

AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE LACTATO EM CÃES SUBMETIDOS A ANESTESIA DISSOCIATIVA

Salviano Tramontin Belettini¹
Luiz Romulo Alberton²
Regiane Pereira Baptista da Silva³
Rafael Feltrim Stel⁴
Wladimir Salmazo Lourenço⁵
José Ricardo Pachaly⁶

BELETTINI¹, S. T; ALBERTON², L. R; SILVA³, R. P. B; STEL⁴, R. F; LOURENÇO⁵, W. S; PACHALY⁶, J. R. Avaliação dos níveis séricos de lactato em cães submetidos a anestesia dissociativa. *Arq. Ciênc. Vet. Zool. Unipar*, Umuarama, v. 11, n. 2, p. 87-95, jul./dez. 2008.

RESUMO: A mensuração da lactatemia como indicador indireto da oxigenação dos tecidos e, por conseguinte, de estresse e acidemia, tem potencial para se tornar uma ferramenta muito útil em medicina veterinária. Neste estudo, 10 cães domésticos adultos clinicamente saudáveis foram anestesiados pela associação de tiletamina, zolazepam, xilazina e atropina, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica intraespecífica. A lactatemia foi mensurada por meio de reação enzimática, com leitura por fotometria de reflectância, 1.140 minutos e um minuto antes da administração da associação anestésica por via intramuscular, aos 10, 20, 40, 60, 80, 180, 360, 720, 1.140, 2.880 e 14.440 minutos após a injeção. O comportamento das concentrações de lactato frente aos eventos experimentais evidenciou normalidade antes e depois da anestesia, e queda significativa durante a mesma. Concluiu-se que a anestesia dissociativa pela associação de tiletamina, zolazepam, xilazina e atropina, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica intraespecífica, não eleva a lactatemia. De fato, durante a anestesia ocorreu queda significativa das concentrações de lactato em relação aos níveis considerados basais.

PALAVRAS-CHAVE: Cão. Lactato. Estresse. Anestesia dissociativa. Alometria. Extrapolação alométrica.

SERIC LEVEL ASSESSMENT OF LACTATE IN DOGS SUBMITTED TO DISSOCIATIVE ANESTHESIA

ABSTRACT: Lactate level measuring as an indirect indicator of tissue oxygenation, and consequently stress and acidemia, is a potentially useful tool for Veterinary Medicine. In this study 10 adult healthy dogs were anesthetized with the combination of tiletamine, zolazepam, xylazine and atropine, with dosages calculated by intraespecific allometric scaling. Blood lactate was measured by enzymatic reaction with reflectancy photometry 1.140 and one minute before intramuscular administration of the anesthetic combination, and at 10, 20, 40, 60, 80, 180, 360, 720, 1,140, 2.880 and 14.440 minutes after the injection. Serum lactate concentrations were normal prior and after anesthesia, and presented significant decrease throughout it. It was concluded that the combination of tiletamina, zolazepam, xylazine and atropine in allometrically scaled dosages do not increase lactatemia. In fact, significant decrease of lactate serum concentrations in comparison with basal levels was observed during anesthesia.

KEYWORDS: Dog. Lactate. Stress. Dissociative anesthesia. Allometric scaling.

EVALUACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE LACTATO EN PERROS SOMETIDOS A ANESTESIA DISOCIATIVA

RESUMEN: La mensuración de la lactatemia como indicador indirecto de la oxigenación de los tejidos, así como de estrés y acidemia, tiene potencial para tornarse una herramienta muy útil en medicina veterinaria. En este estudio fueron anestesiados 10 perros adultos saludables con la asociación de tiletamina, zolazepam, xilacina y atropina, en dosis calculadas por medio de extrapolação alométrica intraespecífica. La lactatemia fue mensurada por medio de reacción enzimática, con evaluación por fotometria de reflectancia, 1.140 minutos y un minuto antes de la suministración de la combinación anestésica por vía intramuscular, y a los 10, 20, 40, 60, 80, 180, 360, 720, 1.140, 2.880 y 14.440 minutos después de la inyección. El comportamiento de las concentraciones de lactato delante de los eventos experimentales evidenció normalidad antes y después de la anestesia, y caída significativa durante la misma. Se concluyó que la anestesia disociativa por la combinación de tiletamina, zolazepam, xilacina y atropina, en dosis calculadas por medio de extrapolação alométrica intraespecífica, no eleva la lactatemia. De

¹Médico veterinário, mestrando do Programa de Mestrado em Ciência Animal da Universidade Paranaense – UNIPAR. Avenida Atlântica, 1302, CEP 87505250, Umuarama, PR, Brasil. E-mail: salviano@unipar.br

²Médico veterinário, Mestre, Doutor. Professor Co-Orientador. Curso de Medicina Veterinária da Universidade Paranaense – UNIPAR. E-mail: romulo@unipar.br

³Médica veterinária, mestranda do Programa de Mestrado em Ciência Animal da Universidade Paranaense – UNIPAR. E-mail: regivetnet@hotmail.com

⁴Aluno do Curso de Medicina Veterinária, participantes de programas de iniciação científica (PIBIC/PIC) da Universidade Paranaense – UNIPAR

⁵Aluno do Curso de Medicina Veterinária, participantes de programas de iniciação científica (PIBIC/PIC) da Universidade Paranaense – UNIPAR

⁶Médico veterinário, Mestre, Doutor. Professor Orientador. Programa de Mestrado em Ciência Animal da Universidade Paranaense – UNIPAR. E-mail: pachaly@uol.com.br

facto, durante la anestesia ocurrió caída significativa de las concentraciones de lactato en relación a los niveles considerados basales.

PALABRAS CLAVE: Perro. Estrés. Anestesia dissociativa. Extrapolación alométrica.

Introdução

A detecção e correção da hipóxia tecidual são fundamentais para pacientes severamente doentes. A medida do lactato sanguíneo como indicador indireto da oxigenação dos tecidos já é utilizada em medicina humana há 30 anos, mas só recentemente vem sendo empregada em medicina veterinária. Com uso de medidores portáteis baratos, a mensuração da lactatemia está se tornando uma ferramenta extremamente útil em hospitais veterinários de emergência, para determinar a severidade de determinadas circunstâncias, bem como para guiar decisões terapêuticas (RENIKER et al., 2006). A Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS) é uma entidade mórbida associada a situações estressantes que conduzem a disfunção orgânica, hipoperfusão ou hipotensão. Tais situações incluem procedimentos de contenção física e farmacológica, e anestesia geral. As anormalidades hipoperfusivas incluem acidose láctica, devida à respiração anaeróbica, e têm relação com o estado de choque. A mensuração dos níveis sanguíneos de lactato é considerada um indicativo de metabolismo anaeróbico, associado com a disóxia tecidual, e o nível de lactato no sangue circulante é o melhor elemento laboratorial para o diagnóstico do choque, com valor pronóstico na evolução do paciente. A hiperlactatemia durante enfermidades críticas serve como um indicador metabólico indireto de estresse celular, mesmo quando a quantidade de lactato não se encontra correlacionada com o débito total de oxigênio, a magnitude da hipoperfusão ou com a severidade do choque, e o lactato pode ser considerado o melhor e mais facilmente disponível indicador para avaliação do metabolismo celular global em pacientes severamente doentes. A prevenção é fundamental para o controle das conseqüências danosas do estresse, das quais a principal é a SIRS, e é importante que se saiba reconhecer situações estressantes potencialmente lesivas ou letais, a fim de controlá-las ou evitá-las.

Neste estudo foi realizada a mensuração seqüencial dos níveis circulantes de lactato em dez cães submetidos a anestesia geral dissociativa pela associação de tiletamina, zolazepam, xilazina e atropina, sendo as doses dos fármacos calculadas por meio de extrapolção alométrica intraespecífica. O objetivo principal foi avaliar a lactatemia como um potencial indicador de estresse durante anestesia, em função de suas relações com situações de hipoperfusão e choque.

Revisão da Literatura

A Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS) é uma entidade mórbida associada a situações estressantes que conduzem a disfunções orgânicas, hipoperfusão ou hipotensão (KOCH; GEIGER; RAGALLER, 2001; BUGEDO; HERNÁNDEZ; CASTILLO, 2008; FERRAZ; FERRAZ, 2008). As anormalidades hipoperfusivas podem incluir acidose láctica, entre outras situações (PACHALY et al., 1993; ACCO; PACHALY; BACILA,

1999).

O sistema energético bioquímico do organismo de mamíferos se baseia na via aeróbica, em que o glicogênio origina glicose, que penetra nas células, onde se produz piruvato, que nas mitocôndrias produz Acetil-Coenzima-A, para a produção de ATP, com um saldo de 38 ATPs, mais CO₂ e água. Já na via anaeróbica, são produzidos apenas dois ATPs, com grande consumo de energia e produção de lactato, levando à acidose. Em situações clínicas relacionadas ao estresse, a queda no aporte tecidual de oxigênio leva à respiração anaeróbica. Assim sendo, um dos eventos críticos na gênese da SRIS ocorre quando o metabolismo celular passa de aeróbico para anaeróbico (KOCH; GEIGER; RAGALLER, 2001; FERRAZ; FERRAZ, 2008).

A via anaeróbica aumenta a produção de lactato e diminui a concentração de piruvato, causando acidose metabólica, estimulação adrenérgica, diminuição da resposta às catecolaminas circulantes e efeito inotrópico negativo, entre outros problemas (FOWLER, 1986). O principal dano causado pela respiração anaeróbica é a elevação do lactato, que leva à inflamação sistêmica, principalmente na musculatura, causando o quadro clínico definido como “miopatia de estresse” ou “miopatia de captura”, que acomete animais domésticos e selvagens (PACHALY et al., 1993). O estresse é uma resposta resultante da interação de um animal com o ambiente em que vive naturalmente, ou ao qual é artificialmente submetido quando em cativeiro, e pode ser um fenômeno adaptativo (BREAZILE, 1987; PACHALY et al., 1993; ACCO; PACHALY; BACILA, 1999). Qualquer estímulo que altere o estado homeostático de um animal, seja interno ou externo, é um agente estressante, e as diversas reações do corpo para combater esta alteração compõem a resposta ao estresse (SPRAKER, 1993). Muitos desses agentes produzem alterações comportamentais que variam de uma simples modificação na movimentação ou no apetite até o comprometimento da libido e da fertilidade, conforme a intensidade e a frequência do estímulo (SPRAKER, 1993).

Os agentes estressantes podem ser classificados como somáticos (sons, odores, pressão, frio e efeitos de drogas ou agentes químicos), psicológicos (apreensão, ansiedade, medo, fúria e frustração), comportamentais (superpopulação, disputas hierárquicas, falta de contato social e mudanças no ritmo biológico) e variados (confinamento, má nutrição, parasitismo, infecções, contenção física ou farmacológica, anestesia e cirurgia) (FOWLER, 1986; PACHALY et al., 1993). A estimulação por estes agentes conduz à resposta de adaptação ao estresse, que envolve três fases distintas: reação de alarme, estágio de resistência e estágio de exaustão (SELYE, 1936; 1946). A adaptação fisiológica é o desenvolvimento de processos de adaptação ao estresse que levam ao retorno à homeostase, e exaustão é a falha nestes processos adaptativos (PACHALY et al., 1993).

A resposta ao estresse é extremamente complexa, e inclui outros moduladores e ações além daqueles supracitados. Muitos mediadores de resposta imune e/ou inflamatória têm se mostrado potentes ativadores do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), incluindo interleucinas (IL-1alfa,

IL-1beta, IL-6), interferons, metabólitos de fosfolípidos (eicosanóides e fator de ativação plaquetária), aminas (histamina e serotonina), enzimas (fosfolipase A) e lipocortina (BREAZILE, 1987; SPRAKER, 1993; BUCKINGHAM, 1996; ACCO; PACHALY; BACILA, 1999), a qual tem como principal função mediar a ação de glicocorticóides no sistema neuroendócrino (BUCKINGHAM, 1996). A liberação de renina (pelo sistema justaglomerular renal), a síntese e a liberação de vasopressina (pelo núcleo paraventricular do hipotálamo), de peptídeo intestinal vasoativo (através da estimulação simpática do intestino), de substância P (através da estimulação simpática de terminações nervosas em vários tecidos) (BREAZILE, 1987; SPRAKER, 1993).

O choque é uma síndrome resultante da inadequada perfusão tecidual, que leva à progressiva disfunção de órgãos, seguida de dano irreversível e morte. A perfusão é insuficiente para suprir demandas metabólicas, e as alterações no metabolismo celular levam à disfunção celular, liberação de mediadores inflamatórios e dano celular. Numa situação de choque, a célula deixa sua função normal, diminui a tensão de oxigênio e a fosforilação oxidativa, e aumenta a glicólise anaeróbica. Ocorrem alterações mitocondriais e lisossômicas, com liberação de hidrolases, o que leva digestão de componentes celulares e morte celular, com liberação de substâncias no meio extracelular (TALMOR; HYDO; BARIE, 1999; KOCH; GEIGER; RAGALLER, 2001; OTERO-URIBE; MARTÍN-PÉREZ; GARCÍA-TENORIO, 2008; BUGEDO; HERNÁNDEZ; CASTILLO, 2008).

A apresentação clínica comum de óbito associado a choque caracteriza-se por hipotensão sistêmica, inconsciência, oligúria e acidose metabólica, levando ao conceito de que o choque reflita uma resposta inespecífica dos sistemas cardiovascular e autônomo a um estresse severo (BUGEDO; HERNÁNDEZ; CASTILLO, 2008).

O termo SRIS identifica a síndrome clínica inespecífica que ocorre secundariamente a diferentes formas de dano tecidual grave. Na fase aguda desta resposta, ativam-se os sistemas simpático e macrofágico, com liberação de mediadores, entre os quais se destacam as citocinas, levando a um estado hipodinâmico, com passagem de volume intravascular para o espaço intersticial, vasoconstrição periférica e diminuição do consumo de oxigênio, cuja manifestação extrema é o choque (BUGEDO; HERNÁNDEZ; CASTILLO, 2008).

A SRIS é um estado inflamatório que atinge a totalidade do organismo, caracterizado como resposta a diversas situações de estresse, tais como trauma severo, cirurgias, queimaduras, hiperglicemia, pancreatite aguda e também infecções (sendo nesse caso denominada sepse) (BUGEDO; HERNÁNDEZ; CASTILLO, 2008; FERRAZ; FERRAZ, 2008).

Conceitualmente, sepse é a resposta inflamatória sistêmica secundária a infecção. Assim, na presença de infecção, as manifestações são as mesmas da síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SRIS) (FERRAZ; FERRAZ, 2008). A síndrome séptica provoca uma resposta inflamatória por parte do paciente, com perda de autoregulação e hiperprodução de substâncias pró-inflamatórias, mediadores inflamatórios e ativadores da coagulação e fibrinólise (OTERO-URIBE; MARTÍN-PÉREZ; GARCÍA-TENORIO, 2008).

A causa da SRIS é complexa, e ainda não é completamente entendida, mas obviamente a resposta pró-inflamatória sistêmica tem implicação na patogênese das disfunções orgânicas associadas (BEAL; CERRA, 1994; TALMOR; HYDO; BARIE, 1999). O débito máximo de oxigênio após trauma (quantificado pela isquemia correlata ao excesso de bases negativas e lactato) é um fator determinante primário crítico para ocorrência de uma resposta auto-inflamatória fulminante, mediada pelas citocinas do paciente (RIXEN; SIEGEL, 2000). A SRIS, induzida por severa alteração na microcirculação e conseqüente hipóxia tecidual, é considerada fator-chave no desenvolvimento de disfunção orgânica e insuficiência múltipla de órgãos. As variáveis globais convencionalmente medidas são lactato e parâmetros macro-hemodinâmicos (usando um cateter posicionado na artéria pulmonar), que não refletem adequadamente os distúrbios microcirculatórios (KOCH; GEIGER; RAGALLER, 2001).

Segundo os mesmos autores, inflamação e infecção, resultando em SRIS, continuam a ser as maiores causas de disfunção orgânica e insuficiência orgânica generalizada, com altas taxas de mortalidade, dependendo do número de órgãos comprometidos. Durante infecção severa e SRIS/sepse ocorre ativação de ampla variedade de sistemas mediadores endógenos, humorais e celulares, incluindo os sistemas de complemento, coagulação e fibrinólise, com liberação de citocinas e mediadores lipídicos como eicosanóides, fator de ativação plaquetária e endotelina-1. A resposta inflamatória envolve ativação de células endoteliais, plaquetas, macrófagos, monócitos e neutrófilos, gerando radicais de oxigênio e nitrogênio.

Da mesma forma, a ativação do eixo simpático-adrenal (com níveis elevados de noradrenalina), ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (com níveis elevados de angiotensina II), e aumento nos níveis de vasopressina são componentes freqüentes da resposta do paciente. Tais mecanismos são responsáveis pelas manifestações clínicas da SRIS/sepse, incluindo alterações hemodinâmicas específicas, caracterizadas por vasodilatação, macrocirculação hiperdinâmica e alterações microcirculatórias que contribuem para ineficiência na mobilização de oxigênio. A disfunção macrocirculatória, complicada por redistribuição não homogênea do fluxo sanguíneo regional e disfunção microcirculatória, leva hipóxia tecidual (KOCH; GEIGER; RAGALLER, 2001).

Na patofisiologia da SRIS, o mecanismo inicial é lesão tecidual propiciando uma reação local. Ocorre liberação de citocinas pró-inflamatórias, que teriam como ação limitar a lesão e iniciar a reparação do dano. Isso leva a uma resposta antiinflamatória compensatória, com liberação de citocinas antiinflamatórias e receptores solúveis e antagonistas que têm como objetivo evitar que mediadores inflamatórios se tornassem autodestrutivos (FERRAZ; FERRAZ, 2008). De acordo com os mesmos autores, a resposta normal ao estresse implícito em cirurgias de grande porte, traumas e/ou doenças, é uma pequena redução da resistência vascular periférica e um aumento no débito cardíaco. O consumo aumentado de oxigênio representa a resposta hipermetabólica normal ao estresse, porém a concentração de lactato é normal. Não havendo intercorrência, a inflamação regride durante a convalescença do paciente. Numa resposta

exagerada ao estresse, ocorre vasodilatação e acentuada perda da resistência periférica, expandindo o compartimento extracelular e aumentando o débito cardíaco. A utilização inadequada do oxigênio periférico aumenta a concentração de lactato e a descompensação da resposta exagerada ao estresse caracteriza-se pela intensa perda da resistência vascular periférica. Ocorre hipotensão e hipofluxo coronariano, e o o ventrículo esquerdo torna-se incapaz de manter a pressão arterial, agravando-se a acidose láctica. Finalmente, ocorre superposição de fatores deletérios: insuficiência cardíaca, elevação da resistência vascular periférica, débito cardíaco inadequado, baixo consumo de oxigênio e intensa resposta inflamatória sistêmica.

A hipóxia ativa uma cascata pró-inflamatória que contribui para gerar e manter a resposta inflamatória, e a elevação do lactato é um indicador de mau prognóstico no paciente com SRIS (FERRAZ; FERRAZ, 2008). A mensuração dos níveis sanguíneos de lactato é considerada um indicativo de metabolismo anaeróbico, associado com disóxia tecidual, mas o real sentido dos níveis de lactato em pacientes com SRIS/sepsis ainda não é plenamente compreendido (KOCH; GEIGER; RAGALLER, 2001).

Explicações alternativas para a acidose láctica em pacientes com SRIS/sepsis incluem elevação na produção aeróbica de lactato, diminuição na utilização do lactato e diminuição na remoção e liberação pulmonar do lactato (em pacientes com lesões pulmonares agudas). A elevação dos níveis séricos de lactato em pacientes sépticos resulta de aumento na produção periférica intraórgãos e redução na captação hepática e eliminação renal. Anomalias na função hepática e renal contribuem para o desenvolvimento de acidose láctica. É importante, para o tratamento da acidose láctica, levar em consideração tais causas não relacionadas com hipóxia tecidual (KOCH; GEIGER; RAGALLER, 2001).

De qualquer forma, o nível de lactato no sangue circulante é o melhor elemento laboratorial para o diagnóstico do choque, e tem valor pronóstico na evolução do paciente. Nem sempre existe hipotensão, já que a vasoconstrição secundária à ativação do sistema nervoso simpático pode compensar o estado de hipovolemia, seja absoluta (hemorragia) ou relativa (SRIS/sepsis) (BUGEDO; HERNÁNDEZ; CASTILLO, 2008).

Apesar de seu significado ambíguo, a hiperlactatemia durante enfermidades críticas serve como um indicador metabólico indireto de estresse celular, mesmo quando a quantidade de lactato não se encontra correlacionada com o débito total de oxigênio, a magnitude da hipoperfusão ou com a severidade do choque. Há uma forte correlação entre níveis de lactato e taxas de mortalidade. Apesar dos vários fatores que afetam seus níveis, o lactato ainda pode ser considerado o melhor e mais facilmente disponível indicador para avaliação do metabolismo celular global em pacientes severamente doentes (KOCH; GEIGER; RAGALLER, 2001).

A acidose, tanto metabólica quanto láctica, resulta de oxigenação tecidual inadequada. Os marcadores para acidose metabólica são: a) diminuição na concentração de bicarbonato (normal = 20,0 a 24,0 mEq/L, em cães; 18,0 a 20,0 mEq/L, em gatos; e 24 a 28 mEq/L, em cavalos); b) diminuição na concentração de CO₂ (valor de 1,0 a 2,0 mEq/L maior que o bicarbonato); c) elevação no déficit

básico (normal = 0,0 a -4,0 mEq/L, em cães; -3,0 a -7,0 mEq/L, em gatos; e 4,0 a 0,0 mEq/L, em cavalos). Já para a acidose láctica, o marcador é o lactato, com valor normal médio de <2,0 mM/L, e cuja mensuração pode ser útil na inferência da oxigenação tecidual (SIEGEL et al., 2003). Entretanto, o nível de lactato também pode se elevar como resultado de atividade da Na-K-ATPase estimulada por catecolaminas (JAMES et al., 1999). Uma recomendação importante é não contaminar a amostra sanguínea com solução de Ringer com lactato de sódio, pois isso possibilita elevação na concentração mensurável de lactato. Acidose metabólica suave ou moderada em cães não necessita de tratamento específico, sendo suficiente a correção da causa subjacente. Já acidose severa (pH < 7,2) requer tratamento com bicarbonato de sódio, com base no seguinte cálculo: [déficit básico desejado - déficit básico medido x peso corporal em kg x 0,3]. As dosagens de bicarbonato devem ser administradas por um período mínimo de 20 minutos, ou mais, preferencialmente (JAMES et al., 1999).

A mensuração isolada de uma elevação na concentração sérica de lactato tem pouco significado diagnóstico e prognóstico. Indicam-se avaliações sequenciais, pois não é o pico de lactato que diferencia sobreviventes de não-sobreviventes, mas sim a capacidade de depurar o lactato circulatório em resposta às intervenções terapêuticas (KOCH; GEIGER; RAGALLER, 2001). Em situações de SRIS/sepsis, o aumento da concentração de lactato é um indicador precoce de deficiências na oxigenação, e sua elevação progressiva indica necessidade de intervenção terapêutica imediata (KOCH; GEIGER; RAGALLER, 2001; BUGEDO; HERNÁNDEZ; CASTILLO, 2008).

Na medicina humana, apesar de diversos autores considerarem normais níveis de lactato de 0,5 a 2,0 mMol/L, muitos intensivistas já consideram preocupantes níveis de 1,5 mMol/L. Parâmetros para intervenção agressiva e imediata são os níveis "crítico" (3,0 a 4,0 mMol/L) e "super crítico" (4,0 a 8,0 mMol/L) (BUGEDO; HERNÁNDEZ; CASTILLO, 2008).

Segundo Reniker et al. (2006), a concentração de lactato de até 2,5 mMol/L é normal em pacientes sem estresse, e concentrações de 2,5 a 4,9 mMol/L são consideradas elevações suaves. Já concentrações de 5,0 a 7,0 mMol/L são consideradas elevações moderadas e geralmente associadas com acidemia, enquanto valores maiores que 7,0 mMol/L são considerados elevações severas, mas as concentrações normais do lactato podem ser significativamente mais elevadas em pacientes neonatos e pediátricos.

A medida do lactato pode ser usada como um indicador prognóstico, e estudos em pessoas e animais demonstraram o valor da medida do lactato em fornecer informação prognóstica em diversas situações, como síndrome dilatação-vôlvulo gástrica e babesioses, por exemplo (RENIKER et al., 2006)

O sistema de cálculo de doses de drogas por extrapolação alométrica possibilita calcular doses em miligramas por quilocaloria consumida pelo paciente (mg/Kcal). Assim, padronizam-se as doses, sendo que animais menores, que têm maior taxa metabólica, recebem doses proporcionalmente maiores, enquanto animais maiores, que têm menor taxa metabólica, recebem doses proporcionalmente menores (PACHALY; BRITO, 2001; PACHALY, 2006).

A saúde e o bem-estar de animais domésticos e selvagens vêm recebendo maior atenção nas últimas décadas (ACCO; PACHALY; BACILA, 1999), e face ao prognóstico desfavorável e à pouca eficácia dos tratamentos disponíveis em diversas situações clínicas envolvendo estresse, a prevenção é a principal medida para evitar as conseqüências danosas do estresse (SPRAKER, 1993; SONODA, GASPARINI; CATÃO-DIAS, 1996). Tal fato evidencia a importância do conhecimento de seus mediadores e suas manifestações, a fim de que os profissionais que trabalham com animais saibam reconhecer situações estressantes potencialmente lesivas ou letais, para poderem controlá-las ou evitá-las (ACCO; PACHALY; BACILA, 1999), sendo a medida da lactatemia um potencial indicador de estresse durante anestesia, em função de suas relações com suas relações com situações de hipoperfusão e choque.

Material e Métodos

Foi realizada a mensuração dos níveis circulantes

Quadro 1. Protocolo posológico para a associação de tiletamina, zolazepam, xilazina e atropina, empregada na anestesia geral dissociativa de dez cães domésticos. As doses foram calculadas por meio de extrapolação alométrica intraespecífica, usando como modelo as indicações para um cão doméstico de 10 kg.

| Paciente | Peso (kg) | Tiletamina + Zolazepam | | Xilazina | | Atropina | |
|----------|-----------|------------------------|-----------------|--------------|-----------------|--------------|-----------------|
| | | Dose (mg/kg) | Dose total (mg) | Dose (mg/kg) | Dose total (mg) | Dose (mg/kg) | Dose total (mg) |
| 1 | 3,00 | 6,76 | 20,27 | 1,35 | 4,05 | 0,07 | 0,20 |
| 2 | 10,00 | 5,00 | 50,00 | 1,00 | 10,00 | 0,05 | 0,50 |
| 3 | 9,40 | 5,08 | 47,73 | 1,02 | 9,55 | 0,05 | 0,48 |
| 4 | 4,80 | 6,01 | 28,83 | 1,20 | 5,77 | 0,06 | 0,29 |
| 5 | 7,80 | 5,32 | 41,50 | 1,06 | 8,30 | 0,05 | 0,41 |
| 6 | 5,50 | 5,81 | 31,93 | 1,16 | 6,39 | 0,06 | 0,32 |
| 7 | 8,00 | 5,29 | 42,29 | 1,06 | 8,46 | 0,05 | 0,42 |
| 8 | 5,60 | 5,78 | 32,37 | 1,16 | 6,47 | 0,06 | 0,32 |
| 9 | 8,30 | 5,24 | 43,48 | 1,05 | 8,70 | 0,05 | 0,43 |
| 10 | 7,50 | 5,37 | 40,30 | 1,07 | 8,06 | 0,05 | 0,40 |

Todos os animais eram pacientes da rotina do setor de odontologia veterinária do Hospital Veterinário da Universidade Paranaense – UNIPAR (Umuarama, PR, Brasil), para onde foram encaminhados, a fim de passar por procedimentos de periodontia, exodontia, endodontia e/ou dentística restauradora. Assim sendo, foram atendidos de acordo com as normas vigentes de bem-estar animal. Todos foram previamente submetidos a exame anestesiológico, baseado no proposto por Pachaly (1998), avaliando-se a qualidade do miorelaxamento, e da sensibilidade dolorosa por meio do pinçamento digital e do comportamento do animal contido frente à realização do procedimento odontológico. O momento da injeção era considerado como “tempo zero”, quando se acionava um cronômetro. A realização de

todos os procedimentos subsequentes foi determinada em “minutos pós-injeção” (MPI) para os tempos da perda da reação postural de endireitamento (RPE); início da anestesia; recuperação das reações conscientes; retorno à reação postural de endireitamento; retorno à ambulação normal. Os parâmetros fisiológicos frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura retal e saturação parcial de oxigênio foram aferidos aos 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 e 80 MPI.

Para mensuração dos valores de lactato foi empregado o aparelho monitor de lactato Accutrend®-Lactate¹⁰, cujo princípio de medição é o de reação enzimática, com leitura por fotometria de reflectância. O aparelho é capaz de indicar os valores medidos na forma de sangue total (BL) e/ou plasma (PL), sendo o intervalo de medição de 0,8 a 22,0

⁷Zoletil®, Virbac S/A, São Paulo, SP.

⁸Rompun®, Bayer S/A, São Paulo, SP.

⁹Sulfato de Atropina, Geyer S/A, Porto Alegre, RS.

¹⁰Accutrend® Lactate, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha.

mMol/L (BL) ou 0,7 a 26,0 mMol/L (PL).

Foram colhidas e testadas amostras de sangue total de cada paciente no atendimento clínico inicial (1.140 minutos antes da anestesia); na pré-anestesia (um minuto antes de aplicar a associação anestésica); durante o procedimento anestésico, aos 10, 20, 40, 60, 80 MPI; no período pós-operatório (considerado após o restabelecimento da reação postural de endireitamento), aos 180, 360, 720, 1.140, 2.880 e 14.440 MPI. Cada amostra de sangue venoso periférico tinha volume aproximado de 20,0 a 50,0 μ L, sendo disposta imediatamente sobre a área apropriada da tira para teste do aparelho monitor de lactato, aguardando-se o tempo de 60 segundos para medição. Os valores foram registrados em local adequado, na ficha anestesiológica de cada paciente.

Todos os dados foram submetidos à técnica de análise de variância (ANOVA) e ao teste de Fisher.

Resultados e Discussão

Os animais perderam reação postural de endireitamento (RPE) em $3,6 \pm 1,6$ MPI, e apresentaram início da anestesia aos $6,9 \pm 2,9$ MPI. O retorno de reações conscientes foi observado em $56,3 \pm 16,9$ MPI, com recuperação da reação postural de endireitamento aos $80,0 \pm 18,7$ MPI, e retorno à ambulacção normal aos $116,0 \pm 29,1$ MPI.

O Quadro 2 apresenta os dados referentes aos parâmetros fisiológicos frequência cardíaca, frequência respiratória, saturação parcial de oxigênio (SpO₂) e temperatura retal, enquanto os níveis sanguíneos de lactato são apresentados no Quadro 3 e na Figura 1.

Quadro 2. Frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura retal e saturação parcial de oxigênio (SpO₂) de 10 cães domésticos submetidos a anestesia geral dissociativa pela associação de tiletamina, zolazepam, xilazina e atropina, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica intraespecífica (média \pm desvio padrão).

| Minutos pós-injeção | Frequência Cardíaca (bpm) | Frequência Respiratória (mpm) | Temperatura retal (oC) | SpO ₂ (%) |
|---------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------|
| 5 | 109 \pm 26 | 26 \pm 7 | 38,6 \pm 0,5 | 98 \pm 1 |
| 10 | 115 \pm 26 | 18 \pm 6 | 38,2 \pm 0,4 | 97 \pm 2 |
| 20 | 124 \pm 18 | 22 \pm 5 | 37,6 \pm 0,6 37,3 \pm 0,5 | 96 \pm 2 |
| 30 | 127 \pm 24 | 21 \pm 4 | 37,3 \pm 0,5 | 97 \pm 1 |
| 40 | 117 \pm 24 | 22 \pm 5 | 36,7 \pm 0,6 | 95 \pm 3 |
| 50 | 115 \pm 27 | 28 \pm 7 | 36,3 \pm 0,7 | 97 \pm 2 |
| 60 | 117 \pm 22 | 30 \pm 6 | 35,8 \pm 0,7 | 98 \pm 2 |
| 70 | 114 \pm 21 | 32 \pm 7 | 35,6 \pm 0,6 | 98 \pm 1 |
| 80 | 112 \pm 23 | 32 \pm 6 | 35,6 \pm 0,6 | 98 \pm 1 |

(mpm = movimentos por minuto)

Na análise dos parâmetros fisiológicos aferidos aos 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 e 80 minutos do período anestésico (Quadro 2), observou-se que a frequência cardíaca não mostrou diferença estatística no número de batimentos em nenhum dos momentos, enquanto a frequência respiratória se manteve estável durante a maior parte da anestesia, apresentando diferença significativa somente entre 5 e 10 MPI (queda), e entre 70 e 80 MPI (elevação). Já no que concerne à temperatura retal, observou-se queda significativamente progressiva a partir de 10 MPI. Finalmente, a saturação parcial de oxigênio apresentou queda significativa entre 5 MPI e 40 MPI, e elevação significativa nas análises subsequentes, até 80 MPI.

A concentração de lactato, aos -1440 e 0 minutos prévios à injeção da associação anestésica foi de $2,9 \pm 1,1$ mMol/L (Figura 1, Quadro 3). Aos 10 MPI a concentração de lactato iniciou queda significativa ($p > 0,05$), que persistiu até os 80 minutos, variando entre 2,9 e 1,8 mMol/L (Figura 1, Quadro 3). Após os 80 MPI, coincidindo com o retorno da reação postural de endireitamento, e até os 1.140 MPI, a concentração mostrou elevação significativa ($p > 0,05$), variando entre 3,4 e 3,6 mMol/L (Figura 1, Quadro 3). Finalmente, após os 1.140 MPI, e até o 14.400 MPI, a lactatemia média esteve entre 2,3 e 2,9 mMol/L (Figura 1, Quadro 3), apresentando queda significativa em relação ao período anteriormente analisado, porém evidenciando níveis equivalentes aos observados previamente ao experimento.

Quadro 3. Concentração de lactato (mMol/l) de 10 cães domésticos submetidos a anestesia geral dissociativa pela associação de tiletamina, zolazepam, xilazina e atropina, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica intraespecífica, de 1.440 minutos antes do início do procedimento anestésico até 2.880 minutos após seu término.

| Tempo (min) | Concentração de lactato (mMol/l) / Paciente | | | | | | | | | |
|-------------|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 01 | 02 | 03 | 04 | 05 | 06 | 07 | 08 | 09 | 10 |
| -1.440 | 4,7 | 1,6 | 4,7 | 4,1 | 2,4 | 2,8 | 2,2 | 1,7 | 3,3 | 2,2 |
| 0 | 3,1 | 3,1 | 3,8 | 4,5 | 3,5 | 2,6 | 1,5 | 3,3 | 2,7 | 1,8 |
| 10 | 2,9 | 2,8 | 4,1 | 3,9 | 2,8 | 2,3 | 1,3 | 1,9 | 2,3 | 3,7 |
| 20 | 2,6 | 2,6 | 3,0 | 3,3 | 2,4 | 1,8 | 1,2 | 2,0 | 1,8 | 1,5 |
| 40 | 2,4 | 2,1 | 2,7 | 2,0 | 2,3 | 2,1 | 1,8 | 1,9 | 1,5 | 2,3 |
| 60 | 2,2 | 2,1 | 3,7 | 1,7 | 2,1 | 1,9 | 1,9 | 2,2 | 1,3 | 1,9 |
| 80 | 2,7 | 2,3 | 2,4 | 1,8 | 2,1 | 1,1 | 1,6 | 1,1 | 1,2 | 2,5 |
| 180 | 7,2 | 3,0 | 3,7 | 2,4 | 2,9 | 2,6 | 2,4 | 3,0 | 4,0 | 2,8 |
| 360 | 4,5 | 3,1 | 4,6 | 3,0 | 3,8 | 4,6 | 2,5 | 4,5 | 3,1 | 2,6 |
| 720 | 5,2 | 3,0 | 9,0 | 3,5 | 2,8 | 1,2 | 2,6 | 2,7 | 2,5 | 2,6 |
| 1.140 | 4,5 | 3,0 | 2,8 | 2,5 | 3,0 | 3,8 | 1,9 | 2,3 | 3,7 | 2,3 |
| 2.880 | 3,3 | 3,3 | 3,9 | 2,2 | 2,7 | 2,3 | 3,0 | 2,5 | 2,4 | 2,0 |
| 14.400 | 3,3 | 2,7 | 2,3 | 2,4 | 2,0 | 2,2 | 2,4 | 1,9 | 2,2 | 2,1 |

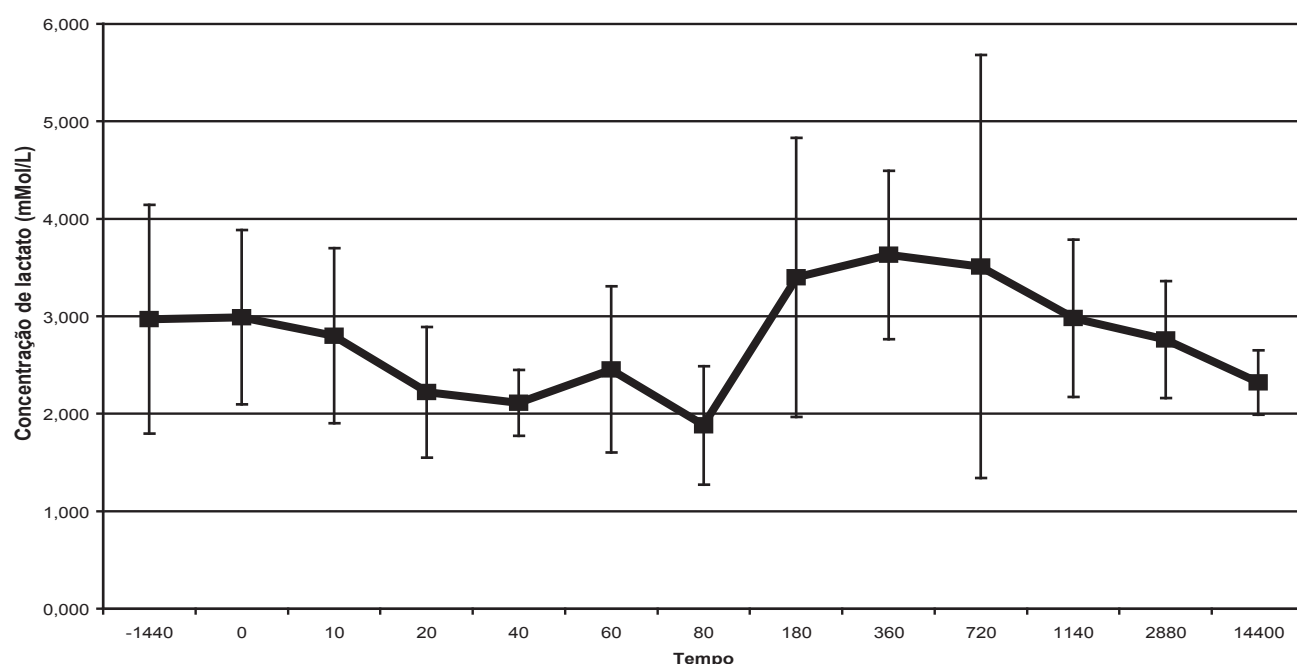


Figura 1. Representação gráfica dos níveis sanguíneos de lactato em relação ao tempo de anestesia para 10 cães domésticos submetidos a anestesia geral dissociativa pela associação de tiletamina, zolazepam, xilazina e atropina, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica intraespecífica.

A qualidade da contenção farmacológica, da analgesia e do miorelaxamento foi considerada excelente, e durante anestesia, os parâmetros fisiológicos apresentaram características compatíveis com o esperado para a espécie. Não houve variação na frequência cardíaca, enquanto a frequência respiratória se manteve estável na maior parte do tempo, apresentando queda relacionada à indução anestésica entre cinco e 10 MPI, e elevação entre 70 e 80 MPI, relacionada ao despertar anestésico. A temperatura retal caiu progressivamente a partir de 10 MPI e a saturação parcial de oxigênio apresentou queda significativa entre 5 MPI e 40

MPI, e elevação significativa nas análises subsequentes, até 80 MPI.

O comportamento das concentrações de lactato frente aos eventos experimentais evidenciou normalidade antes e depois da anestesia, e queda significativa durante a mesma. Levando em consideração que em seres humanos os valores normais de lactato estão entre 0,5 e 2,0 mMol/L, e que para cães não estressados tais valores variam entre 2,0 e 2,5 mMol/L (SIEGEL et al., 2003; RENIKER et al., 2006), podemos concluir que os pacientes se encontravam normais previamente ao experimento, e retornaram aos níveis basais

24 horas depois. A significativa queda observada durante a anestesia faz supor que a associação de drogas e o método anestésico empregados não tenham atuado como agentes estressantes potencialmente elevadores da lactatemia. Tal afirmação se baseia no mencionado por Reniker et al. (2006), sobre concentrações de 2,5 a 4,9 mMol/L serem consideradas elevações suaves, concentrações de 5,0 a 7,0 mMol/L já serem consideradas elevações moderadas associadas à acidemia, ao passo que valores maiores que 7,0 mMol/L são considerados elevações severas.

Conclusões

A qualidade da contenção farmacológica, da analgesia e do miorrelaxamento foi considerada excelente, denotando a eficiência da associação de drogas e do método de extrapolação alométrica intraespecífica no cálculo dos protocolos posológicos. Neste estudo concluiu-se que a anestesia dissociativa de cães domésticos pela associação de tiletamina, zolazepam, xilazina e atropina, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica intraespecífica, não eleva a lactatemia. De fato, durante a anestesia, ocorreu queda significativa das concentrações de lactato em relação aos níveis considerados basais.

Novos estudos devem ser realizados, visando explicar tais resultados, bem como comparar o protocolo anestésico estudado com outros também empregados na rotina veterinária.

Agradecimentos

Ao Instituto de Pesquisa, Estudos e Ambiência Científica da Universidade Paranaense (IPEAC – UNIPAR), pela concessão de apoio financeiro para a execução deste projeto de pesquisa.

Referências

ACCO, A.; PACHALY, J. R.; BACILA, M. Síndrome do estresse em animais – Revisão. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, v. 2, n. 1, p. 71-81, 1999.

BEAL, A. L.; CERRA, F. B. Multiple organ failure syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction. **Journal of the American Medical Association**, v. 271, n. 3, 1994.

BREAZILE, J. E. Physiologic basis and consequences of distress in animals. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 191, n. 10, p. 1212-1215, nov. 15, 1987.

BUCKINGHAM, J. C. Stress and the neuroendocrine-immune axis: the pivotal role of glucocorticoids and lipocortin 1. **British Journal of Pharmacology**, v. 118, p. 1-19, 1996.

BUGEDO, G.; HERNÁNDEZ, G.; CASTILLO, L. **Aspectos clínicos en la reanimación del shock – Primera parte: clínica y fisiopatología**. Disponível em: <<http://escuela.med>

puc.cl/paginas/Departamentos/Intensivo/articles/papers/shock.1.html>. Acesso em: 25 mar. 2008.

FERRAZ, A. A. B.; FERRAZ, E. M. **Sepses abdominal**. Disponível em: <http://www.cbc.org.br/upload/emc/atualizacao/antibioticos/131/fram_antibioterapia.htm>. Acesso em: 25 mar. 2008.

FOWLER, M. E. Stress. In: _____. **Zoo & wild animal medicine**. 2. ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1986. p. 34-35.

JAMES, J. H. et al. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. **Lancet**, v. 354, n. 9177, p. 505-508, 1999.

KOCH, T.; GEIGER, S.; RAGALLER, M. J. R. Monitoring of organ dysfunction in sepsis/systemic inflammatory response syndrome: Novel strategies. **Journal of the American society of nephrology**, v. 12, p. 53-59, 2001.

OTERO-URIBE, J. L.; MARTÍN-PÉREZ, I.; GARCÍA-TENORIO, C. **Sepsis y shock séptico: tratamiento empírico**. Disponível em: <<http://www.cht.es/mir2005/manual/Capitulo%20069.pdf>>. Acesso em: 25 mar. 2008.

PACHALY, J. R. **Contenção da cutia, *Dasyprocta azarae* Lichtenstein, 1823 (RODENTIA: MAMMALIA), pela associação de cloridrato de cetamina, cloridrato de xilazina e sulfato de atropina – definição de protocolos posológicos individuais com base em extrapolação alométrica intraespecífica**. 1998. 90 f. Tese (Doutorado em Zoologia) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 1998.

_____. Terapêutica por extrapolação alométrica. In: CUBAS, Z. S.; SILVA, J. C. R.; CATÃO-DIAS, J. L. **Tratado de animais selvagens: medicina veterinária**. São Paulo: Roca, 2006. p.1215-1223.

PACHALY, J. R. et al. Estresse por captura e contenção em animais selvagens. **A Hora Veterinária**, Porto Alegre, v. 13, n. 74, p. 47-52, jul./ago. 1993.

PACHALY, J. R.; BRITO, H. F. V. Interespecific allometric scaling. In: FOWLER, M. E.; CUBAS, Z. S. **Biology, medicine and surgery of south American wild animals**. Ames: Iowa University Press, 2001. p. 475-481.

RENIKER, A. N. et al. Lactate measurement as an indicator of perfusion. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 28, n. 4, p. 287-298, 2006.

RIXEN, D.; SIEGEL, J. H. Metabolic correlates of oxygen debt predict posttrauma early acute respiratory distress syndrome and the related cytokine response. **Journal of Traumatology**, v. 49, n. 3, p. 392-403. 2000.

SELYE, H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. **Nature**, v. 138, p. 32, jul. 4, 1936.

SELYE, H. The general adaptation syndrome and the diseases

of adaptation. **The Journal of Clinical Endocrinology**, v. 6, n. 2, p. 117-230, feb. 1946.

SIEGEL, J. H. et al. M. R. Oxygen debt criteria qualitify the effectiveness of early partial resuscitation after hypovolemic hemorrhagic shock. **Journal of Traumatology**, v. 54, n. 5, p. 862-880, 2003.

SONODA, M. C.; GASPARINI, R. L.; CATÃO-DIAS, J. L. Miopatia da captura em cervos-do-pantanal (*Blastocerus dichotomus*). In: CONGRESSO PANAMERICANO DE CIÊNCIAS VETERINÁRIAS, 15., 1996, Campo Grande. **ANAIS...** Campo Grande, 1996. p. 81.

SPRAKER, T. Stress and capture myopathy in artiodactylids. In: FOWLER, M. E. **Zoo & wild animal medicine**. 3. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1993. p. 481-487.

TALMOR, M.; HYDO, L.; BARIE, P. S. Relationship of systemic inflammatory response syndrome to organ dysfunction, length of stay, and mortality in critical surgical illness: effect of intensive care unit resuscitation. **Archives of Surgery**, v. 134, n. 1, p. 81-77, 1999.

Recebido em: 28/08/2008

Aceito em: 15/12/2008