (mmol/L)	$HCO_3^- \text{ std} + A_{tot}$	Hopper et al. (2014)
SIG (mmol/L)	$SIDa - SIDe$	Hopper et al. (2014)

Abreviaturas: A_{tot} (concentração de ácidos fracos totais não voláteis); $[Ca^{2+}]$ (concentração de cálcio ionizado); $[Cl^-]$ (concentração de cloreto); $HCO_3^- \text{ std}$ (ion bicarbonato padrão); $[K^+]$ (concentração de íon potássio), $[Mg^{2+}]$ (concentração de magnésio ionizado); $SIDa$ (diferença de íons fortes aparente); $SIDe$ (diferença de íons fortes efetiva); SIG (hiato de íons fortes).

A avaliação do estado ácido base de cada cão nos três momentos pós-prandiais (M1, M3 e M5) foram caracterizados de acordo com os critérios estabelecidos na Tabela 2. Para determinação da relevância clínica, os valores hemogasométricos anormais foram considerados aqueles que estavam dois desvios padrão acima ou abaixo da média dos valores de comparação estabelecidos no momento basal (Tabela 3).

Tabela 2. Critérios para a interpretação da gasometria por meio da abordagem do modelo de íons fortes para avaliação do estado ácido base pós-prandial.

Origem	Critério	Interpretação
Respiratória	↓ pCO ₂	Alcalose respiratória
	↑ pCO ₂	Acidose respiratória
Metabólica	↑ A _{tot}	Acidose metabólica
	↓ A _{tot}	Alcalose metabólica
	↓ SIDa / SIDe	Acidose metabólica
	↑ SIDa / SIDe	Alcalose metabólica
	↑ SIG	Alcalose ↑ SIG
	↓ SIG	Acidose ↓ SIG

Adaptado de Constable (2014); Constable e Stampfli (2005); Hopper et al., (2014). Abreviaturas: pCO₂ (pressão parcial de dióxido de carbono); SIDa (diferença de íons fortes aparente); SIDe (diferença de íons fortes efetiva); A_{tot} (concentração de ácidos fracos totais não voláteis); SIG (hiato de íons fortes); ↑ (aumento); ↓ (diminuição).

Análises estatísticas

As variáveis foram testadas quanto à normalidade pelo teste de D'Agostino e Pearson. As variáveis paramétricas tiveram diferenças entre os momentos, verificadas pelos testes de ANOVA com medidas repetidas e associadas pelo coeficiente de Pearson. As variáveis não paramétricas foram testadas pelo coeficiente de Friedman com pós-testes de Holm-Sidak ou Dunn, e associações foram realizadas pelo coeficiente de Spearman. As concentrações de triglicerídeos e colesterol total foram correlacionadas com todas as variáveis avaliadas e as correlações positivas ou negativas foram classificadas como fracas ($r = 0,20$ a $0,39$), moderadas ($r = 0,40$ a $0,69$), fortes ($r = 0,70$ a $0,89$) ou muito fortes ($r = 0,90$ a $1,0$). Todas as análises estatísticas foram efetuadas no programa computacional (GraphPad Prism, v.6.00 para Windows, GraphPad Software, La Jolla, CA, EUA, www.graphpad.com), sendo considerados significantes quando $p < 0,05$.

Tabela 3. Intervalo de referência obtido pela média \pm 2 desvios padrão dos parâmetros hemogasométricos e das variáveis do modelo de íons fortes a partir dos valores obtidos de cães durante o momento basal (n=15).

Parâmetros	Intervalo de referência	Média e desvio padrão
pH	7,293 - 7,453	7,373 \pm 0,04
pCO ₂ (mmHg)	24,11 - 43,31	33,71 \pm 4,80
HCO ₃ ⁻ act (mmol/L)	15,08 - 23,52	19,30 \pm 2,11
HCO ₃ ⁻ - std (mmol/L)	16,85 - 23,29	20,07 \pm 1,61
BE _B (mmol/L)	(-8,7) - (-0,98)	(-4,84) \pm 1,93
BE _{ecf} (mmol/L)	(-10,18) - (-1,58)	(-5,88) \pm 2,15
ctCO ₂ (mmol/L)	15,87 - 24,79	20,33 \pm 2,23
Na ⁺ (mmol/L)	142,12 - 151,88	147,00 \pm 2,44
K ⁺ (mmol/L)	2,59 - 4,11	3,35 \pm 0,38
iCa ²⁺ (mg/dL)	1,44 - 5,08	3,26 \pm 0,91
Cl ⁻ (mmol/L)	108,68 - 119,52	114,10 \pm 2,71
AG (mmol/L)	13,75 - 20,23	16,99 \pm 1,62
Osm (mmol/kg)	289,06 - 308,14	298,60 \pm 4,77
Glicose (mg/dL)	61,86 - 105,34	83,60 \pm 10,87
Lactato (mmol/dL)	0,59 - 2,03	1,31 \pm 0,36
A _{tot} (mmol/L)	10,26 – 13,66	11,96 \pm 0,85
SIDa (mmol/L)	34,58 – 45,50	40,04 \pm 2,73
SIDe (mmol/L)	28,08 – 36,24	32,89 \pm 2,04
SIG (mmol/L)	2,03– 11,89	8,08 \pm 2,16

Abreviações: pH (potencial hidrogeniônico); pCO₂ (pressão parcial de dióxido de carbono); HCO₃⁻ act (bicarbonato real); HCO₃⁻ - std (bicarbonato padrão); BE_B (excesso de base do sangue); BE_{ecf} (excesso de base do líquido extracelular); ctCO₂ (dióxido de carbono total); Na⁺ (íon sódio); K⁺ (íon potássio); iCa²⁺ (cálcio ionizado); Cl⁻ (íon cloreto); AG (*anion gap*); Osm (osmolalidade); SIDa (diferença de íons fortes aparente); SIDe (diferença de íons fortes efetiva); SIG (hiato de íons fortes); A_{tot} (concentração de ácidos fracos totais não voláteis).

RESULTADOS

No momento da indução da lipemia os cães consumiram a quantidade média de $15,4 \pm 5,76$ g/kg de dieta hipercalórica em até dez minutos. Durante o experimento os animais apresentaram frequência cardíaca e temperatura retal médias adequadas (85 ± 13 bpm; $38 \pm 0,5^\circ$ C). Em relação a frequência respiratória, no momento de cada colheita foi observado taquipneia em 86% (13/15) dos cães no M0 (156 ± 58 mpm), 66% (10/15) em M1 (94 ± 62 mpm) e M3 (95 ± 59 mpm), e 80% (12/15) no M5 (125 ± 63 mpm).

No momento pós-prandial ocorreu o aumento da concentração de triglicerídeos nos momentos M1 ($p = 0,004$), M3 ($p < 0,0001$) e M5 ($p = 0,002$) e diminuição do colesterol total apenas no M3 ($p = 0,04$). Considerando o intervalo de referência estabelecido na literatura (Carlson e Bruss, 2008), a hipertrigliceridemia foi observada em M1 (80% - 12/15), M3 (100% - 15/15) e M5 (67% - 10/15), enquanto apenas um cão (7% - 1/15) apresentou hipercolesterolemia em M1. A média e o desvio padrão da concentração de colesterol total e triglicerídeos obtidas em cada momento estão exibidas na Tabela 4.

Tabela 4. Média e desvio padrão da concentração de colesterol total e triglicerídeos de cães hígidos obtidos em jejum (M0) e uma (M1), três (M3) e cinco (M5) horas após a alimentação ($n = 15$).

Analitos	M0	M1	M3	M5
Colesterol total (mg/dL)	$211,50^a \pm 32,64$	$207,30^{ab} \pm 34,87$	$204,50^b \pm 31,08$	$205,30^{ab} \pm 29,32$
Triglicerídeos (mg/dL)	$52,53^b \pm 39,07$	$211,10^a \pm 114,50$	$387,90^a \pm 276,60$	$273,60^a \pm 281,10$

Médias seguidas da mesma letra não apresentam diferença significativa ao nível de 5% pelo teste de Holm-Sidak ou Dunn.

Entre os parâmetros hemogasométricos, apenas o AG apresentou diminuição no momento M5 ($p = 0,01$) comparado ao momento basal. Os demais parâmetros não foram afetados como mostra a Tabela. 5.

Tabela 5. Média e desvio padrão dos parâmetros hemogasométricos obtidos nos momentos M0, M1, M3 e M5 ($n = 15$).

Parâmetros	M0	M1	M3	M5	P-valor
pH	7,373 ^a ± 0,04	7,375 ^a ± 0,03	7,372 ^a ± 0,03	7,385 ^a ± 0,04	0,53
pCO ₂ (mmHg)	33,71 ^a ± 4,80	35,78 ^a ± 5,95	35,79 ^a ± 5,27	36,43 ^a ± 5,67	0,32
HCO ₃ ⁻ act (mmol/L)	19,30 ^a ± 2,11	20,27 ^a ± 2,06	20,2 ^a ± 2,03	19,85 ^a ± 2,46	0,26
HCO ₃ ⁻ std (mmol/L)	20,07 ^a ± 1,61	20,53 ^a ± 0,85	20,39 ^a ± 1,05	20,47 ^a ± 1,15	0,62
BE _B (mmol/L)	-4,84 ^a ± 1,93	-4,15 ^a ± 1,27	-4,25 ^a ± 1,46	-4,25 ^a ± 1,59	0,48
BE _{ecf} (mmol/L)	-5,88 ^a ± 2,15	-4,94 ^a ± 1,73	-5,03 ^a ± 1,86	-5,16 ^a ± 2,08	0,34
ctCO ₂ (mmol/L)	20,33 ^a ± 2,23	20,57 ^a ± 2,55	21,31 ^a ± 2,18	20,93 ^a ± 2,64	0,36
Na ⁺ (mmol/L)	147,00 ^a ± 2,44	148,30 ^a ± 1,47	147,70 ^a ± 1,77	147,10 ^a ± 1,71	0,06
K ⁺ (mmol/L)	3,35 ^a ± 0,38	3,38 ^a ± 0,35	3,36 ^a ± 0,39	3,35 ^a ± 0,36	0,98
iCa ²⁺ (mg/dL)	3,26 ^a ± 0,91	3,07 ^a ± 0,60	2,97 ^a ± 0,68	2,96 ^a ± 0,84	0,54
Cl ⁻ (mmol/L)	114,10 ^a ± 2,71	114,40 ^a ± 2,13	114,30 ^a ± 2,05	115,30 ^a ± 2,41	0,22
AG (mmol/L)	16,99 ^a ± 1,62	16,99 ^{ab} ± 1,56	16,53 ^{ab} ± 2,66	15,12 ^b ± 1,94	0,01
Osm (mmol/kg)	298,60 ^a ± 4,77	301,10 ^a ± 3,37	299,60 ^a ± 3,66	298,80 ^a ± 3,25	0,08
Glicose (mg/dL)	83,60 ^a ± 10,87	82,13 ^a ± 9,36	76,87 ^a ± 8,38	83,80 ^a ± 11,58	0,07
Lactato (mmol/dL)	1,31 ^a ± 0,36	1,44 ^a ± 0,41	1,43 ^a ± 0,45	1,25 ^a ± 0,35	0,26

Médias seguidas da mesma letra não apresentam diferença significativa ao nível de 5% pelo teste de Holm-Sidak ou Dunn.

Abreviações: pH (potencial hidrogeniônico); pCO₂ (pressão parcial de dióxido de carbono); HCO₃⁻ act (bicarbonato real); HCO₃⁻ std (bicarbonato padrão); BE_B (excesso de base do sangue); BE_{ecf} (excesso de base do líquido extracelular); ctCO₂ (dióxido de carbono total); Na⁺ (íon sódio); K⁺ (íon potássio); iCa²⁺ (cálcio ionizado); Cl⁻ (íon cloreto); AG (*anion gap*); Osm (osmolalidade).

A concentração de triglicérides apresentou correlação positiva fraca apenas com o HCO_3^- std ($r = 0,27$; $p = 0,03$), a ctCO_2 ($r = 0,29$; $p = 0,02$) e o lactato ($r = 0,26$; $p = 0,03$), enquanto o colesterol total apresentou correlação negativa fraca apenas com o lactato ($r = -0,26$; $p = 0,006$). A partir da comparação dos resultados hemogasométricos obtidos durante o período pós-prandial com o intervalo de referência estabelecido em M0, foi observado aumento do pH em 7% (1/15) dos cães em cada um dos momentos pós-prandiais. No momento M1 um cão (7%) apresentou diminuição da pCO_2 , enquanto dois cães (13%) tiveram aumento deste parâmetro. Em M3 apenas um cão 7% (1/15) apresentou diminuição da pCO_2 e, em M5 apenas um cão 7% (1/15) apresentou aumento da pCO_2 . Dois cães 13% (2/15) tiveram diminuição do HCO_3^- act no M5. Apenas um cão 7% (1/15) apresentou aumento do BE_{ecf} em M3. A concentração de ctCO_2 diminuiu em 7% (1/15) dos cães no momento M1 e 13% (2/15) em M5. Houve diminuição dos valores de AG nos momentos M3 (13% - 2/15) e M5 (27% - 4/15), enquanto apenas um cão 7% (1/15) apresentou aumento do AG em M3. Houve aumento nos níveis de lactato em 7% (1/15) dos animais nos momentos M1 e M3. Os demais parâmetros obtidos pelo hemogasômetro permaneceram dentro do intervalo de referência em todos os momentos avaliados.

Quanto à avaliação da interferência da lipemia pós-prandial nos parâmetros utilizados para a avaliação do estado ácido base pela abordagem do modelo de íons fortes, foram observadas diminuição da SIDa ($p = 0,04$) em M5 comparada ao M1 e da SIG no M5 ($p = 0,0006$) comparado ao M0. A SIDe aumentou nos momentos M1 ($p = 0,03$) e M3 ($p = 0,02$) e a A_{tot} , aumentou nos momentos M1 ($p = 0,001$), M3 ($p < 0,0001$) e M5 ($p = 0,004$). Os analitos utilizados para a composição do cálculo da variável A_{tot} , também apresentaram aumento durante o estado pós-prandial. A albumina aumentou em M1 ($p = 0,02$) e M3 ($p = 0,002$) e o fosfato aumentou em M1 ($p = 0,01$), M3 ($p = 0,0001$) e M5 ($p = 0,02$), enquanto a concentração do magnésio utilizada para composição do cálculo da SIDa apresentou diminuição apenas em M5

($p = 0,02$) (Tabela 6).

Tabela 6. Comparação múltipla das médias e desvios padrão das variáveis calculadas da abordagem quantitativa e parâmetros bioquímicos dos momentos M0, M1, M3 e M5 de cães hípidos ($n=15$).

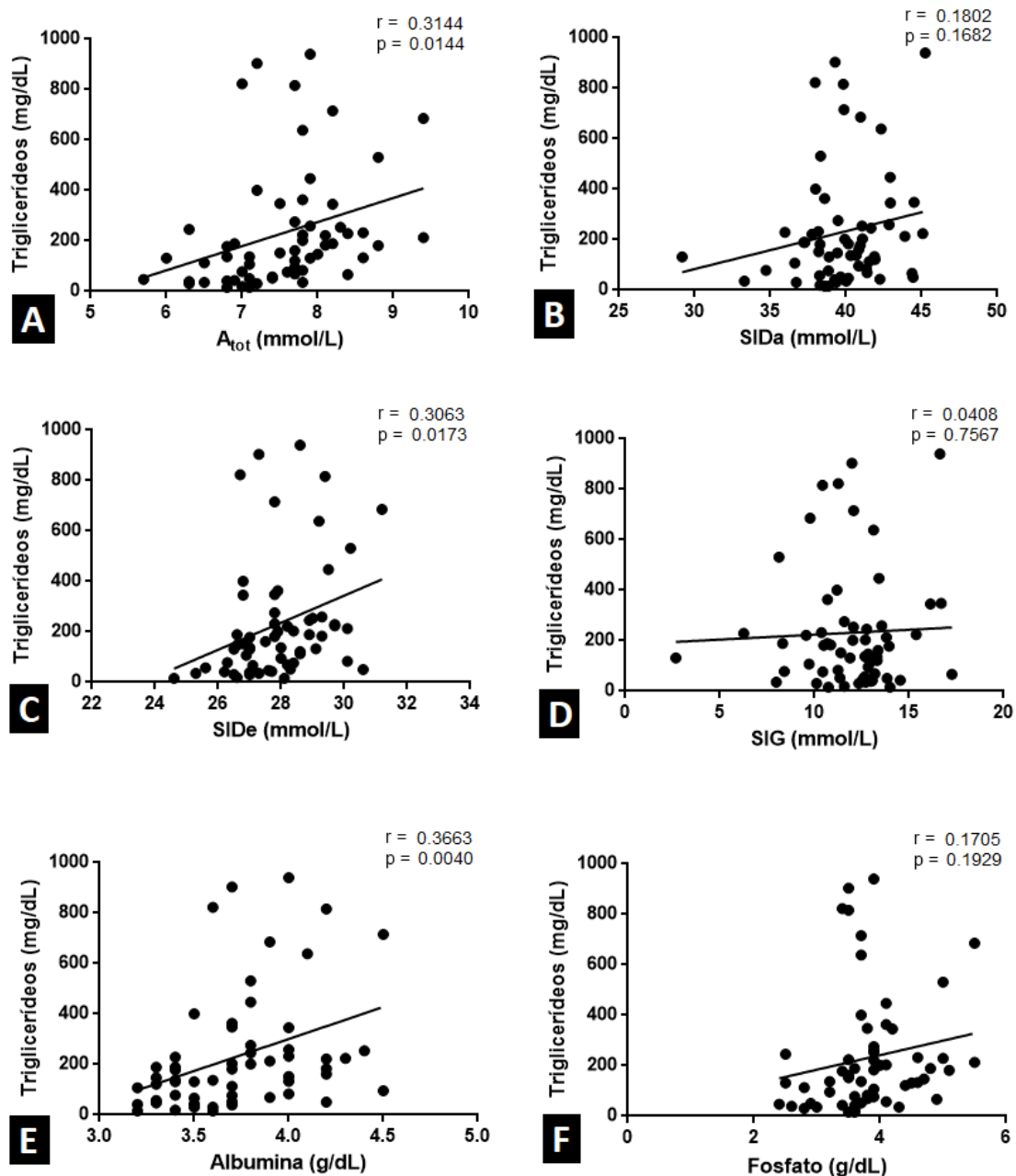
Parâmetros	M0	M1	M3	M5
A_{tot} (mmol/L)	11,96 ^b ± 0,85	12,67 ^a ± 1,02	12,90 ^a ± 1,00	12,60 ^a ± 1,10
SIDa (mmol/L)	40,04 ^{ab} ± 2,73	40,73 ^a ± 2,66	40,13 ^{ab} ± 2,30	38,25 ^b ± 3,30
SIDe (mmol/L)	32,16 ^b ± 2,04	33,32 ^a ± 1,39	33,43 ^a ± 1,39	33,15 ^{ab} ± 1,84
SIG (mmol/L)	8,01 ^a ± 2,16	7,53 ^{ab} ± 1,89	6,84 ^{ab} ± 2,61	5,45 ^b ± 2,56
Albumina (g/dL)	3,59 ^b ± 0,34	3,76 ^a ± 0,34	3,81 ^a ± 0,36	3,73 ^{ab} ± 0,33
Fosfato (mg/dL)	3,49 ^b ± 0,62	3,87 ^a ± 0,73	4,08 ^a ± 0,72	3,84 ^a ± 0,63
Magnésio (mg/dL)	1,82 ^a ± 0,17	1,84 ^{ab} ± 0,23	1,84 ^{ab} ± 0,19	1,74 ^b ± 0,16

Médias seguidas da mesma letra não apresentam diferença significativa ao nível de 5% pelo teste de Holm-Sidak ou Dunn.

Abreviaturas: A_{tot} (concentração de ácidos fracos totais não voláteis); SIDa (diferença de íons fortes aparente); SIDe (diferença de íons fortes efetiva); SIG (hiato de íons fortes).

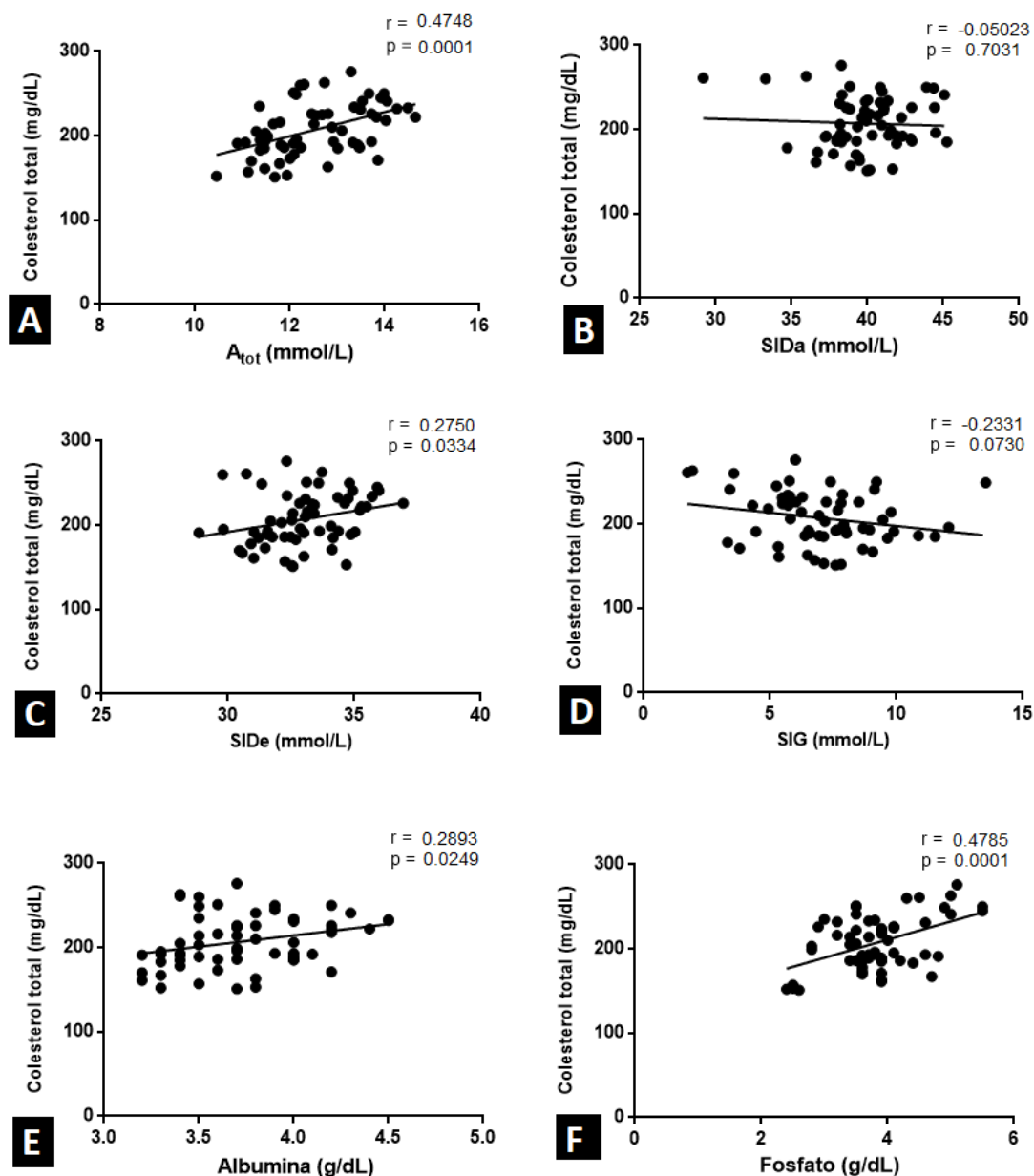
A concentração de triglicerídeos apresentou correlação positiva fraca com a albumina ($r = 0,36$; $p = 0,004$), a A_{tot} ($r = 0,31$; $p = 0,01$) e a SIDe ($r = 0,30$; $p = 0,01$) (Figura 1). A concentração de colesterol total teve correlação positiva moderada com a A_{tot} ($r = 0,47$; $p = 0,0001$), o fosfato ($r = 0,47$; $p = 0,0001$) e o magnésio ($r = 0,49$; $p < 0,0001$) e correlação fraca com a albumina ($r = 0,28$; $p = 0,02$) e a SIDe ($r = 0,27$; $p = 0,03$) (Figura 2).

Figura 1. Correlação entre os níveis de triglicerídeos com as concentrações de A_{tot} (A), SIDa (B), SIDe (C), SIG (D), albumina (E) e fosfato (F) no momento basal (M0) e nos momentos pós-prandiais (M1, M3 e M5) de cães saudáveis ($n=15$).



Abreviaturas: A_{tot} (concentração de ácidos fracos totais não voláteis); SIDa (diferença de íons fortes aparente); SIDe (diferença de íons fortes efetiva); SIG (hiato de íons fortes).

Figura 2. Correlação entre a concentração de colesterol total e os valores de A_{tot} (A), SIDa (B), SIDe (C), SIG (D), albumina (E) e fosfato (F) no momento basal (M0) e nos momentos pós-prandiais (M1, M3 e M5) de cães saudáveis (n=15).



Abreviaturas: A_{tot} (concentração de ácidos fracos totais não voláteis); SIDa (diferença de íons fortes aparente); SIDe (diferença de íons fortes efetiva); SIG (hiato de íons fortes).

Na avaliação do estado ácido base durante o período pós-prandial, a proporção de cães classificados com acidose metabólica pelo aumento da A_{tot} foi de 20% (3/15) em M1, 27% (4/15) em M3 e 20% (3/15) em M5. Apenas um cão (7% - 1/15) apresentou acidose metabólica por diminuição da SIDa em M5. Apresentaram acidose metabólica por diminuição do SIG 7% (1/15) dos cães em M1 e 20% (3/15) em M5. Os resultados da SIDe não ultrapassaram o

intervalo de referência estabelecido.

DISCUSSÃO

A lipemia pós-prandial não ocasionou alterações de relevância estatística ou biológica nos parâmetros mensurados pelo hemogasômetro. Um estudo anterior que utilizou a mesma metodologia aplicada à AGS para avaliação da interferência da lipemia na mensuração de eletrólitos em amostras de soro humano com adição de emulsão lipídica, demonstrou uma diminuição do Na^+ proporcional ao aumento dos níveis de triglicerídeos (Sen et al., 2016), diferente deste estudo que induziu a lipemia em cães por meio da ingestão de dieta hipercalórica. O uso de emulsões lipídicas para avaliação da interferência da lipemia em testes laboratoriais possui limitações físico-químicas quando comparada à heterogeneidade das lipoproteínas presentes em amostras com lipemia (pato) fisiológica (Kroll, 2004; Nikolac, 2014), uma vez que a interferência ocasionada depende do tamanho, número e composição das partículas presentes na emulsão (Nikolac et al., 2013). Dessa forma, os resultados obtidos por Sen et al (2016) não podem ser comparados aos resultados obtidos neste estudo. Além disso, as concentrações de triglicerídeos ensaiadas *in vitro* (Sen et al., 2016) geralmente são superiores às observadas em cães após o consumo de ração comercial do tipo “Premium” (Bonatto et al., 2021; Oliveira et al., 2020), ou mesmo, após a ingestão de gordura de origem animal como visto neste estudo.

Metodologias que não requerem a diluição prévia da amostra (EIS direto) teoricamente não são afetadas pelo aumento da concentração de lipoproteínas, uma vez que esses analisadores mensuram os eletrólitos diretamente na fase aquosa do plasma. Diferente de equipamentos que utilizam metodologia eletroquímica indireta, no qual a concentração de eletrólitos é obtida a partir de uma amostra diluída e o valor é calculado considerando que a

fase aquosa do plasma corresponda à 93% do seu volume. Entretanto, a fase sólida do plasma com o aumento da concentração de lipídios pode chegar a 25% do volume total, o que reduz o componente aquoso e conseqüentemente os analitos que ali estão distribuídos, resultando em concentrações falsamente diminuídas de eletrólitos (Burton e Hopper, 2019; Dimeski, 2009; Nikolac, 2014).

A alteração eletrolítica detectada pela diminuição do parâmetro AG no M5 não apresentou correlação com os níveis de triglicérides e colesterol total. Geralmente, a diminuição do AG é ocasionada pela conseqüente diminuição das concentrações de albumina e/ou fosfato na amostra, ou ainda, pode ocorrer em casos de aumento de cátions não mensurados como globulinas, cálcio e magnésio (Torrente Artero, 2017). Entretanto, as alterações vistas neste estudo, mostraram um cenário oposto ao esperado para diminuição relacionada ao parâmetro AG. Dado que, os níveis de albumina e fosfato aumentaram marcadamente durante o período pós-prandial e o magnésio diminuiu apenas no M5.

A diminuição do magnésio pode ter sido ocasionada pela interferência das lipoproteínas na metodologia espectral, visto que os níveis de colesterol total apresentaram uma correlação moderada com esse analito. Um estudo que avaliou a relação do magnésio com o aparecimento da diabetes mellitus em humanos, encontrou correlação negativa com os níveis de glicose e insulina após o teste de tolerância a glicose oral, como também correlação positiva com o perfil lipídico (Spiga et al., 2019). Entretanto, a diminuição do magnésio neste estudo, ocorreu em concentrações médias de colesterol total semelhantes às obtidas no momento M1, no qual a mesma interferência não foi observada. Portanto, a elucidação da relação desse cátion com os nutrientes provenientes da dieta necessita ser investigada.

A metodologia espectral é susceptível à interferência ocasionada pelo aumento dos níveis de lipídios na amostra, uma vez que as lipoproteínas reconhecidamente promovem dispersão e absorção da luz, o que afeta principalmente analitos obtidos em baixo comprimento de onda

(Alleman, 1990; Nikolac, 2014). Oliveira et al. (2020) recentemente relataram a vulnerabilidade das metodologias colorimétricas para a mensuração da albumina e do fosfato frente às diferentes concentrações lipêmicas no estado pós-prandial, ocasionando alterações significativas nesses parâmetros. Neste estudo, o falso aumento da albumina e do fosfato medidos por metodologia espectral, ocasionaram alterações de relevância estatística e biológica nas variáveis A_{tot} e $SIDe$ utilizadas para avaliação do estado ácido base, dado que a equação dessas variáveis depende diretamente da concentração desses analitos, o que resultou na classificação errônea de acidose metabólica pelo aumento de ácidos fracos não voláteis durante o período pós-prandial. Apesar da concentração de proteínas e minerais provenientes da dieta influenciar a entrada de cargas ácidas ou alcalinas na circulação (Roemer, 2011), a ingestão desses nutrientes parece não ter contribuído diretamente para alteração observada, sendo que apenas as variáveis dependentes da albumina e do fosfato aumentaram sem relação com os demais parâmetros medidos.

Já a diminuição das variáveis $SIDa$ e SIG no M5 indicam que a alteração eletrolítica também detectada pela diminuição do AG no mesmo momento, foi realmente devida às mudanças na carga elétrica de íons não medidos, sem ter relação com o possível aumento da albumina ou do fosfato. Dado que, a equação do SIG excluiu a carga elétrica dos ácidos fracos da equação (Agrafiotis et al., 2018) e dessa forma apresentou maior especificidade do que o AG para avaliação do estado ácido base no período pós-prandial. Assim, a acidose metabólica detectada pela diminuição do SIG no M5 foi devido ao aumento de ânions ou pela diminuição de cátions decorrentes do metabolismo pós-prandial. Dessa forma, a diminuição do magnésio pode ter contribuído para alteração detectada.

Estudos voltados para avaliação das alterações eletrolíticas decorrentes do estado pós-prandial em cães saudáveis relataram o fenômeno da maré alcalina após o consumo de dieta hiperproteica, devido a variação da concentração do Cl^- e conseqüente aumento do tampão

HCO_3^- (Langbroek et al., 1990; Ozaki et al., 2000) entretanto, a dieta utilizada neste estudo não promoveu o mesmo fenômeno. Tal diferença provavelmente seja devida as diferenças relacionadas à composição do alimento (Carciofi, 2007; Gevaert et al., 1991), que induziu uma resposta metabólica diferente das relatadas dos estudos anteriormente citados. Dessa forma, a composição da dieta deve ser considerada como um fator preponderante para compreensão da resposta ácido base no período pós-prandial.

Até o presente momento, a abordagem do modelo de íons fortes era indicada para a avaliação de distúrbios ácido base quando as concentrações séricas de albumina, globulinas ou fosfato fossem anormais (Constable, 2014). No entanto, este estudo demonstra que resultados obtidos de amostras lipêmicas devem ser interpretados com cautela, visto que as lipoproteínas podem ocasionar interferências na metodologia espectral utilizada para determinação de analitos bioquímicos e assim, influenciar indiretamente na avaliação do estado ácido base. Dessa forma, mais estudos são necessários para compreensão das alterações decorridas do metabolismo pós-prandial, dado que há uma heterogeneidade de macromoléculas e mecanismos complexos oriundos da absorção de nutrientes e que estes, podem ser variáveis de acordo com o alimento, espécie, idade, condição fisiológica e composição corporal do animal (Carciofi, 2007).

Este estudo apresenta algumas limitações, tais como ausência da mensuração do perfil lipídico completo, o que dificultou a compreensão da participação das diferentes classes de lipoproteínas nas análises realizadas. Visto que, o colesterol total apresentou uma melhor correlação com as interferências observadas nos analitos bioquímicos do que a concentração de triglicerídeos que é normalmente utilizada para avaliação da interferência da lipemia (Bonatto et al., 2021; Oliveira et al., 2020). Outra limitação foi devida à dificuldade de estabelecer um grupo controle de cães alimentados com uma dieta semelhante à utilizada neste experimento, porém que não induzisse à lipemia, o que permitiria a compreensão das alterações ácido base

provenientes apenas da dieta e a distinção dos efeitos isolados da interferência da lipemia na análise das variáveis testadas. Contudo, este estudo se destaca por avaliar a interferência da lipemia fisiológica de cães sobre todos os parâmetros fornecidos pelos AGS e reconhecer a influência do estado pós-prandial no balanço ácido base do organismo.

CONCLUSÃO

A lipemia pós-prandial não interfere nos parâmetros hemogasométricos de cães saudáveis, mas pode ocasionar erros de diagnóstico em parâmetros utilizados para avaliação do estado ácido base que são dependentes de analitos bioquímicos. Apesar da dieta hipercalórica ter promovido desequilíbrio eletrolítico de íons não medidos no período pós-prandial, é necessário cautela na avaliação do estado ácido base de amostras de soro lipêmico.

Financiamento: Este trabalho foi apoiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) [Código de Financiamento 001].

Agradecimentos: Ao Ilustríssimo Sr. José Roberto Campos de Magalhães pelo apoio técnico nas análises laboratoriais e ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Universidade Estadual de Londrina (UEL) pela concessão do espaço, apoio técnico e acadêmico.

REFERÊNCIAS

ABINPET, 2019. Manual pet food Brasil, 10th ed. Associação Brasileira da Indústria de Produtos para Animais de Estimação, São Paulo.

Agrafiotis, M., Mpliamplias, D., Papathanassiou, M., Ampatzidou, F., Drossos, G., 2018.

- Comparison of a new simplified acid–base tool to the original Stewart–Figge approach: a study on cardiac surgical patients. *J. Anesth.* 32, 499–505. <https://doi.org/10.1007/s00540-018-2503-y>.
- Alleman, A.R., 1990. The effects of hemolysis and lipemia on serum biochemical constituents. *Vet Med* 85, 1272–1284.
- Alpdemir, M., Yucel, D., Alpdemir, M.F., 2020. Effect of lipemia on measured and calculated osmolality in native lipemic samples and intravenous lipid emulsion-added pools. *Natl. J. Lab. Med.* 9, BO01–BO05. <https://doi.org/10.7860/NJLM/2020/43186>.
- Bonatto, N.C.M., de Oliveira, P.L., Mancebo, A.M., Costa, L.R., Bosculo, M.R.M., Bosco, A.M., Ciarlini, P.C., Floriano, B.P., de Barros, L.D., Almeida, B.F.M. de, 2021. Postprandial lipemia causes oxidative stress in dogs. *Res. Vet. Sci.* 136, 277–286. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2021.03.008>.
- Burton, A.G., Hopper, K., 2019. Hyponatremia in dogs and cats. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 29, 461–471. <https://doi.org/10.1111/vec.12881>.
- Calmarza, P., Cordero, J., 2011. Lipemia interferences in routine clinical biochemical tests. *Biochem. Medica* 21, 160–166.
- Carciofi, A.C., 2007. Métodos para estudo das respostas metabólicas de cães e gatos à diferentes alimentos. *Rev. Bras. Zootec.* 36, 235–249. <https://doi.org/10.1590/s1516-35982007001000022>.
- Carlson, G.P., Bruss, M., 2008. Fluid, electrolyte, and acid-base balance, in: Kaneko, J.J., Harvey, J.W., Bruss, M.L.B.T. (Eds.), *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. Academic Press, San Diego, pp. 529–559. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-370491-7.00017-9>.
- Chauvin, A., Javaud, N., Ghazali, A., Curac, S., Altar, A., Ali, T., Beguin, N., Bellier, J., Coupier, A., Delsarte, L., Dreyfuss, D., Kheirbek, N., Oudar, C., Stordeur, Y., Weiss, M.,

- Gaudry, S., Lambert, J., Roux, D., 2020. Reducing pain by using venous blood gas instead of arterial blood gas (VEINART): A multicentre randomised controlled trial. *Emerg. Med. J.* 37, 756–761. <https://doi.org/10.1136/emermed-2019-209287>.
- Constable, P.D., 2014. Acid-base assessment: When and how to apply the Henderson-Hasselbalch equation and strong ion difference theory. *Vet. Clin. North Am. - Food Anim. Pract.* 30, 295–316. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2014.03.001>.
- Constable, P.D., Stämpfli, H.R., 2005. Experimental determination of net protein charge and Atot and Ka of nonvolatile buffers in canine plasma. *J. Vet. Intern. Med.* 19, 507–514. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2005\)19\[507:EDONPC\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2005)19[507:EDONPC]2.0.CO;2).
- Costa, L.R., Silva, N.L.T., de Oliveira, P.L., Bonatto, N.C.M., Vieira, G.C., Floriano, B.P., de Barros, L.D., Bosculo, M.R.M., de Almeida, B.F., 2020. Diurnal variations in canine hematological parameters after commercial feed feeding. *Semin. Agrar.* 41, 2219–2229. <https://doi.org/10.5433/1679-0359.2020v41n5Sup11p2219>.
- Dimeski, G., 2009. A commentary on the effect of lipid emulsions on pathology tests. *Anaesthesia* 64, 1033–1035. https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2009.06049_1.x.
- Dimeski, G., Mollee, P., Carter, A., 2006. Effects of hyperlipidemia on plasma sodium, potassium, and chloride measurements by an indirect ion-selective electrode measuring system. *Clin. Chem.* 52, 155–156. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.054981>.
- Droubay, P.E., Puppione, D.L., 1980. Dietary fat-induced postprandial lipemia: effect on arterial oxygen saturation and plasma lactate, triglyceride, and cholesterol levels in subjects with angina pectoris. *Am. J. Clin. Nutr.* 33, 1199–1207. <https://doi.org/10.1093/ajcn/33.6.1199>.
- Gattinoni, L., Pesenti, A., Matthay, M., 2018. Understanding blood gas analysis. *Intensive Care Med.* 44, 91–93. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4824-y>.

- Gevaert, D.M., Van'T Klooster, A.T., De Wilde, R.O., Kappert, H.J., 1991. Effect of macromineral composition of diets on blood acid-base equilibrium and urinary acidity in dogs. *J. Nutr.* 121, 93–94. https://doi.org/10.1093/jn/121.suppl_11.s93.
- Gomez, H., Kellum, J.A., 2015. Understanding acid-base disorders. *Crit. Care Clin.* 31, 849–860. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2015.06.016>.
- Hopper, K., Epstein, S.E., Kass, P.H., Mellema, M.S., 2014. Evaluation of acid – base disorders in dogs and cats presenting to an emergency room. Part 1: Comparison of three methods of acid – base analysis. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 24, 493–501. <https://doi.org/10.1111/vec.12215>.
- Laflamme, D., 1997. Development and validation of a body condition score system for dogs. *Canine Pract.* 22, 10–15.
- Langbroek, A.J.M., Nijmeijer, A., Rispens, P., Zijlstra, W.G., 1990. Pitfalls in acid/base experiments with conscious dogs. *Pflügers Arch - Eur. J. Physiol.* 417, 157–160.
- Nikolac, N., 2014. Lipemia: Causes, interference mechanisms, detection and management. *Biochem. Medica* 24, 57–67. <https://doi.org/10.11613/BM.2014.008>.
- Nikolac, N., Simundic, A.M., Miksa, M., Lima-Oliveira, G., Salvagno, G.L., Caruso, B., Guidi, G.C., 2013. Heterogeneity of manufacturers' declarations for lipemia interference - An urgent call for standardization. *Clin. Chim. Acta* 426, 33–40. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.08.015>.
- Ohmori, K., Nishikawa, S., Oku, K., Oida, K., Amagai, Y., Kajiwara, N., Jung, K., Matsuda, A., Tanaka, A., Matsuda, H., 2013. Circadian rhythms and the effect of glucocorticoids on expression of the clock gene *period1* in canine peripheral blood mononuclear cells. *Vet. J.* 196, 402–407. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.10.010>.
- Oliveira, P.L. de, Bonatto, N.C.M., Boscolo, M.R.M., Floriano, B.P., de Barros, L.D., Almeida, B.F.M. de, 2020. Effect of postprandial lipemia on canine biochemical parameters. *Comp.*

- Clin. Path. 29, 763–775. <https://doi.org/10.1007/s00580-020-03130-y>.
- Ozaki, J., Tanimoto, N., Kuse, H., Hori, M., 2000. Comparison of arterial blood gases and acid-base balance in young and aged beagle dogs, with regard to postprandial alkaline tide. *J. Toxicol. Sci.* 25, 205–210.
- Roemer, V.M., 2011. The clinical significance of base excess (BE_B) and base excess in the extracellular fluid compartment (BE_{Ecf}) with and without correction to real oxygen saturation of haemoglobin. *Z Geburtsh Neonatol* 215, 115–124. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1271756>.
- Salvagno, G.L., Lippi, G., Gelati, M., Guidi, G.C., 2012. Hemolysis, lipaemia and icterus in specimens for arterial blood gas analysis. *Clin. Biochem.* 45, 372–373. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2011.12.005>.
- Sen, S., Ghosh, P., TK, G., DAS, M., DAS, S., 2016. A study on effect of lipemia on electrolyte measurement by direct ion selective electrode method. *J. Biomol. Res. Ther.* 5, 1–6. <https://doi.org/10.4172/2167-7956.1000142>.
- Spiga, R., Mannino, G.C., Mancuso, E., Averta, C., Paone, C., Rubino, M., Sciacqua, A., Succurro, E., Perticone, F., Andreozzi, F., Sesti, G., 2019. Are circulating Mg²⁺ levels associated with glucose tolerance profiles and incident type 2 diabetes? *Nutrients* 11, 1–9. <https://doi.org/10.3390/nu11102460>.
- Torrente Artero, C., 2017. A quick reference on anion gap and strong ion gap. *Vet. Clin. North Am. - Small Anim. Pract.* 47, 191–196. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.10.006>
- Wang, J., 2006. Analytical electrochemistry, 3rd ed. ed. John Wiley & Sons, Ltd; Hoboken, New Jersey.
- Weiser, G., 2015. Avaliação laboratorial dos distúrbios acidobásicos, in: Thrall, M.A., Weiser, G., Allison, R.W., Campebell, T.W. (Eds.), *Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária*. ROCA, pp. 339–345.

Xenoulis, P.G., Steiner, J.M., 2010. Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs. *Vet. J.* 183, 12–21. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2008.10.011>.

6 CONSIDERAÇÃO FINAL


Apesar da lipemia pós-prandial não ter ocasionado interferência nos parâmetros hemogasométricos, ela promoveu alterações nos analitos bioquímicos utilizados para avaliação do estado ácido base e dessa forma, dificultou a interpretação da origem dos distúrbios metabólicos, ou seja, se as alterações observadas foram provenientes da alimentação ou se foram oriundas dos efeitos da lipemia na metodologia espectral. Até o presente momento as pesquisas voltadas para avaliação do efeito da lipemia em exames laboratoriais utilizaram a concentração de triglicérides para determinação da magnitude da lipemia e sua relação com a interferência no método investigado, entretanto, este estudo mostrou que os níveis de colesterol total tiveram melhor correlação com os ácidos fracos (albumina e fosfato) do que os triglicérides, mesmo que reconhecidamente os níveis de colesterol total não ocasionem um aumento considerável da turbidez sérica. Assim, a avaliação da relação das diferentes classes das lipoproteínas e sua posterior correlação com os parâmetros hemogasométricos e bioquímicos se faz necessária para a melhor compreensão da interferência da lipemia nos ensaios laboratoriais.

A partir dos resultados obtidos, ainda não foi possível estabelecer se o uso de um grupo controle de cães alimentados com uma dieta semelhante que não induza à lipemia permitirá a distinção dos efeitos isolados do metabolismo pós-prandial, dado que é necessário realizar novas pesquisas sobre a correlação dos nutrientes com os distúrbios eletrolíticos e metabólicos observados neste estudo. Além disso, deve ser investigado o uso de técnicas que promovam a remoção das lipoproteínas em amostras de soro para determinação da interferência isolada da lipemia nos analitos bioquímicos utilizados para avaliação do estado ácido base pós-prandial. Contudo, esta pesquisa almeja contribuir com informações científicas relevantes sobre a discussão da real necessidade da restrição alimentar para realização da hemogasometria nesta espécie e espera promover maior interesse na investigação do papel da composição da dieta sobre o balanço ácido base pós-prandial.

ANEXOS

ANEXO A

Aprovação do projeto de pesquisa nº 018.2020 vinculado à dissertação emitido pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/UEL).



**Universidade
Estadual de Londrina**

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

OF. CIRC. CEUA Nº 98/2020 Londrina, 5 de agosto de 2020.

Prezado (a) professor (a),

Certificamos que o projeto intitulado: “Efeito da lipemia pós-prandial sobre os parâmetros hemogasométricos caninos” protocolo CEUA nº 018.2020 sob a responsabilidade de **Karina Keller Marques da Costa Flaiban**, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem) para fins de pesquisa científica (ou ensino), encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovado** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual de Londrina (CEUA/UEL) no dia **05/08/2020**.


Este projeto tem por objetivo determinar o efeito da lipemia pós-prandial sobre os parâmetros de gases, eletrólitos, metabólitos, hemoglobina total e derivados de hemoglobina em amostras de sangue venoso de cães hígdios alimentados com ração comercial do tipo “Premium”. **Grau de invasividade: 1.**

Finalidade	() Ensino (X) Pesquisa científica
Vigência da autorização	05/08/2020 a 14/07/2021
Espécie/ linhagem/ raça	Cães/ Raças variadas
Nº de animais	15
Peso/ Idade	Aproximadamente 20 Kg/ Adultos
Sexo	Machos ou fêmeas
Origem	Diversos tutores. A procedência dos cães será preferencialmente da cidade de Londrina e região, sem vínculo com o atendimento do Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina, por voluntariedade de seus guardiões.
Amostras a serem coletadas	Sangue venoso.

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.

Em cumprimento às exigências do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), em até 30 dias da finalização do projeto de pesquisa ou extensão envolvendo o uso de animais (verificar período de vigência expresso neste ofício), é necessário encaminhar relatório da descrição de uso de animais para ceua@uel.br, conforme modelo disponível no site da CEUA: <http://www.uel.br/comites/ceua/pages/relatorio-de-projetos.php>.

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



Profª Drª Maria Fernanda Rodrigues Graciano
Coordenadora da CEUA/UEL

Profª Drª Maria Fernanda Rodrigues Graciano
Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Estadual de Londrina
ceua@uel.br / (43) 3371-5454

Ilmo.(a) Sr.(a)
Prof. (a) Dr (a). Karina Keller Marques da Costa Flaiban
Responsável pelo projeto
C/C para a Chefia do Departamento de Medicina Veterinária Preventiva/ CCA
C/C para a Direção do Centro de Ciências Agrárias/ CCA

Campus Universitário: Rodovia Celso Garcia Cid (PR 445), km 380 - Fone (043) 3371-4000 PABX - Fax 3328-4440 - Caixa Postal 10.011 - CEP 86057-970 - Internet <http://www.uel.br>
LONDRINA - PARANÁ - BRASIL

ANEXO B

Parâmetros hematológicos e bioquímicos (média e desvio padrão) dos cães selecionados (n=15).

Parâmetros	Média ± desvio padrão	Referência*
Hemácias (x10 ¹² /L)	6,86 ± 0,68	5,50 – 8,50
Hemoglobina (g/dL)	16,05 ± 1,56	12,00 – 18,00
Volume globular (%)	46,87 ± 4,44	37,00 – 55,00
VCM (fL)	68,35 ± 2,07	60,00 – 77,00
CHCM (%)	34,32 ± 1,31	32,00 – 36,00
RDW (%)	12,03 ± 1,21	14,00 – 17,00
Leucócitos totais (x10 ⁹ /L)	9,70 ± 2,51	6,00 – 17,00
Neutrófilos bastonetes (x10 ⁹ /L)	0,35 ± 0,87	0 – 3,00
Neutrófilos segmentados (x10 ⁹ /L)	5,51 ± 1,29	3,00 – 11,00
Linfócitos (x10 ⁹ /L)	2,65 ± 1,28	1,00 – 4,80
Monócitos (x10 ⁹ /L)	0,53 ± 0,24	0,15 – 1,30
Eosinófilos (x10 ⁹ /L)	0,95 ± 0,70	0,15 – 1,20
Basófilos (x10 ⁹ /L)	0 ± 0	Raros
PPT (g/dL)	7,40 ± 0,47	6,00 – 8,00
IIC (U)	2 ± 0	2 - 5
Plaquetas (x10 ⁶ /L)	314 ± 88,87	160 - 430
ALT (UI/L)	35,40 ± 27,43	21,00 – 102,00
Colesterol total (mg/dL)	209,87 ± 37,75	135,00 – 270,00
Creatinina (mg/dL)	1,13 ± 0,18	0,50 – 1,50
FA (UI/L)	41,60 ± 46,73	20,00 – 156,00
Fosfato (mg/dL)	3,99 ± 0,47	2,60 – 6,20
Triglicerídeos (mg/dL)	62,93 ± 36,34	20,00 – 112,00
Ureia (mg/dL)	35,20 ± 9,09	10,00 – 50,00

*Valores de referência para a espécie canina: Hematologia (RIZZI et al., 2010); Bioquímica (KANEKO et al., 2008). Abreviações: ALT (alanina aminotransferase); CHCM (concentração hemoglobínica corpuscular média); FA (fosfatase alcalina); IIC (índice icterico); PPT (proteína plasmática total); RDW (amplitude de distribuição eritrocitária); VCM (volume corpuscular médio).

ANEXO C

Cronograma das atividades um dia antes (DAE) e no dia do experimento (DE).

Dia	Hora	Atividade	Local
DAE	10:00 AM	Refeição 1	Domicílio do animal
DAE	09:50 PM	Refeição 2	Domicílio do animal
DAE	10:00 PM	Privação alimentar de 12 horas	Domicílio do animal
DE	08:00 AM	Privação hídrica de 2 horas	Domicílio do animal
DE	08:10 AM	Transporte para o setor DMVP/UEL	Em trânsito
DE	08:30 AM	Ambientação	DMVP/UEL
DE	09:30 AM	Preparação do animal	DMVP/UEL
DE	10:00 AM	1ª colheita em privação de alimento (M0)	DMVP/UEL
DE	10:30 AM	Indução da lipemia pós-prandial	DMVP/UEL
DE	10:40 AM	Retirada do alimento	DMVP/UEL
DE	11:40 AM	2ª colheita (M1)	DMVP/UEL
DE	13:40 PM	3ª colheita (M3)	DMVP/UEL
DE	15:40 PM	4ª colheita (M5)	DMVP/UEL
DE	16:00 PM	Devolução do animal para seu tutor	DMVP/UEL

DAE: dia anterior do experimento; DE: dia do experimento; AM: antes do meio-dia; PM: após do meio dia; M0: momento basal; M1: 1ª colheita após indução da lipemia; M3: 2ª colheita após indução da lipemia; M5: 3ª colheita após indução da lipemia; DMVP/UEL: Departamento de Medicina Veterinária Preventiva da Universidade Estadual de Londrina.

ANEXO D

Fórmulas dos parâmetros calculados obtidos automaticamente pelo analisador de gases sanguíneos.

Parâmetro	Fórmula
AG	$([Na^+] + [K^+]) - ([Cl^-] + [HCO_3^- \text{ act}])$
BE _B	$(1 - 0,014 \times \text{tHb}) \times [(HCO_3^- \text{ act} - 24,8) + ((7,7 + 1,43 \times \text{tHb}) \times (\text{pH (TR)} - 7,40))]$
BE _{ecf}	$HCO_3^- \text{ act} - 24,8 + (16,2 \times (\text{pH (TR)} - 7,40))$
ctCO ₂	$(0,0307 \times \text{pCO}_2) + HCO_3^- \text{ act}$
HCO ₃ ⁻ act	$0,0307 \times \text{pCO}_2 \times 10^{(\text{pH (TR)} - 6,105)}$
HCO ₃ ⁻ std	$24,5 + 0,9 \times A + [(A - 2,9)^2] (2,65 + 0,31 \times \text{tHb}) \times 1000$

Fonte: Siemens Healthcare Diagnostics (2011). Abreviaturas: A = BE_B - 0,2 × tHb × (100 - 40) 100; AG (*anion gap*); BE_B (excesso de base do sangue); BE_{ecf} (excesso de base do líquido extracelular); ctCO₂ (dióxido de carbono total); HCO₃⁻act (bicarbonato real); HCO₃⁻std (bicarbonato padrão); tHb (hemoglobina); TR (temperatura real).