

UFRRJ

**INSTITUTO DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

DISSERTAÇÃO

**EFEITOS DO ENALAPRILATO EM EQUINOS
DESIDRATADOS POR POLIÚRIA E RESTRIÇÃO HÍDRICA**

Gabriela Ferreira de Oliveira

2013



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIAPROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA (PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS)

EFEITOS DO ENALAPRILATO EM EQUINOS DESIDRATADOS POR POLIÚRIA E RESTRIÇÃO HÍDRICA

Gabriela Ferreira de Oliveira

Sob orientação do Professor
Paulo de Tarso Landgraf Botteon

e

Coorientação do Professor
Luis Carlos Reis

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Medicina Veterinária**, no Curso de pós-graduação em Medicina Veterinária (Patologia e Ciências Clínicas). Área de concentração em Ciências Clínicas.

Seropédica, RJ
2013

658.32

B333r OLIVEIRA, Gabriela Ferreira, **2013.**

Efeitos do Enalaprilato em equinos desidratados por poliúria e restrição hídrica/ Gabriela Ferreira de Oliveira. 2013

64f. : 13 grafs., 7 tabs.

Orientador: Paulo de Tarso Landgraf Botteon.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Instituto de Veterinária.

Bibliografia: f. 38 - 47.

1. Equino – Desidratação – Apetite por Sódio - Furosemida –Enalaprilato - Dissertação. 2. Medicina Veterinária – Brasil – Teses. I. Oliveira, Gabriela Ferreira. II. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Instituto de Veterinária. III. Efeitos do Enalaprilato em equinos desidratados por poliúria e restrição hídrica.

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
(Patologia e Ciências Clínicas)

Gabriela Ferreira de Oliveira

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências, no Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, área de Concentração em Ciências Clínicas.

DISSERTAÇÃO APROVADA EM -----/-----/-----

Paulo de Tarso Landgraf Botteon (Dr.) UFRRJ
(Orientador)

José Dantas Ribeiro Filho. (Dr.) UFV

Tanja Maria Hess. (PhD) CSU

DEDICATÓRIA

Para o meu melhor exemplo de vida, minha mãe Iára Rosa, que amavelmente dedicou sua vida a mim e a minha irmã Fê. Infelizmente não pode acompanhar de perto a conclusão desse trabalho, mas sinto que está mais feliz que todos, como sempre...

A dor da saudade é imensa. Diminui apenas quando eu lembro que um dia estaremos juntas novamente...

Para você, com todo o meu amor.

Te amo muito.

AGRADECIMENTOS

Não cai uma folha da árvore sem que Ele permita. Conseqüentemente, o meu primeiro agradecimento é para Deus, que está acima de todas as coisas e me permitiu, apesar das turbulências dos últimos anos, concluir com êxito a minha missão.

Ao meu orientador querido, o Professor Doutor Paulo de Tarso Landgraf Botteon. “Papis”, agradecer é pouco por tudo que fez por mim, principalmente nos momentos em que eu mais precisei. Você é uma pessoa admirável, agradeço até pelas broncas que me fizeram chorar, pois me tornaram uma pessoa melhor. Por trás dessa personalidade rústica, é uma pessoa que tem o coração lindo e está sempre disposto a ajudar. Fora para mim, muitas vezes, mais que um simples orientador acadêmico. Levarei muitos dos seus ensinamentos para a minha vida. Obrigada por acreditar em mim!

Ao meu coorientador, Professor Doutor Luís Carlos Reis, mestre a quem admiro pela história de vida e por toda sapiência dentro da Fisiologia. Não conheço pesquisador que detenha tanto conhecimento em sua área. Sonho em um dia saber pelo menos a metade! Obrigada pelos ensinamentos!

Ao Professor Wellington da Silva Côrtes, agradeço pela contribuição na elaboração da solução utilizada no experimento.

À minha família, Mamãe (no meu coração), Fernanda, Jorginho, Tia Déa. Agradeço pelo respeito e apoio a minha decisão de me dedicar à Universidade em prol da Ciência. Peço desculpas por todos os momentos de ausência e, também, pelos momentos de visitas rápidas por causa do pouco tempo disponível, pois já havia consumido quase todo dentro da Universidade. Agora vamos poder viajar. Amo vocês.

Ao meu amor, meu companheiro, meu porto seguro. Bruno, você foi quem mais me aguentou nesse período, por isso, além dos meus agradecimentos eu queria também parabenizá-lo por cultivar sua paciência. Obrigada e Parabéns! Por ter me aguentado durante todos os meus problemas, por todas as minhas crises, inseguranças, medo de fracassar, TPM, estresse, cansaço, teimosia, divergências de pensamentos, enfim... Saiba que, sem você, a minha caminhada teria sido muito mais dura e triste. Te amo pra sempre.

Ao meu amigo Cristiano Chaves, pela amizade, carinho, conselhos, devaneios, momentos divertidos, companheirismo, etc, etc, etc. Pode sempre contar comigo.

Ao Rodrigo Ferreira, amigo farmacêutico da Kika pela cessão do Enalaprilato.

Aos animais, pelos quais sou fascinada desde a infância. Do tipo Felícia da Warner Bros, que não se contenta somente em observar, afagar brevemente ou somente admirar. Tenho que tocar, agarrar, apertar até estressar, para ser feliz... Egoísmo? Claro que não, eles adoram, eu sei disso! Pode ser um cão, gato, papagaio, calopsita, coelho, boi, cavalo, ovelha, abelha, morcego, porquinho-da-índia, girafa, lêmure, leão, tigre, urso... Não importa, eu os amo! Todos! Agradeço imensamente a existência desses seres vivos, sem os quais a vida seria bem sem graça e sem emoções.

Ao Instituto de Zootecnia, Setor de Equinocultura, eu agradeço por terem me cedido os animais da tropa para que pudesse realizar meu trabalho.

Aos equinos que participaram do meu trabalho. Carinhosamente apelidados de: Véio, Tordilhão, Birimba, Marimba, Bebeta e Rock. Nem sei quais são seus nomes de registro, mas também, isso pouco importa. Eu sei quem eles são, e eles sabem quem eu sou. E, por isso, serei eternamente grata pelos ensinamentos que obtive a partir de vocês. Obrigada pela paciência a cada coleta de amostras sanguíneas da jugular de vocês, do jejum sem reclamar (mais ou menos né, Rock), da privação hídrica que me fez sentir sede junto com vocês. Sei que foi estressante, mas vocês estarão sempre presentes na história da Ciência e, isto, é uma honra!

Ao Hospital Veterinário da UFRRJ, que é a minha paixão desde o primeiro dia de estágio. Aos profissionais que trabalham para fazê-lo cada dia melhor, mais equipado e mais capaz, começando pelo diretor João Carlos Sena Maia, uma pessoa de grande coração, que sempre me apoiou, desde aluna indecisa da graduação. Ao chefe do Setor de Grandes Animais, Dr. Gilberto dos Santos Seppa, pela doce acolhida de portas abertas e ajuda nos momentos de necessidade, sempre compartilhando dos mesmos ideais. Aos queridos residentes da Clínica de Grandes Animais, João Emídio e Simone Calado, pela ajuda logística de remanejamento de baias para que os equinos fossem instalados da melhor maneira e pela mão-de-obra sempre presente e pronta a me ajudar. Aos enfermeiros Solano e Ernando, obrigada pelo apoio. Aos funcionários responsáveis pela limpeza e pela alimentação dos animais, agradeço pela boa

vontade e presteza, sempre que solicitados. Às residentes Priscila Soares (anestesiologia) e Carolina Aben (cardiologia), pela ajuda com o eletrocardiógrafo. Aos residentes de diagnóstico por imagem, Marcos José e Vitória Carvalho, obrigada pela ajuda com a ultrassonografia da carótida, foi um sucesso. Aos residentes de patologia clínica, Renata Assad, Emanuele Cardoso e Diogo Maia, obrigada pela ajuda na análise de “milhões” de amostras sanguíneas. Amigos, obrigada!

Aos amigos próximos que contribuíram para o trabalho: Bruno Spíndola (B2), Érica (Kika e Kinder Ovo), Iracema, Bruna Patrícia, Vinícius (Preto), Luciana (Titi), Bruno (Sequela), Monique, Lucas Marinho (Bulbo olfatório). Obrigada pelo profissionalismo, dedicação e disposição! Vocês todos moram no meu coração!

Enfim... O momento dedicado aos agradecimentos é um momento que NÃO pode ser injusto. Apesar de achar que os estoques de agradecimentos se esgotaram, a sensação de ter esquecido alguém é latente. Portanto, se você me ajudou e eu, por algum motivo esqueci, peço desculpas e obrigada pela contribuição!!!!

RESUMO

Oliveira, G. F Efeitos do Enalaprilato em equinos desidratados por poliúria e restrição hídrica. 2013, 83 folhas. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária, Ciências Clínicas) IV. UFRRJ, Seropédica, RJ, 2013.

O sódio é o principal eletrólito do espaço extracelular, fundamental para o controle da osmolaridade plasmática e pressão arterial, além de ser o único mineral para qual existe um apetite claramente definido. Para a homeostase do sódio e do fluido extracelular, os sistemas fisiológicos relatados incluem o sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), peptídeo natriurético atrial (ANP) e ocitocina (OT). O comportamento ingestivo de sódio em ratos já está bem estabelecido e a inibição central do apetite por sódio já foi demonstrada. Porém, em algumas espécies domésticas, especialmente nos equinos, tema deste trabalho, este comportamento ainda não foi esclarecido. O objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos clínicos e hematológicos, além da avaliação do equilíbrio hidroeletrólítico e do comportamento ingestivo de líquidos após a administração central de enalaprilato em equinos experimentalmente desidratados. Foram utilizados seis equinos adultos, machos, castrados, que permaneceram em jejum hídrico e alimentar por 72 horas, associado à administração de furosemida. Após 72 horas de jejum, os animais foram divididos em dois grupos experimentais, o Grupo Controle (GC) e o Grupo Tratado (GT), que recebeu 2,75 mg/animal de enalaprilato por via intracarotídea. Após, os animais tiveram livre acesso a água e a solução salina hipertônica (1,8% de NaCl). Os animais foram avaliados através de exame clínico, a cada 12 horas durante as 72 horas de jejum e 30, 60, 120, 180 minutos e 24 horas após o Enalaprilato. Foram avaliados o peso corporal, a quantidade de líquidos ingeridos, a pressão arterial média, parâmetros bioquímicos e eletrólíticos sanguíneos. A perda de peso corporal foi o parâmetro que melhor refletiu a desidratação, estimada em 10,5% ao final de 72 horas de jejum. Com o restabelecimento do acesso à água e solução salina, observou-se maior consumo total de água no GT ($13,7 \pm 12$ L) que no GC ($9,1 \pm 7,9$ L), sem diferença significativa entre os grupos ($p = 0,3522$). Não houve diferença significativa nos parâmetros clínicos e hematológicos avaliados entre o GC e o GT. O apetite por sódio foi reduzido significativamente ($p = 0,0396$) no GT comparado ao GC, evidenciado 120 minutos após a administração do enalaprilato, demonstrando a ação central do inibidor de ECA (Enalaprilato) na inibição do apetite por sódio em equinos.

Palavras chave: apetite por sódio; cavalos; desidratação; eletrólitos; inibidor de ECA.

ABSTRACT

Oliveira, G. F. Effects of enalaprilat in horses dehydrated by polyuria and fluid restriction. 2003, 83 pages. Dissertation (Master Science in Veterinary Medicine, Clinical Sciences). IV. UFRRJ, Seropédica, RJ, 2013.

Sodium is the major electrolyte of the extra cellular space, essential for the control of plasma osmolality and blood pressure. In addition, sodium is the only mineral for which there is a defined appetite. For sodium homeostasis and for the regulation of extra cellular fluid, the reported physiological systems include the renin angiotensin aldosterone system, atrial natriuretic peptide and oxytocin. In mice the feeding behavior of sodium is well established and the central inhibition of sodium appetite has been demonstrated. However, in some domestic species, especially in horses, subject of this study, this behavior has not yet been clarified. This study aimed to evaluate the clinical and hematological effects, beyond the assessment of fluid and electrolyte balance and feeding behavior of fluids after the central administration of enalaprilat in horses experimentally dehydrated. Six adult, gelding horses, were used. The animals were subjected to water and food restriction for 72 hours prior the study, associated with the administration of three doses of furosemide in the first 24 hours. After the 72 hours fasting, the animals were divided into two experimental groups. The first group was called Control Group (CG) and the second, Treaty Group (TG). The animals of TG received 2.75 mg/animal of enalaprilat by intracarotid route. After administration of enalaprilat, the animals had free access to water and hypertonic saline solution (1.8% of NaCl), with ingested volumes monitored. All animals were submitted to a regular and periodical physical examination, measured blood pressure and collected blood samples every 12 hours until the administration of enalaprilat, to evaluate the effects of dehydration; and 30, 60, 120, 180 minutes and 24 hours after administration, to evaluate the drug effects. Weight loss was the parameter that best reflected dehydration, which was estimated at 10.5% at the end of 72 hours of food and water restriction. When the animals had free access to water and saline, we observed a higher total water consumption in TG (13.7 ± 12 L) than in the CG (9.1 ± 7.9 L), with no significant difference between groups ($p = 0.3522$). There was no significant difference between GC and GT in clinical and hematological parameters, in all moments evaluated. Evaluating the sodium appetite, as evidenced by the ratio between salt intake and the amount of fluid consumed, it was observed that the TG showed lower sodium appetite than the CG ($p = 0.0396$), observed 120 minutes after the central administration of enalaprilat, demonstrating the centrally action of ACE inhibitor (enalaprilat) in inhibition of sodium appetite in horses.

Key-words: ACE inhibitor, dehydration, electrolytes, horses, sodium appetite.

LISTA DE ABREVIACOES E SMBOLOS

ADH – hormônio antidiurético
ALD – aldosterona
ANG I – angiotensina I
ANG II – angiotensina II
ANP – peptídeo natriurético atrial
AP - rea postrema
AT1 – receptor para angiotensina II
AT2 – receptor para angiotensina II
AV3V - região anteroventral do terceiro ventrículo
AVP – vasopressina
Bic – bicarbonato
BNST - núcleo leito da estria terminal
Bpm – batimentos por minuto
Cl⁻ - ion cloreto
Crt – creatinina
D% - porcentagem de desidratação
DIF – diferença de ions fortes
DMSO – dimetilsulfóxido
ECA – enzima conversora de angiotensina
EDTA - cido etilenodiaminotetracético
FC – frequência cardíaca
FR – frequência respiratória
g/L – gramas por litro
GC – grupo controle
GT – grupo tratado
H⁺ - ion hidrogênio
HCO₃⁻ - ion bicarbonato
Hct – hematócrito
HPIE – hemorragia pulmonar induzida por exercício
K⁺ - ion potássio
LCE – líquido extracelular
mg/dL – miligramas por decilitro
mg/kg – miligramas por quilo
mmHg – milímetros de mercúrio
mmol/L – milimoles por litro
MnPO - núcleo pr-óptico mediano
Na⁺ - ion sódio
NaCl – cloreto de sódio
NTS - núcleos do trato solitário
° C – graus celcius
Osm – osmolaridade plasmática
OT – ocitocina
OVLT - rgo vasculoso da lâmina terminal
PBN - núcleo parabraquial
PCO₂ – pressão de gás carbônico
pH – potencial hidrogeniônico

PO₂ – pressão de oxigênio
PVN – núcleo paraventricular
RAA – renina angiotensina aldosterona
REN – renina
Rpm – respirações por minuto
SFO - órgão subfornical
SON – núcleo supraóptico
SRA – sistema renina angiotensina
SRAA – sistema renina angiotensina aldosterona
Temp – temperatura retal em graus celcius
TPC – tempo de enchimento capilar

INDICE DE TABELAS

TABELA 1 - VARIAÇÃO DE MÉDIAS E DESVIOS PADRÃO DOS PARÂMETROS CLÍNICOS E LABORATORIAIS UTILIZADOS PARA AVALIAR A DESIDRATAÇÃO EM EQUINOS SUBMETIDOS A 72 H DE RESTRIÇÃO HÍDRICA E TRÊS DOSES DE FUROSEMIDA (1MG/KG).	23
TABELA 2 - PORCENTAGEM DE DESIDRATAÇÃO EM EQUINOS SUBMETIDOS A 72 H DE RESTRIÇÃO HÍDRICA E TRÊS DOSES DE FUROSEMIDA (1MG/KG), ESTIMADA PELA VARIAÇÃO DO PESO CORPORAL.	24
TABELA 3 - MATRIZ DE CORRELAÇÃO DE PEARSON ENTRE OS PARÂMETROS UTILIZADOS PARA AVALIAÇÃO DA DESIDRATAÇÃO.	24
TABELA 4 - VALORES MÉDIOS E DESVIOS PADRÃO DO POTÁSSIO, SÓDIO, CLORETO, BICARBONATO E OSMOLARIDADE PLASMÁTICA EM EQUINOS SUBMETIDOS A 72 H DE RESTRIÇÃO HÍDRICA E TRÊS DOSES DE FUROSEMIDA (1MG/KG).....	26
TABELA 5 - VALORES MÉDIOS E DESVIOS PADRÃO DE FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA (FR), PH E DIF EM EQUINOS SUBMETIDOS A 72 H DE RESTRIÇÃO HÍDRICA E TRÊS DOSES DE FUROSEMIDA (1MG/KG).....	29
TABELA 6 - MÉDIA E DESVIO PADRÃO DA PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA (MMHG), FREQUÊNCIA CARDÍACA, TEMPERATURA, VOLUME GLOBULAR, CREATININA, PROTEÍNA PLASMÁTICA TOTAL, TEMPO DE ENCHIMENTO CAPILAR E UREIA DOS EQUINOS EXPERIMENTALMENTE DESIDRATADOS POR FUROSEMIDA ASSOCIADA À RESTRIÇÃO HÍDRICA (GRUPO CONTROLE - GC) E TRATADOS COM ENALAPRILATO (GRUPO TRATAMENTO - GT).	31
TABELA 7 - MÉDIA E DESVIO PADRÃO DO SÓDIO, POTÁSSIO, CLORETO, PH, BICARBONATO, DIF E OSMOLARIDADE PLASMÁTICA DOS EQUINOS EXPERIMENTALMENTE DESIDRATADOS POR FUROSEMIDA ASSOCIADA À RESTRIÇÃO HÍDRICA (GRUPO CONTROLE - GC) E TRATADOS COM ENALAPRILATO (GRUPO TRATADO - GT).	32

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1 - ANIMAL BEBENDO SOLUÇÃO SALINA HIPERTÔNICA 1,8% NO BALDE. AO LADO, O BALDE GRADUADO DE ÁGUA DESTILADA.	17
FIGURA 3 - POSICIONAMENTO DA AGULHA DURANTE A ADMINISTRAÇÃO DO ENALAPRILATO.	18
FIGURA 4 - LOCALIZAÇÃO DA CARÓTIDA POR MEIO DE ULTRASSONOGRRAFIA. COM AUXÍLIO DO MODO DOPPLER, VISUALIZAMOS EM VERMELHO A JUGULAR E EM AZUL, A CARÓTIDA. ...	18
FIGURA 5 - MOMENTO DA ADMINISTRAÇÃO INTRACAROTÍDEA DE ENALAPRILATO. SETA AMARELA INDICA A AGULHA DENTRO DA CARÓTIDA.	19
FIGURA 6 - PESAGEM DO ANIMAL EM BALANÇA DIGITAL.	20
FIGURA 7 - AFERIÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL NA ARTÉRIA COCCÍGEA MÉDIA, POR MÉTODO OSCILOMÉTRICO AUTOMÁTICO.	21
FIGURA 8 - LINHA TEMPORAL DE COLETA DE AMOSTRAS SANGUÍNEAS PARA ACOMPANHAMENTO DE DESIDRATAÇÃO ANTES DA ADMINISTRAÇÃO DE ENALAPRILATO.	21
FIGURA 9 - LINHA TEMPORAL DE COLETA DE AMOSTRAS SANGUÍNEAS APÓS ADMINISTRAÇÃO DE ENALAPRILATO.	22
FIGURA 10 - MÉDIA E DESVIO PADRÃO DO CONSUMO ACUMULADO DE ÁGUA (A); CONSUMO ACUMULADO DE SALINA 1,8% (B); CONSUMO ACUMULADO DE LÍQUIDOS (ÁGUA + SALINA 1,8%) (C) E PREFERÊNCIA POR SÓDIO (CONSUMO DE SALINA 1,8% / SALINA 1,8% + ÁGUA) (D); “*” VALOR P< 0,05.	35
FIGURA 11 - PRESENÇA DE PEDAÇOS DE TINTA VERDE DA PORTA DA BAIÁ NOS DENTES DO EQUINO.	48
FIGURA 12 - ANIMAL MASTIGANDO CABRESTO DURANTE O EXAME FÍSICO.	48
FIGURA 13 - PRESENÇA DE FEZES PRÓXIMO À GENGIVA DO EQUINO.	49

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVO	2
2.1	Objetivos específicos	2
3	REVISÃO DE LITERATURA	3
3.1	Água e eletrólitos.....	3
3.2	Perda de fluidos e eletrólitos.....	3
3.3	Desidratação e osmolaridade plasmática	5
3.4	A Furosemida e sua utilização nos processos de desidratação	6
3.5	Sede	8
3.6	Apetite por sódio	8
3.7	Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)	9
3.7.1	Renina.....	10
3.7.2	Enzima conversora de angiotensina.....	10
3.7.3	Angiotensina II	11
3.7.4	Aldosterona.....	11
3.7.5	Vasopressina.....	12
3.7.6	Peptídeo natriurético atrial.....	12
3.7.7	Ocitocina.....	13
3.8	Utilização do inibidor da enzima conversora de angiotensina	13
4	HIPÓTESES.....	15
5	MATERIAL E MÉTODOS	16
5.1	Animais.....	16
5.2	Alojamento dos animais	16
5.3	Adaptação para o consumo de salina	16
5.4	Alimentação.....	17
5.5	Protocolo experimental	17
5.6	Administração de Enalaprilato	17
5.7	Restabelecimento do fornecimento de água e solução salina	19
5.8	Avaliação clínica	19
5.8.1	Aferição da pressão arterial	20
5.8.2	Coleta de amostras sanguíneas	21
5.9	Oferta das soluções de bebida.....	22
5.10	Determinação da Osmolaridade Plasmática.....	22
5.11	Determinação da SID.....	22
5.12	Análise estatística	22
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
6.1	Desidratação	23
6.2	Osmolaridade plasmática.....	26
6.3	Equilíbrio hidroeletrólítico	27
6.4	Diferença de Íons Fortes (DIF).....	29
6.5	Reidratação	30
6.6	Avaliação da Pressão arterial média	33
6.7	Apetite por sódio.	34
7	CONCLUSÃO.....	37
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38

1 INTRODUÇÃO

O sódio é o principal íon do líquido extracelular, com elevada importância no desempenho de inúmeras funções fisiológicas. Manter a concentração plasmática do sódio dentro dos limites fisiológicos é vital para diversas espécies de animais, inclusive os equinos.

Portanto, é fundamental que haja mecanismos responsáveis pela monitorização e manutenção de níveis adequados de sódio no plasma. O apetite ao sódio e o comportamento que comanda a ingestão de sal são estimulados por situações de déficit sistêmico de sódio.

Já é sabido que o sistema renina-angiotensina-aldosterona atua, especialmente, no controle hemodinâmico do volume do líquido extracelular e na regulação da pressão arterial a curto e longo prazo, em resposta a mudanças no volume sanguíneo, pressão arterial, eletrólitos e água.

Recentemente, utilizando ratos, um grupo de pesquisadores vem demonstrando a importância dos receptores cerebrais AT1 para angiotensina II no apetite por sódio através de protocolos experimentais que incluem dietas com baixos níveis de sódio, acompanhadas de desidratação induzida por furosemida, seguida do tratamento com captopril.

Inúmeros estudos tem sido realizados em busca de soluções eletrolíticas de reidratação oral para equinos, porém, os mecanismos fisiológicos integrados que levam à desidratação voluntária e suas complicações permanecem pouco conhecidos necessitando de mais estudos. Certamente, o apetite ao sódio é um comportamento que requer complexa rede de sinais neurais, hormonais, onde diversas regiões do SNC estão envolvidas e a maneira como todos esses sistemas interagem para o desenvolvimento do apetite ao sódio será foco do nosso estudo.

Nesse contexto, estudaremos, na tentativa de esclarecer os mecanismos fisiológicos envolvidos no processo de desidratação farmacologicamente induzida por furosemida e, adicionalmente entender o papel central do sistema renina-angiotensina-aldosterona em receptores AT1 para angiotensina II com auxílio da administração intracarotídea do metabólito ativo do Inibidor da enzima conversora de Angiotensina Enalapril, o Enalaprilato, no controle do apetite por sódio em equinos submetidos à privação temporária deste elemento.

2 OBJETIVO

Avaliar os efeitos da administração central de Enalaprilato em equinos desidratados experimentalmente por poliúria associada à restrição hídrica.

2.1 Objetivos específicos

- Caracterizar o tipo de desidratação induzida pela administração de Furosemida associada à restrição hídrica;
- Avaliar os efeitos da desidratação sobre os parâmetros clínicos e laboratoriais dos animais;
- Avaliar o consumo de água e solução salina NaCl 1,8% após 72 horas de desidratação concomitante à administração de Enalaprilato.
- Avaliar os efeitos da administração do Enalaprilato sobre os parâmetros clínicos e hematológicos dos animais;
- Avaliar os efeitos da administração central do Enalaprilato sobre o comportamento ingestivo de sódio nos equinos.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Água e eletrólitos

A água é a molécula mais abundante do organismo, representando aproximadamente 98,4% da composição molar do corpo de um equino. Valores inferiores a 1% do número de moléculas são eletrólitos e somente 0,3% são sais de sódio e potássio (BOFFI, 2007).

Os líquidos corporais possuem solutos que se dividem em eletrólitos e não eletrólitos. Os eletrólitos ao se dissolverem, promovem a dissociação formando os íons, que são carregados eletricamente. Os que possuem carga positiva são os cátions (sódio, potássio, magnésio) e os que possuem cargas negativas são os ânions (cloreto, bicarbonato) (BOFFI, 2007).

Não há praticamente nenhum processo metabólico independente ou que se mantenha inalterado diante de alterações na concentração de eletrólitos (FAN et al., 1994), o que os torna fundamentais para a manutenção das forças osmóticas, possibilitando assim, o equilíbrio de líquidos entre os compartimentos intra e extracelulares (MANSMANN, 1974; HINTON, 1978).

A água corporal total corresponde à soma da água de todos os compartimentos do organismo, os quais geralmente encontram-se separados por membranas celulares ou epiteliais (AIRES, 1999). Um equino adulto sadio possui 60 a 70% do peso corporal em água, onde 40% são representados por fluido intracelular e de 18 a 22% por fluido extracelular, variando entre os indivíduos. O volume plasmático representa ainda 4 a 6% do peso corporal e o fluido intersticial, 15% do peso corporal (BOFFI, 2007).

Particularmente nos equinos, há necessidade de se considerar a capacidade de armazenamento de água e eletrólitos no trato gastrointestinal. Segundo Kronfeld (2001), um equino sadio pode armazenar até 10% do seu peso vivo em água nesse compartimento (SCHOTT II; HINCHCLIFF, 1993). Portanto, o atleta equino possui uma "reserva de fluidos" maior, que pode ser disponibilizada para substituir as perdas de fluidos pelo suor durante o exercício de longa duração (SCHOTT II et al., 1997).

Embora haja grandes variações de consumo diário, a água corporal total é sempre mantida em valores constantes. Em contrapartida, o excesso de água é rapidamente corrigido pelos rins. (BOFFI, 2007).

Com relação à quantidade de litros de água consumidos diariamente por um equino, há variação de acordo com a quantidade de matéria seca ingerida e a carga de trabalho a qual o animal é submetido. Para a manutenção, um equino precisa ingerir 3 litros de água/kg de matéria seca consumida. Já para animais que praticam atividades de alta intensidade, essa quantidade de água ingerida poderá chegar a 10 litros/kg de matéria seca ingerida (NRC, 1989; FRAPE, 2004).

3.2 Perda de fluidos e eletrólitos

Com exceção da pequena quantidade de água perdida pelo do trato respiratório, as perdas por evaporação ocorrem ligadas à transpiração (HODGSON et al., 1993). Aproximadamente 90% da perda de peso que ocorre nos equinos durante o exercício é resultado de mudanças no balanço dos fluidos, sendo amplamente atribuídas à desidratação (LEWIS, 2000). Essas perdas podem chegar entre 10 a 15 litros de fluidos por hora de exercício (CARLSON, 1987), devido à evaporação, as perdas fecais e urinárias.

Uma característica adicional dos equinos é que, diferentemente das outras espécies, suas glândulas sudoríparas não respondem a aldosterona, impossibilitando a retenção do sódio (MCKEEVER, 1992) e, conseqüentemente, tornando o suor hipertônico em relação ao plasma

(CARLSON; OCEN, 1979; SNOW, 1982; KERR; SNOW, 1983; MCCONAGHY et al., 1995; MCCUTCHEON et al., 1995; MCCUTCHEON; GEOR, 1996). Com isso, grandes quantidades de sódio, potássio e cloreto são eliminadas pelo suor, sendo eliminadas também, menores quantidades de magnésio e cálcio (SÓSA LÉON, 1998).

Schott II e Hinchcliff (1993, 1998) concordam que, a depleção dos fluidos corporais e das reservas de eletrólitos como consequência da sudorese, representa uma limitação importante para o desempenho contínuo durante exercícios prolongados. Distúrbios substanciais na composição dos fluidos corporais durante exercícios exaustivos também levam ao aumento do risco de lesões e de diversos problemas clínicos (JOHNSON, 1998). A sudorese, por produzir perdas significativas de fluidos e eletrólitos, acarreta em desgaste metabólico que, sem compensação, poderá levar a instabilidade cardiovascular e termorregulatória, culminando, algumas vezes, em óbito (MCKEEVER, 1998).

A regulação do equilíbrio hidroeletrólítico é mantida pela homeostase dos fluidos corporais (MUIR; DEMORAIS, 1996), intimamente dependente do balanço de fluidos e eletrólitos, com atuação significativa dos rins na manutenção da concentração fisiológica de vários eletrólitos plasmáticos. Dentre estes, destacam-se o sódio, o potássio e o cloreto (ROSE, 1981).

O sódio é o principal eletrólito presente no espaço extracelular (TAYLOR; HILLYER, 1997), e é fundamental para o controle da osmolaridade plasmática (ANDREWS; GRINDEM, 2000) e pressão arterial (JOHNSON, 1995), além de auxiliar na avaliação do grau de hidratação dos equinos (STOCKHAM, 1995). Já está bem estabelecido que o sódio é imprescindível para a manutenção do volume e da tonicidade do fluido extracelular, visto que estudos anteriores demonstraram uma íntima relação entre o aumento da tonicidade plasmática e o consumo voluntário de fluidos em cavalos desidratados (DEUSTERDIECK et al., 1999; BUTUDOM et al., 2002)

O cloreto é o principal ânion do espaço extracelular (TAYLOR; HILLYER, 1997) que, juntamente com o sódio, é um dos principais responsáveis pela osmolaridade plasmática (ANDREWS; GRINDEM, 2000). Sua concentração plasmática possui uma estreita relação com as concentrações de sódio (ANDREWS; GRINDEM, 2000) e de bicarbonato (JOHNSON, 1995; TAYLOR; HILLYER, 1997) e alterações na sua concentração normalmente estão relacionadas a alterações de sódio e bicarbonato.

Quando quantidades excessivas de cloreto são perdidas, o bicarbonato é, então, reabsorvido pelos rins, o que resulta em alcalose metabólica hipoclorêmica (JOSE-CUNILLERAS, 2004). Em geral, as concentrações de bicarbonato e cloreto possuem relação inversa, ou seja, na alcalose metabólica tem-se aumento do bicarbonato e, conseqüente diminuição do teor de cloreto (JOHNSON, 1995). Essas alterações nas concentrações de cloreto geralmente são acompanhadas por mudanças compensatórias de bicarbonato para manutenção do equilíbrio de cargas dentro do organismo (NAPPERT; JOHNSON, 2001).

O potássio é o principal eletrólito do espaço intracelular (TAYLOR; HILLYER, 1997) e sua relação entre as concentrações intra e extracelular torna-se importante para o potencial de membrana e para a excitabilidade dos tecidos nervoso e muscular (JOHNSON, 1995). Além disso, apresenta concentração de aproximadamente 140 mmol/L no compartimento intracelular, representando cerca de 100% do potássio corporal total, pois cerca de 60 a 75% do potássio está contido nas fibras musculares (DIBARTOLA; MORAIS, 2006; ADAMANTOS, 2008).

Os pulmões, juntamente com os rins, são os principais órgãos envolvidos na regulação do equilíbrio ácido base. As compensações respiratórias ocorrem quase que imediatamente, pois, segundo Robinson (1999), os quimiorreceptores respondem rapidamente às alterações do pH sanguíneo, modificando rapidamente a pressão de CO₂ (pCO₂). No entanto, a resposta respiratória compensatória ocorre por curto período de tempo e permite a correção apenas de

distúrbios leves, já que a correção a longo prazo requer a excreção de íons hidrogênio e a retenção de bicarbonato pelos rins (FETTMAN, 2004), entre outros.

Segundo Johnson (1995), acidose respiratória geralmente ocorre como mecanismo de compensação imediata da alcalose metabólica ou como alteração primária nas afecções pulmonares, desencadeada pela hipoventilação, eliminando o dióxido de carbono de maneira incompleta pelos pulmões, provocando aumento na pCO₂ sanguínea. Como consequência, ocorre acúmulo de íons hidrogênio e, apesar do acúmulo simultâneo de bicarbonato, o pH diminui, pois a quantidade de bicarbonato acumulada é muito pequena para manter a proporção normal de 20:1 (DAY, 2002)

O pH é determinado pela concentração de íons hidrogênio ($\text{pH} = \log 1/\text{concentração H}^+$) e pequenas alterações de valor são relacionadas com grandes alterações na concentração de íons H⁺ acarretando graves consequências para o organismo.

O decréscimo do pH sanguíneo pode estimular diretamente a secreção de aldosterona pela adrenal, promovendo a reabsorção renal de sódio e a secreção de prótons pelos túbulos distais, restaurando o equilíbrio ácido base (FETTMAN, 2004). Um dos principais mecanismos reguladores da dinâmica de potássio nos rins é a atividade mineralocorticóide, uma vez que a secreção de aldosterona pode ocorrer em resposta à hipovolemia e perda de íon sódio ou ser mediada pela liberação de renina e ativação da angiotensina.

O íon bicarbonato age principalmente como tampão no sangue (TAYLOR; HILLYER, 1997; ROBINSON, 1999; ANDREWS; GRINDEM, 2000), atuando imediatamente nos fluidos corporais, combinando-se com um ácido ou base fortes, convertendo-os rapidamente para ácidos ou bases fracas, mais estáveis em solução, minimizando as alterações no pH. Sua concentração plasmática reflete se há distúrbio no equilíbrio ácido base (TAYLOR; HILLYER, 1997), pois, quando o ácido carbônico entra numa reação catalisada pela anidrase carbônica, leva à formação de CO₂ e água. Este CO₂ é regulado através da ventilação alveolar (COLLATOS; MORRIS, 1992; HOLBROOK; EADES, 1995; JOHNSON, 1998; DIBARTOLA, 2006), apesar de ter três maneiras de ser transportado no organismo para os pulmões: pela hemoglobina no sangue; dissolvido diretamente no plasma; ou sob a forma de bicarbonato de sódio, a mais importante (TOPLIFF, 2006).

A interpretação do estado ácido base pode ser realizada através da abordagem físico-química, conforme modelo de Stewart, fundamentado na diferença de íons fortes (DIF) (DOBERTY; VALVERDE, 2008).

Grandes perdas hidroeletrolíticas em equinos durante o exercício estão implicadas no desenvolvimento da síndrome de exaustão e, em outros distúrbios metabólicos tais como, o *flutter* diafragmático sincrônico (MANSMANN, 1974; HINTON, 1978) e a miopatia de esforço (SMITH; WAGNER, 1985), que poderiam ser evitadas se houvesse uma ingestão adequada de água e eletrólitos (ROSE et al., 1986).

3.3 Desidratação e osmolaridade plasmática

A avaliação da desidratação por meio de sinais clínicos é subjetiva. No entanto, pode-se observar perda de peso corporal, aumento da frequência cardíaca, ressecamento de mucosas, diminuição da elasticidade da pele, enoftalmia, aumento do tempo de enchimento capilar e, em casos intensos, extremidades frias (RADOSTITS et al., 2002).

A avaliação do Tempo de enchimento capilar (TPC), distensibilidade da veia jugular e qualidade do pulso arterial são utilizadas na determinação de alterações no volume de fluido no espaço extracelular. Uma diminuição na elasticidade da pele, ou seja, um aumento no tempo de turgor de pele é indicativo de desidratação (TAYLOR; HILLYER, 1997).

O TPC também é um bom indicador da perda de fluido corporal (TAYLOR; HILLYER, 1997; DEARO, 2001; COSTA, 2003). A determinação do TPC reflete se há integridade na circulação periférica, por isso, valores de TPC acima de 2 segundos são indicativos de diminuição da perfusão e de comprometimento circulatório (TAYLOR; HILLYER, 1997).

A avaliação da desidratação através de análises laboratoriais detecta aumento do hematócrito, de proteínas, de íons e da densidade urinária (DIBARTOLA, 1992; MEYER et al., 1993; KANEKO et al., 1997). A perda de fluidos é estimada principalmente pela determinação do volume globular ou hematócrito, associado à avaliação da concentração das proteínas plasmáticas. A elevação destes pode ser indicativa de perda hídrica (BROWNLOW; HUTCHINS, 1982; DEARO, 2001).

A desidratação pode ainda, ser classificada clinicamente em leve, moderada ou intensa, de acordo com a gravidade das alterações clínicas e os resultados obtidos em algumas determinações laboratoriais (DEARO, 2001). Pode, também, ser classificada em hipotônica, isotônica ou hipertônica, variando de acordo com a perda significativa ou não de eletrólitos.

Na desidratação hipotônica, ocorre diminuição da concentração sanguínea de sódio e cloreto, com maior perda de eletrólitos em relação à de água (BROWNLOW; HUTCHINS, 1982). Na desidratação isotônica, há perda de água e eletrólitos de forma equivalente. Já a desidratação hipertônica se caracteriza por perda de água sem que haja perda significativa de eletrólitos (BROWNLOW; HUTCHINS, 1982). Para classificar o tipo de desidratação em hipotônica, isotônica ou hipertônica utilizam-se os valores de osmolaridade plasmática (BROWNLOW; HUTCHINS, 1982; GENETZKY et al., 1987) determinados através da mensuração de solutos como o sódio, o potássio, o cloreto, o bicarbonato e a glicose, que se encontram em grande concentração nos fluidos e são responsáveis por cerca de 95% da osmolaridade do soro (WELLMAN ET AL., 2006).

A osmolaridade plasmática pode ser determinada mensurando-a diretamente no soro ou plasma, com auxílio de um osmômetro (osmolaridade plasmática mensurada) ou pela determinação das principais substâncias osmoticamente ativas presentes no sangue, onde os íons sódio e cloreto são as principais (osmolaridade plasmática calculada) (ANDREWS; GRINDEM, 2000)

Sua regulação é rigorosa, com pequenas variações de 1 a 2% em relação ao seu valor médio. O organismo saudável é capaz de compensar as alterações na osmolaridade plasmática através de modificações nas perdas urinárias de água ou por alteração do consumo de água (JOHNSON, 1998).

3.4 A Furosemida e sua utilização nos processos de desidratação

A furosemida é um diurético do grupo dos inibidores do simporte de sódio, potássio e cloretos, que atuam no ramo ascendente da alça de Henle e, por isso, também chamados diuréticos de alça. São altamente eficazes e, por esta razão, são considerados diuréticos potentes (HARDMAN et al., 2001).

Devido à inibição do simporte de sódio, potássio e cloretos, há profundo aumento de excreção urinária de sódio e cloreto, com conseqüente carreamento de grandes quantidades de água, exercendo efeito significativo sobre o volume circulante e, conseqüentemente, sobre a pressão sanguínea. Os diuréticos de alça são ainda potentes estimulantes da liberação da renina. Esse efeito ocorre devido à interferência do transporte de NaCl a partir da macula densa renal e, se ocorrer depleção de volume, há ativação do reflexo simpático e ainda estimulação do mecanismo barorreceptor intrarrenal. (HARDMAN et al., 2001)

A furosemida provoca excreção fracionada de sódio, que pode alcançar 35% da filtração glomerular de sódio. Os efeitos secundários do aumento da excreção de sódio são excreção urinária aumentada (devido ao gradiente osmótico) e aumento da secreção tubular distal de

potássio. A excreção de íons cálcio e magnésio também se torna aumentada (MICROMEDEX, 2004).

Este diurético interrompe o mecanismo de *feedback* do túbulo glomerular da mácula densa, com o resultado de não atenuação da atividade salurética, causando estimulação dose-dependente do sistema renina-angiotensina-aldosterona. (MICROMEDEX, 2004) E ainda tem a particularidade de possuir fraca inibição da atividade da anidrase carbônica, aumentando a excreção urinária de bicarbonato e fosfato (HARDMAN et al., 2001).

Os efeitos de uso prolongado variam desde a quase depleção no total de sódio circulante, manifestando-se pela diminuição do volume do fluido extracelular, associado à hipotensão, colapso circulatório, episódios tromboembólicos e, em pacientes com problemas hepáticos, até encefalopatia. (HARDMAN et al., 2001).

Em detrimento da maior oferta de sódio em nível de túbulo contornado distal, pode haver maior excreção de potássio que, como consequência, pode levar a quadros de hipocalemia e hipocloremia, e a hipocloremia favorecer o aparecimento de distúrbios ácido básicos, como alcalose metabólica hipoclorêmica, principalmente naqueles animais que apresentam hipocalemia e que também estão submetidos à restrição de sal, predispondo a arritmias cardíacas (SPINOSA, 2002). Efeitos adversos são raros e, quando ocorrem, geralmente são devido às anormalidades dos fluidos e do balanço hidroeletrólítico. Estes fármacos são contraindicados em casos severos de depleção de volume e/ou de sódio e quando hipersensíveis as sulfonamidas (HARDMAN et al., 2001)

A eficácia anti-hipertensiva da furosemida é atribuída ao aumento da excreção de sódio, redução do volume sanguíneo e redução da resposta vascular do músculo liso ao estímulo vasoconstritor. (MICROMEDEX, 2004)

Uma das consequências da administração de furosemida em associação de jejum hídrico alimentar em equinos é a perda de peso corporal (RIBEIRO FILHO et al., 2012).

Segundo Thomassian (2005), a dose de Furosemida indicada para equinos varia de 1 a 4mg/kg, duas vezes ao dia por via intramuscular ou intravenosa. Segundo Spinosa (2002), particularmente para a furosemida, o início da ação após administração intravenosa ocorre em 30 minutos, o efeito perdura por duas ou três horas e a dose de furosemida para equinos varia de 1 a 3mg/kg.

Há inúmeros protocolos de desidratação para equinos descritos na literatura, dentre os quais, Geovú (2006) utilizou o protocolo de desidratação semelhante ao utilizado por Costa (2003) composto pela administração de furosemida na dose de 1,0 mg/kg, por via intravenosa, utilizando três aplicações, em intervalos de 8 horas no primeiro dia de indução, associada ao jejum hídrico e alimentar durante as 72 horas de indução da desidratação. Os resultados confirmam que este protocolo de desidratação provoca desidratação do tipo hipertônica leve nos equinos, podendo ser utilizado como modelo para estudo de desidratação (GEOVÚ et al., 2006).

Já Avanza (2007) utilizou o protocolo de desidratação por restrição hídrica e alimentar durante 24 horas e administração de uma dose de 3mg/kg de furosemida por via intravenosa imediatamente antes da restrição hídrica, observando-se discreto aumento de hematócrito condizente com a desidratação associada ao jejum hídrico e administração de furosemida.

Belli (2005) utilizou furosemida na dose de 2mg/kg por via intravenosa com duas aplicações com intervalo de 16 horas da primeira, num total de 21 horas de jejum hídrico e restrição alimentar associados ao protocolo de desidratação, obtendo uma média de $6,2 \pm 0,8\%$ de desidratação

3.5 Sede

Fitzsimons (1998) definiu a sede como sendo a sensação despertada pela necessidade de água, deduzido a partir da própria experiência em circunstâncias similares às do animal desidratado que, à procura de água avidamente, também experimenta a sensação de sede.

A manutenção da homeostasia hídrica depende do equilíbrio entre a ingestão e a excreção de líquidos de tal forma que a osmolaridade plasmática permaneça constante (com variação de aproximadamente 2% do normal) (JOHNSON, 1998; REED; BAYLY, 2000), uma vez que o estímulo para a ingestão de água se dá pelo aumento dessa osmolaridade (ANDERSSON, 1978; FITZSIMONS, 1998; SCOTT II, H. C. 1999).

Quando há perda de água corporal, elevações na concentração plasmática de sódio estimulam o centro da sede para que haja ingestão de água. Entretanto, equinos com baixas concentrações plasmáticas de sódio, como consequência da perda excessiva desse eletrólito, mesmo desidratados não apresentam estímulo para a ingestão de água, havendo necessidade de intervenção e reposição hidroeletrólítica (NYMAN et al., 1996; GUTHRIE; LUND, 1998). Já é bem estabelecido que o sódio, o mais importante elemento do fluido extracelular, é de primordial importância para a manutenção do volume e da tonicidade deste fluido. Estudos tem mostrado a íntima relação entre o aumento da tonicidade plasmática e o consumo voluntário de fluidos em cavalos desidratados após exercício (DEUSTERDIECK et al., 1999; BUTUDOM et al., 2002)

O fluido e os eletrólitos perdidos no suor durante o exercício necessitam ser repostos para que o trabalho possa continuar e, para que complicações clínicas sejam prevenidas durante o período de recuperação (GEOR; MCCUTCHEON, 1996). No entanto, atletas humanos e equinos falham em repor completamente esses fluidos perdidos, por ingestão voluntária de água durante as primeiras horas do período de recuperação, a despeito do livre acesso a várias soluções de reidratação. (ENGELL et al., 1987; SCHOTT II et al., 1997). Essa condição, observada principalmente pela persistência de perda de peso corporal, tem sido chamada de desidratação voluntária ou desidratação involuntária e atribuída a uma “sede fraca” (HUBBARD et al., 1984; GREENLEAF, 1992)

Se grandes quantidades de sódio são perdidas durante a transpiração, a concentração plasmática de sódio permanecerá inalterada ou diminuída. O mecanismo de sede pode, portanto, não ser adequadamente estimulado, pois a sede é principalmente provocada pelo aumento na concentração plasmática de sódio e/ou queda no volume de plasma (ANDERSSON, 1978).

A sudorese, por atenuar o aumento da osmolaridade plasmática, atuando como um importante limitador da sede e da reidratação durante ou após o exercício. A restauração dos fluidos corporais e a recuperação do peso corporal perdido por causa do exercício, em atletas humanos e equinos é mais rápido e completo quando soluções contendo eletrólitos são usadas no lugar de água pura (MAUGHAN; SHIRREFFS, 1994; HYYPPÄ et al., 1996; NYMAN et al., 1996; SHIRREFFS et al., 1996), uma vez que a reposição de água sem eletrólitos gera diluição dos estoques corporais de fluidos e eletrólitos remanescentes inibindo a sede (SCOTT II, H. C. 1999).

3.6 Apetite por sódio

O sódio é o único mineral para qual existe um apetite claramente definido e, portanto, se disponível, será consumido por animais em uma quantidade suficiente para atender às suas exigências (LEWIS, 2000).

Vertebrados terrestres desenvolveram sistemas fisiológicos implicados no controle do volume do líquido extracelular, por causa dos desafios impostos pelo ambiente como, por exemplo, o

déficit e o excesso de oferta de sódio (DENTON, 1984; SCHULKIN, 1991; FITZSIMONS, 1998; WEISINGER et al., 2004).

Aumentos no apetite por sódio indicam uma necessidade de sódio e, essa necessidade somente será suprida pela ingestão de sal ou alimentos salgados. Mas, muito mais do que a sede, experiência de uma situação prévia de deficiência de sódio juntamente com a satisfação proporcionada pelo paladar do sal e conseqüente consumo, pode também ser condição comportamental de apetite por repetição com rápido estabelecimento. Em resumo, o consumo de sal é comumente conduzido pela preferência, assim como pela necessidade com os ganhos relativos à satisfação do consumo comparados ao sentimento de alívio (FITZSIMONS, 1998).

Diversas áreas no SNC estão envolvidas na regulação do apetite ao sódio, dentre tantas é possível citar: a área postrema (AP), os núcleos do trato solitário (NTS), o núcleo parabraquial (PBN), o núcleo leito da estria terminal (BNST), a amígdala e estruturas da lâmina terminal: o órgão subfornical (SFO), estruturas localizadas na região anteroventral do terceiro ventrículo (AV3V) (que compreendem: órgão vasculoso da lâmina terminal – OVLT e o núcleo pré-óptico mediano – MnPO), entre outras (FITZSIMONS, 1998).

Os barorreceptores e os receptores de volume monitoram constantemente o volume sanguíneo, e, pelas reduções ou aumentos na concentração plasmática de sódio, frequentemente acompanhadas por alterações no volume sanguíneo, pode-se dizer que esses receptores também contribuem com o controle do apetite ao sódio (THUNHORST et al., 1994). Já os osmorreceptores centrais são responsáveis por monitorar a concentração de sódio no líquido cerebrospinal.

Para a homeostase do sódio e do fluido extracelular, os sistemas fisiológicos relatados incluem o sistema RAA, peptídeo natriurético atrial e ocitocina (FITZSIMONS, 1998; MCCANN et al., 2003; ANTUNES-RODRIGUES et al., 2004; DANIELS; FLUHARTY 2004; MCKINLEY; JOHNSON, 2004; WEISINGER et al., 2004; SAAVEDRA, 2005). Dentre os principais hormônios relacionados à ingestão de sódio está a Angiotensina II. Durante os estados de hipovolemia, os níveis plasmáticos de Angiotensina II se elevam rapidamente em paralelo com o aparecimento da sede (FITZSIMONS, 1998).

Utilizando ratos, Mecawi e colaboradores (2012), demonstraram a importância dos receptores cerebrais AT1 para Angiotensina II no apetite por sódio, através de protocolos experimentais que incluem dietas com baixos níveis de sódio, acompanhadas de desidratação induzida por furosemida, seguida do tratamento com captopril.

Após déficit prolongado de sódio causado por restrição na dieta alimentar, sistemas sensoriais são ativados conduzindo a sinalização humoral. Em contraste, quando o sódio é oferecido em excesso ultrapassando o *set point* fisiológico, há um incremento no volume do fluido extracelular envolvendo uma depressão da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Esta resposta é seguida por um concomitante aumento da liberação do peptídeo natriurético atrial (ANP), e provavelmente, ocitocina (OT), e conseqüente inibição do apetite por sódio (MCCANN et al., 2003).

Segundo Reis (2007), o sistema serotoninérgico também exerce um papel primordial na regulação do apetite por sódio e regulação da sede, havendo evidências para a admissão de uma participação integrada resultante da interação recíproca entre o núcleo dorsal da rafe e núcleo parabraquial lateral, objetivando controlar o apetite ao sódio.

3.7 Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

O sistema renina-angiotensina (SRA), também denominado sistema renina-angiotensina-aldosterona, (SRAA), é formado por um conjunto de peptídeos, esteróides, enzimas e receptores envolvidos, em especial, no controle do volume do líquido extracelular e na regulação da pressão arterial a curto e longo prazo. O SRAA soma-se ao sistema simpático e à

atuação do hormônio antidiurético (ADH), compondo o trio de sistemas neuro-hormonais de compensação cardiovascular (AIRES, 1999; HARDMAN et al., 2001).

Esse sistema enzimático-peptídico possui moléculas que são sintetizadas tanto na própria circulação como em alguns tecidos e são responsáveis por um dos mais potentes mecanismos de vasoconstrição (SPINOSA et al., 2002), por isso o eixo renina-angiotensina possui papel essencial na manutenção da estabilidade cardiovascular na saúde e, também, em estados patológicos. A mensuração dos hormônios envolvidos em sua regulação pode ter importantes aplicações práticas e científicas na medicina equina, especialmente na melhor compreensão dos casos de desidratações, sepses, doenças pulmonares, cardíacas e renais, além de outras disfunções orgânicas (MUÑOZ et al., 2010).

3.7.1 Renina

A renina (REN) é uma enzima proteolítica sintetizada e estocada nas células do aparato justaglomerular dos rins, que atua monitorando o fluxo sanguíneo e a pressão arterial, a concentração de sódio e cloreto e a pressão arterial de oxigênio (MCKEEVER, 1998). A renina também pode ser encontrada em outros tecidos como cérebro, vasos sanguíneos do trato genital e regiões suprarrenais, porém em menores quantidades (KOSTIS, 1998).

Guthrie e colaboradores (1980) mostraram que a atividade plasmática da renina nos equinos é muito baixa. Dentre os meios estimulatórios de liberação de renina incluem-se ainda a atividade beta1 adrenérgica, a queda da perfusão renal e a redução na absorção de sódio pelos túbulos renais (SISSON, 2004).

O alvo de atuação da renina é o angiotensinogênio, uma abundante glicoproteína globular sintetizada e secretada constantemente pelo fígado, tendo sua síntese estimulada pela atuação da insulina, do estrogênio, de glicocorticóides, de hormônios tireoidianos, da angiotensina II, além de estimuladas também por processos inflamatórios onde haja a liberação de mediadores, tal como a bradicinina (HARDMAN et al., 2001).

O angiotensinogênio é convertido em angiotensina I (ANG I) no plasma pela ação direta da renina (HARDMAN et al., 2001). A enzima conversora de angiotensina (ECA), por sua vez, é responsável pela conversão de angiotensina I em angiotensina II e, portanto, desempenha um papel importante na regulação da pressão arterial e homeostase de fluidos e eletrólitos (BENCH, 1999).

A quantidade de renina liberada pelos rins é o maior determinante das concentrações de angiotensina II (ANG II) produzidas. (HARDMAN et al., 2001).

3.7.2 Enzima conversora de angiotensina

A enzima conversora de angiotensina (ECA) é encontrada no endotélio vascular de vários órgãos, atuando na conversão de ANG I em ANG II e, portanto, possui papel de destaque na regulação da pressão arterial e manutenção da homeostase hidroeletrólítica (COSTA et al., 2012).

A bradicinina é um dos muitos alvos naturais para a atuação da ECA, e esta, por ser idêntica a Cininase II, inativa a bradicinina, além de outros peptídeos vasodilatadores potentes (HARDMAN et al., 2001).

A atividade da ECA, embora predominantemente encontrada no endotélio dos vasos dos pulmões, está presente também no endotélio de outros leitos vasculares e em outros tecidos, incluindo o coração e as artérias coronárias. (RIBEIRO; FLORENCIO, 2000)

Costa e colaboradores (2012) relacionaram a hemorragia pulmonar induzida pelo exercício (HPIE) em equinos, doença caracterizada pela presença de sangue nas vias aéreas após o exercício (PASCOE, 1989), com a atividade da enzima conversora de angiotensina (ECA) no

plasma, uma vez que a atividade da ECA está relacionada à ativação dos macrófagos, que são altamente recrutados nos casos de HPIE (ALHENC-GELAS et al., 1991)

A HPIE é a principal causa da queda de desempenho em cavalos de corrida e a hipótese mais plausível para o mecanismo da doença seria a falência dos capilares pulmonares induzida por estresse, atribuída às altas pressões transmuralis pulmonares e sanguínea dos capilares pulmonares produzidas durante o exercício (WEST et al., 1993; BIRKS et al., 1994).

3.7.3 Angiotensina II

Angiotensina II (ANG II) é um potente vasoconstritor cujos efeitos na regulação da pressão arterial ocorrem por direta vasoconstrição gerada pela estimulação do sistema simpático adrenal (central ou periférico) e pela inibição do controle parassimpático (LUMBERS, 1999). ANG II também estimula a reabsorção de sódio pelos rins, através da ativação das membranas basolateral e luminal dos túbulos proximais, ramo ascendente e ductos coletores corticais.

Como mediador final, a angiotensina II exerce sua ação ao se acoplar e, conseqüentemente, ativar os receptores para angiotensina tipo I (AT1) e tipo II (AT2). Os receptores AT1 são amplamente distribuídos nos endotélios, rins, adrenais, coração, fígado e cérebro (SISSON, 2004) tendo preferência no acoplamento a ANG II sendo, conseqüentemente, os responsáveis pelos efeitos de vasoconstrição, estímulo a fatores de crescimento, hipertrofia, aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio, redução do fluxo renal, retenção de sódio e água, estímulo a apoptose, migração de fibroblastos, fibrose e remodelamento ventricular. (BRAUNWALD, 1991; SCHRIER; ABRAHAM, 1999; SPINOSA et al., 2002).

Os receptores AT2 são abundantes durante a vida fetal no cérebro, rins e outros sítios, com níveis decrescendo marcadamente durante o período pós natal. Assim, a principal atividade fisiológica da ANGII é mediada por receptores AT1. Por outro lado, os receptores AT2, ao serem estimulados, exercem efeitos contrários aos descritos anteriormente para os receptores AT1 (SCHRIER; ABRAHAM, 1999; BRAUNWALD, 2001; SPINOSA et al., 2002).

A angiotensina II está diretamente envolvida no controle renal da excreção de sódio e no controle neural do apetite por este. Os efeitos da angiotensina II são mediados pelo tipo de receptor ativado (AT1 ou AT2). Os receptores AT1 são os responsáveis pelos efeitos da ANG II em adultos, tal como a secreção de aldosterona e contração vascular assim como no desenvolvimento da sede e as respostas de apetite por sódio (MECAWI et al., 2012).

A ANG II promove ainda a liberação de aldosterona pela ativação dos receptores AT1 na zona glomerulosa da adrenal, que está relacionada com o aumento da pressão arterial, a hipertrofia cardíaca, a fibrose cardíaca/vascular e com as arritmias ventriculares (RIBEIRO; FLORENCIO, 2000).

Tem sido observado que a depleção de sódio aumenta a expressão dos receptores AT1 para ANGII na zona glomerulosa, enquanto que, no excesso de sódio a expressão desses receptores diminui. Como consequência, o sódio e o balanço hídrico são regulados e a pressão arterial é mantida pela ANGII juntamente com aldosterona. (BREWSTER et al., 2003).

3.7.4 Aldosterona

A aldosterona é um mineralocorticóide liberado pela zona glomerulosa da adrenal com funções similares a ANGII, atuando na promoção da homeostase de potássio, ativação e agregação plaquetárias, vasoconstrição, estímulo de sede, aumento da reabsorção de sódio e, ainda, no remodelamento vascular.

A velocidade de secreção da aldosterona é influenciada por qualquer um dos seguintes estímulos ou uma combinação deles: baixa concentração de sódio nos líquidos extracelulares,

alta concentração de potássio nos líquidos extracelulares, hipovolemia ou redução do débito cardíaco, *stress* físico em virtudes de traumatismos (GUYTON, 2006).

Aldosterona liga-se aos receptores dos ductos coletores do néfron, permitindo a reabsorção de sódio e água e excreção de potássio. Adicionalmente, leva ao aumento da reabsorção de sódio pelas glândulas salivares, glândulas sudoríparas e cólon, resultando em expansão do fluido intravascular (LUMBERS, 1999). Porém, as glândulas sudoríparas de equinos não respondem a aldosterona impossibilitando a retenção do sódio (MCKEEVER, 1998) e, conseqüentemente, tornando o suor hipertônico em relação ao plasma (CARLSON; OCEN, 1979; KERR; SNOW et al., 1983; SNOW, 1982; MCCONAGHY et al., 1995; McCUTCHEON, 1995; McCUTCHEON; GEOR, 1996).

Já é sabido que a estrutura da aldosterona é idêntica em humanos e equinos (MICHAUX et al., 1987) e que, na ausência desta, quase nenhum sódio é reabsorvido pelos segmentos distais do sistema tubular. Por outro lado, em presença de excesso de aldosterona, quase todo sódio que atinge esses segmentos é reabsorvido. (GUYTON, 2006).

3.7.5 Vasopressina

Em resposta a diminuição do volume plasmático, a ANG II, em conjunto com o sistema nervoso simpático, promove a liberação de vasopressina (AVP), também conhecida como hormônio antidiurético, sintetizado nos núcleos paraventricular e supraóptico do hipotálamo e estocado dentro da pituitária caudal, para subsequente liberação na corrente sanguínea (MCKEEVER, 1998; MUTLU, 2004). Sua ação principal é a de reabsorção de água nos túbulos coletores renais, contração da musculatura lisa vascular e também efeitos inotrópicos no coração.

A liberação de vasopressina é estimulada por diversos fatores, incluindo o aumento da tonicidade extracelular, o decréscimo no volume sanguíneo e a queda na pressão arterial, percebidos pelos osmorreceptores do hipotálamo, cardiopulmonares e arteriais, respectivamente (WADE; FREUND, 1990).

Dunn e colaboradores (1973) avaliaram os efeitos da estimulação osmótica sistêmica em mamíferos, combinada com mudanças no volume vascular e concluíram que, a modulação osmótica de liberação de vasopressina é aumentada durante hipovolemia e inibida durante hipervolemia (DUNN et al., 1973). Mais estudos de avaliação, dessa vez para avaliar os efeitos da infusão intravenosa de várias soluções sobre a mudança e liberação de vasopressina junto às mudanças na composição do fluido cerebrospinal indicaram que os osmorreceptores cerebrais que medeiam a sede e a liberação de vasopressina são localizados nas artérias e na barreira hematoencefálica (THRASHER et al., 1980). Esses estudos concluíram que a hiperosmolaridade do LEC estimula a sensação de sede, promove o consumo hídrico e a liberação de vasopressina para aumentar a reabsorção de água nos rins.

A hipoosmolaridade suprime a secreção basal de vasopressina em ratos (DUNN, 1973) e humanos (ROBERTSON et al., 1976; CLAYBAUGHT et al., 2000) porque a reabsorção renal de água é parcialmente estimulada pelos níveis restantes de vasopressina (ROBERTSON et al., 1976) e, esta inibição da secreção de vasopressina efetivamente estimula a diurese.

3.7.6 Peptídeo natriurético atrial

O peptídeo natriurético atrial (ANP) é um hormônio produzido pelo coração com grande importância na regulação do fluxo sanguíneo e pressão arterial durante o exercício (FREUND et al. 1988; MCKEEVER et al. 1991) atuando junto à sobrecarga atrial e taquicardia, inibindo

a secreção de renina e bloqueando a ação da ANGII na secreção de aldosterona, resultando em rápida e profunda vasodilatação e pronunciada natriurese (MCKEEVER et al. 1991).

Receptores para o ANP foram identificados na parte posterior da pituitária, nos rins, na musculatura lisa vascular, no córtex adrenal e nos pulmões (FREUND et al. 1988). Em estudo conduzido por McKeever e colaboradores, (1992a) mostrou-se não haver diferença significativa de concentrações de ANP no sangue arterial e venoso de equinos, sugerindo que este ou não é metabolizado pelos pulmões ou é liberado a partir do átrio esquerdo a uma taxa correspondente ao metabolismo pulmonar.

Entre as ações mais importantes dos peptídeos natriuréticos atriais desempenhadas a partir da inibição da secreção de vasopressina, renina e aldosterona e inibição da ligação da aldosterona nos túbulos renais (MCKEEVER et al. 1991) incluem-se vasodilatação, natriurese, diurese, redução da liberação de aldosterona, diminuição do crescimento celular, inibição do SRA e do sistema simpático central (LEVIN et al. 1988) além de redução da pressão arterial e do volume plasmático (ATLAS; LARAGH, 1987; CHARLES et al., 1990, 1993, 1996; RUSKOAHO et al., 1997; ROSENZWEIG; SEIDMAN, 1991).

3.7.7 Ocitocina

A ocitocina (OT) é sintetizada nos neurônios magnocelulares dos núcleos paraventricular (PVN) e supraóptico (SON) do hipotálamo e liberada para a circulação pela hipófise posterior em resposta a hipovolemia (FITZSIMONS, 1998).

Embora os hormônios que regulam a natriurese primariamente (ALD, ANGII e ANP) sejam secretados por tecidos extracerebrais (BIE; KJOLBY, 2004), a ocitocina liberada por células neurosecretoras magnocelulares atua como hormônio natriurético (VERBALIS et al., 1991) estimulando, conseqüentemente, a natriurese em condições hipertônicas em ratos (HUANG et al., 1995; HUANG et al., 1996).

Adicionalmente, a atividade elétrica basal dos neurônios neurosecretores responsáveis pela liberação de ocitocina é inibida pela hiposmolaridade (BRIMBLE; DYBALL, 1977). Por conseguinte, é possível que uma redução nos níveis basais de ocitocina circulantes podem reduzir natriurese nestas condições. Analogamente, uma diminuição na liberação central de ocitocina tem o poder de aumentar o apetite por sal durante a hipotonicidade. Blackburn e colaboradores (1993, 1995) mostraram que a liberação central de ocitocina inibe o apetite por sódio em condições hiperosmóticas.

3.8 Utilização do inibidor da enzima conversora de angiotensina

Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) têm sido amplamente empregados no tratamento de doenças cardiovasculares, tornando-se úteis na investigação do Sistema Renina Angiotensina (FERREIRA, 2000) principalmente pela frequente utilização em humanos e pequenos animais no tratamento de insuficiência cardíaca congestiva e hipertensão sistêmica (BROWN; VAUGHAN, 1998; SLEEPER, 2008). A Angiotensina II está diretamente envolvida no controle renal da excreção de sódio e no controle neural do apetite por este elemento, assim como a regulação corporal do sódio (MECAWI, 2012).

Os agentes que inibem a ECA interferem na conversão da Angiotensina I em Angiotensina II e, com isso, inibem os efeitos sistêmicos da Angiotensina II, como vasoconstrição, liberação de aldosterona, hipertensão arterial e pulmonar, além de efeitos no miocárdio e na musculatura.

O Enalapril é o inibidor de ECA mais amplamente utilizado na clínica de pequenos animais com relevante papel na hipertensão arterial e nas doenças cardiovasculares, porém em

equinos, alguns estudos já demonstraram que a disponibilidade sistêmica do Enalapril, na dose de 0,5mg/kg, após administração oral é muito pequena e os efeitos com relação à inibição da ECA e propriedades hemodinâmicas são mínimos. Altas doses podem ser necessárias para ativar os efeitos clínicos benéficos, mas ainda não foram pesquisadas e estabelecidas (GARDNER et al., 2004; SLEEPER et al., 2008). No estudo de SLEEPER e colaboradores (2008), o Enalapril foi utilizado em equinos por via oral na dose de 0,5mg/kg por um período de um mês, não sendo observadas diferenças significativas entre os grupos tratado e controle relacionadas aos parâmetros hemodinâmicos, concluindo que o Enalapril desempenha mal as suas funções quando administrado por via oral em equinos nesta dosagem. Segundo os autores, o Enalapril não é bem absorvido pela mucosa gástrica dos equinos e, sua degradação intestinal o torna inadequado para a conversão em enalaprilato, que é a molécula farmacologicamente ativa.

No estudo de Muir III e colaboradores (2001), o Enalaprilato, metabólito ativo do Enalapril, administrado por via intravenosa na dose de 0,5mg/kg demonstrou diminuir a atividade da ECA para menos de 25% dos valores iniciais, porém, sem mudanças significativas nos parâmetros cardiorrespiratórios e hematológicos estudados, demonstrando também o potencial de atenuar os efeitos da angiotensina I, administrada farmacologicamente por via intravenosa nos equinos. A desvantagem para a utilização deste fármaco é o seu alto custo, que restringe o uso do fármaco na rotina clínica.

4 HIPÓTESES

- Angiotensina II atuando em receptores cerebrais (receptores AT1) como responsável pelo desenvolvimento da sede e apetite por sódio em equinos.
- Os animais do grupo tratado com Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA), o Enalaprilato, injetado por via intracarotídea desenvolverão menos sede e menor apetite por sódio que o grupo controle.

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Animais

Foram utilizados seis equinos adultos, machos, castrados, com peso entre 241 kg e 485 kg, da raça Mangalarga Marchador, provenientes do Instituto de Zootecnia, Setor de Equinocultura, da Universidade Federal Rural de Rio de Janeiro.

5.2 Alojamento dos animais

Os animais foram alojados em baias individuais de alvenaria com 16m² de área, sete dias antes do início do experimento para adaptação, nas dependências do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica - RJ.

5.3 Adaptação para o consumo de salina

Durante o período de adaptação nas baias, os animais foram apresentados aos baldes que seriam utilizados para o fornecimento de solução salina hipertônica 1,8% e água destilada, assim como aos respectivos conteúdos. Para facilitar a reposição dos fluidos, convencionamos que o balde que ficasse no canto da baia receberia solução salina, e o balde que ficasse na ponta, receberia água destilada, conforme pode ser visto na Figura 1. Após três dias de adaptação, os baldes foram retirados e, somente água de torneira foi oferecida novamente.



Figura 1 - Animal bebendo solução salina hipertônica 1,8% no balde. Ao lado, o balde graduado de água destilada.

5.4 Alimentação

Durante o período de adaptação, os animais receberam dieta constituída por feno de coast cross e água *ad libidum*. No decorrer do período de desidratação experimental, o fornecimento de feno e água foi interrompido. Os animais permaneceram em jejum hídrico durante as 72 horas, período de desidratação e, em jejum alimentar até 75 horas após o início do experimento.

5.5 Protocolo experimental

Os animais foram submetidos a dois períodos de experimentação, num modelo cross-over, com intervalo de três semanas entre as repetições.

Em cada período experimental, todos os animais passaram por um jejum hídrico alimentar de 72 horas associado à administração de furosemida, na dose de 1mg/Kg, por via intravenosa, sendo a primeira dose administrada concomitantemente ao início do jejum, seguida por outras duas doses em intervalo regular de 8 horas, somente nas primeiras 24 horas, conforme protocolo estabelecido por Costa (2003). Após completarem 72 horas de jejum, os animais foram divididos em dois grupos por sorteio, contendo três animais cada. O primeiro grupo foi chamado de Grupo Controle (GC) e o segundo, de Grupo Tratado (GT).

Na repetição do protocolo experimental, os tratamentos foram invertidos.

5.6 Administração de Enalaprilato

Após o término do protocolo de desidratação administrou-se no GT, por acesso intracarotídeo, com auxílio de ultrassonografia (Figuras 3, 4 e 5) 2,75 miligramas de uma solução contendo enalaprilato solubilizado em solução salina 0,9% e 1% de DMSO, com volume total de 1mL de solução. No GC, a solução administrada por acesso intracarotídeo continha apenas solução salina 0,9% e 1% de DMSO com volume total de 1mL, sem Enalaprilato.

Para a administração da solução nos animais, foram utilizadas seringas de 3ml e, como agulha, o mandril do cateter 18 G.



Figura 2 - Posicionamento da agulha durante a administração do enalaprilato.

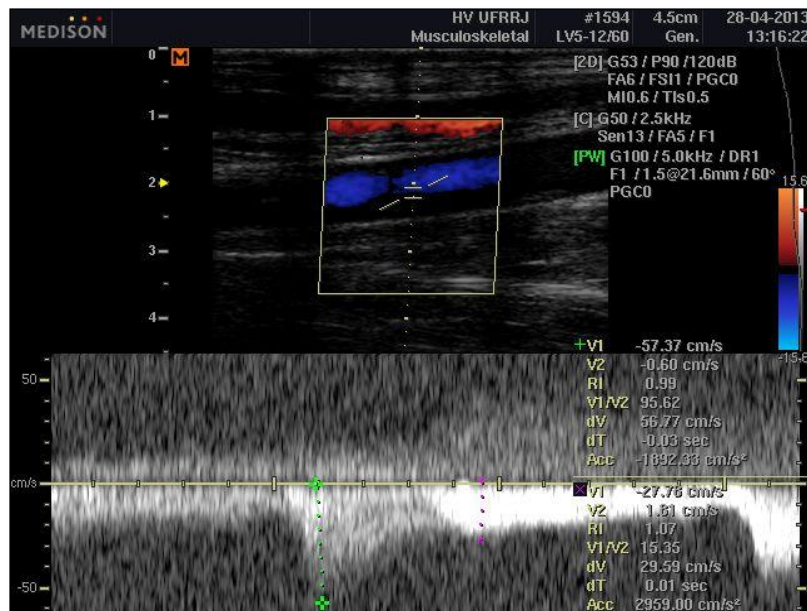


Figura 3 - Localização da carótida por meio de ultrassonografia. Com auxílio do modo Doppler, visualizamos em vermelho a jugular e em azul, a carótida.

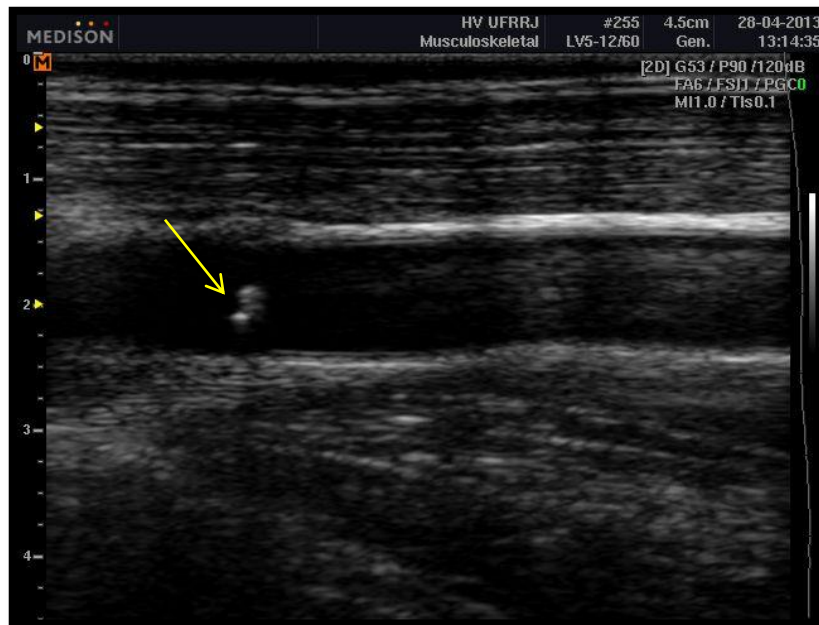


Figura 4 - Momento da administração intracarotídea de enalaprilato. Seta amarela indica a agulha dentro da carótida.

5.7 Restabelecimento do fornecimento de água e solução salina

Após a administração do Enalaprilato, no momento 72 horas, todos os animais receberam dois baldes com capacidade para 8 litros cada. Um com água destilada e o segundo com solução salina hipertônica 1,8%, os quais foram reabastecidos sempre que necessário. Os dois baldes permaneceram nas baias à disposição dos animais, que tiveram o consumo interrompido somente durante os momentos em que houve a retirada dos animais das baias para a realização do exame físico e coleta de sangue.

O volume ingerido foi mensurado à medida que o balde esvaziava, ou de acordo com os momentos em que os cavalos eram retirados das baias. Após três horas do reestabelecimento hídrico, a solução salina hipertônica 1,8% e a água destilada foram retiradas, ficando disponível apenas água de torneira.

5.8 Avaliação clínica

Os animais foram avaliados clinicamente em intervalos de 12 horas, iniciando no momento basal. Após o momento 72 horas, os animais divididos em dois grupos: Grupo controle (GC) e grupo tratado (GT) e foram avaliados aos 30 minutos após a administração de enalaprilato, aos 60; 120 e 180 minutos e 24 horas após a administração do enalaprilato.

Foram aferidos e avaliados os seguintes parâmetros:

Frequência Cardíaca (FC), por auscultação indireta com estetoscópio da área cardíaca entre os quarto e quinto espaços intercostais (RADOSTITS et al., 2002);

Frequência Respiratória (FR), por auscultação indireta com estetoscópio da área pulmonar no terço médio anterior sobre a base do pulmão (RADOSTITS et al., 2002);

Tempo de Enchimento Capilar (TPC), pela compressão da mucosa gengival para expulsar o sangue capilar e registro de quanto tempo leva para o retorno da coloração rósea normal (JACSON; COCKCROFT, 2004);

Movimentos Intestinais, por auscultação indireta com estetoscópio nos focos intestinais acessíveis nos planos anatômicos direito (fossa paralombar, base do ceco e ventralmente, o corpo e o ápice do ceco) e esquerdo (caudo dorsalmente intestino delgado e ventralmente, cólon dorsal e ventral esquerdo) do abdome dos equinos (THOMASSIAN, 2005);

Temperatura retal (°C), por de termômetro digital introduzido no reto do animal por um período de dois minutos;

Peso corporal, por balança digital (Figura 6).



Figura 5 - Pesagem do animal em balança digital.

5.8.1 Aferição da pressão arterial

Pelo método oscilométrico e com auxílio do Aparelho de pressão Digital de Pulso acoplado na base da cauda dos equinos, sobre a artéria coccígea média (Figura 7), monitoramos a pressão arterial sistólica e diastólica dos equinos a cada 12 horas, em triplicata, cada vez que os animais foram avaliados, iniciando no momento basal. Após o momento 72 horas, com os animais divididos em dois grupos, foram monitorados 30 minutos após a administração de enalaprilato, 60; 120 e 180 minutos e após 24 horas.



Figura 6 - Aferição da pressão arterial na artéria coccígea média, por método oscilométrico automático.

5.8.2 Coleta de amostras sanguíneas

Foram coletadas pela veia jugular esquerda, com auxílio de adaptador e agulha para coleta a vácuo 25x0,8mm, amostras sanguíneas de todos os animais em intervalos de 12 horas, iniciando no momento basal (Figura 8). Após o momento 72 horas, com os animais divididos em dois grupos, foram coletadas amostras sanguíneas 30 minutos após a administração de enalaprilato, 60; 120 e 180 minutos e após 24 horas (Figura 9).

Para acompanhar os efeitos da desidratação causada pela administração de Furosemida associada à restrição hídrica, amostras sanguíneas foram coletadas em tubo com anticoagulante EDTA para determinação do volume globular e proteína plasmática total.

Em tubo seco heparinizado, amostras sanguíneas foram coletadas para determinação dos valores de ureia, creatinina, albumina e glicose.

A determinação do volume globular foi realizada pelo método de microhematócrito e a determinação dos valores de proteína plasmática total, ureia, creatinina, glicose e albumina foi realizada por método automatizado utilizando o equipamento Analizador Bioquímico modelo A15 da Empresa Biosystems.

Foram coletadas também, nos mesmos momentos, amostras sanguíneas em tubo com anticoagulante heparina lítica, para determinação dos níveis plasmáticos de sódio, potássio, cloreto, pH, bicarbonato, pO₂, pCO₂, EB por método automatizado utilizando o equipamento Analisador COBAS B 121 da Roche.

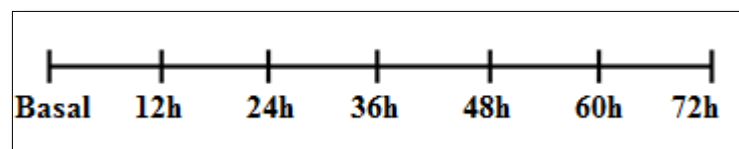


Figura 7 - Linha temporal de coleta de amostras sanguíneas para acompanhamento de desidratação antes da administração de Enalaprilato.

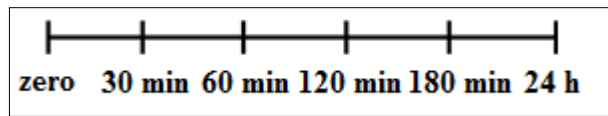


Figura 8 - Linha temporal de coleta de amostras sanguíneas após administração de Enalaprilato.

5.9 Oferta das soluções de bebida

Foi oferecido aos animais de ambos os grupos, imediatamente após a administração de Enalaprilato, depois que retornaram às suas baias, dois baldes com capacidade para 8 litros contendo água destilada e solução salina hipertônica 1,8%, respectivamente, sendo estes reabastecidos, sempre que necessário.

5.10 Determinação da Osmolaridade Plasmática

A Osmolaridade plasmática foi calculada segundo a equação abaixo:

$$\text{Posm} = [1.86 (\text{Na}^{++} \text{K}^{+})] + [\text{glicose}/18] + [\text{uréia}/2.8] \text{ (ANDREWS \& GRIDEM, 2000).}$$

5.11 Determinação da SID

Para nos auxiliar durante a avaliação dos distúrbios metabólicos utilizamos a Diferença de íons fortes “Strong Ion Difference” (SID) -

Os cátions e ânions que entram na equação são: $(\text{Na}^{+} + \text{K}^{+} + \text{Ca}^{++} + \text{Mg}^{++}) - (\text{Cl}^{-} + \text{lactato}^{-})$. Isto é geralmente referido como SID aparente (SIDa) já que há alguns ânions não-mensurados que podem estar presentes.

$$\text{SID} = ([\text{Na}^{+}] + [\text{K}^{+}]) - ([\text{Cl}^{-}] + [\text{lactato}^{-}]) \text{ ou}$$

$$\text{SID} = ([\text{Na}^{+}] + [\text{K}^{+}]) - [\text{Cl}^{-}] \text{ quando lactato não é mensurado.}$$

5.12 Análise estatística

A análise estatística foi realizada de acordo com a etapa do experimento. Os dados obtidos durante a desidratação foram analisados por meio do método de ANOVA um fator, para medidas repetidas; já os dados obtidos após a divisão dos grupos foram analisados por meio do método de ANOVA dois fatores, para medidas repetidas, em ambos os momentos, utilizando-se o teste de Tukey como pós-teste, com nível de significância de 5%.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 Desidratação

Os diversos parâmetros sinalizadores de desidratação devem ser avaliados conjuntamente no decorrer do exame físico. É importante lembrar que esses parâmetros, apesar de terem alguma sensibilidade para refletir a desidratação, não deixam de ter uma parcela variável de subjetividade e influência de vários fatores de confundimento.

Neste trabalho foram avaliados parâmetros clínicos e laboratoriais, dentre os quais: frequência cardíaca (FC), tempo de enchimento capilar (TPC), temperatura retal (Temp), pressão arterial média (PAm) volume globular (VG%) e proteína plasmática total (PPT) (Tabela 1).

Tabela 1 - Variação de Médias e desvios padrão dos parâmetros clínicos e laboratoriais utilizados para avaliar a desidratação em equinos submetidos a 72 h de restrição hídrica e três doses de furosemida (1mg/Kg).

³	BASAL	12 HORAS	24 HORAS	36 HORAS	48 HORAS	60 HORAS	72 HORAS
FC**(bpm)	35,0 ± 6,6a	33,0 ± 5,7 ab	30,7 ± 3,6 ab	28,3 ± 4,0 b	28,3 ± 3,2 b	28,7 ± 3,7 b	29,3 ± 2,0 b
TPC**(s)	1,88 ± 0,3 a	1,92 ± 0,47 a	2,42 ± 0,42 b	2,54 ± 0,62 bc	2,75 ± 0,40 bc	2,88 ± 0,31 c	2,9 ± 0,29 c
Temp** (°C)	37,2 ± 0,5 ab	37,3 ± 0,3 a	36,8 ± 0,5 b	37,1 ± 0,5 ab	36,8 ± 0,5 b	37,0 ± 0,4 ab	37,1 ± 0,5 ab
PAm (mmHg)	92,2 ± 11,0 a	82,7 ± 9,6 a	83,3 ± 13,5 a	83,0 ± 10,1 a	90,2 ± 8,9 a	77,6 ± 9,8 a	87,1 ± 19,3 a
VG**(%)	29,8 ± 2,7 a	32,8 ± 2,6 b	32,6 ± 2,8 b	32,7 ± 2,5 b	32,4 ± 3,3 b	32,0 ± 3,4 ab	34,0 ± 4,2 b
PPT** (g/dL)	7,4 ± 0,4 a	8,4 ± 0,5 b	8,4 ± 0,5 b	8,4 ± 0,7 b	8,2 ± 0,6 b	8,2 ± 0,4 b	8,2 ± 0,4 b
Uréia** (mg/dL)	34,6 ± 6,4 a	43,4 ± 7,6 a	59,2 ± 7,8 b	73,9 ± 10,4 c	76,3 ± 15,9 c	76,3 ± 15,5 c	74,6 ± 17,0 c
Crt** (mg/dL)	1,2 ± 0,2 a	1,6 ± 0,2 b	1,5 ± 0,2 ab	1,5 ± 0,2 ab	1,2 ± 0,6 a	1,6 ± 0,3 b	1,4 ± 0,4 ab

FC = frequência cardíaca; TPC = tempo de enchimento capilar; Temp = temperatura; PAm = pressão arterial média; VG% = volume globular em porcentagem; PPT = proteína plasmática total; Crt = creatinina. Médias seguidas das mesmas letras minúsculas, na linha, não diferem significativamente entre si; “***” = Valor $p > 0,01$.

A maioria desses parâmetros reflete o estado hídrico do compartimento extracelular. Adicionalmente, é oportuno salientar que, de modo geral, somente a partir da taxa de 5% que a desidratação começa a ser evidenciada pelos referidos parâmetros clínicos.

A perda de peso corporal é o parâmetro que melhor reflete a desidratação. Neste estudo, considerando-se o percentual de perda de peso nos animais, a desidratação foi estimada em 10,5% ao final de 72 horas de jejum hídrico. A maior porcentagem de desidratação ocorreu nas primeiras 24 horas, quando atingiu 7,1%, provavelmente por causa do uso da furosemida na indução da desidratação. Segundo Ribeiro Filho (2012), a perda de peso corporal ocorre em consequência da perda de massa corpórea, ocasionada pelo jejum hídrico, pela menor ingestão de alimento e pela administração da furosemida.

Tabela 2 - Porcentagem de desidratação em equinos submetidos a 72 h de restrição hídrica e três doses de furosemida (1mg/Kg), estimada pela variação do peso corporal.

	BASAL	12 HORAS	24 HORAS	36 HORAS	48 HORAS	60 HORAS	72 HORAS
Porcentagem de desidratação	0,0	3,5	7,1	7,3	7,9	9,1	10,5

É sabido também que os mecanismos compensatórios de regulação da osmolaridade plasmática evitam que haja uma perda exagerada de fluidos subsequentemente à perda maior inicial.

Nos momentos seguintes, a taxa de desidratação reduziu-se, mas continuou a aumentar até o final do período de jejum hídrico (Tabela 2). Este parâmetro foi correlacionado com os demais parâmetros clínicos, buscando identificar o que melhor refletiu o grau de desidratação do animal.

Tabela 3 - Matriz de correlação de Pearson entre os parâmetros utilizados para avaliação da desidratação.

	CORRELAÇÃO	VALOR p
D%	1	1
FC	-0,91	0,0046
TPC	0,95	0,0010
Temp	-0,51	0,2370
PAm	-0,42	0,3445
VG%	0,78	0,0380
PPT	0,65	0,1144
Uréia	0,94	0,0018
Creatinina	0,31	0,5039

D% = porcentagem de desidratação; FC = frequência cardíaca; TPC = tempo de enchimento capilar; Temp = temperatura; PAm = pressão arterial média; VG% = volume globular em porcentagem; PPT = proteína plasmática total; Crt = creatinina.

Conforme pode ser observado na tabela 3, o parâmetro que apresentou melhor correlação com a desidratação foi o TPC, com índice de correlação de 0,95, (Valor p = 0,001) seguido pela ureia, com índice de correlação de 0,94 e, posteriormente pela FC, que variou inversamente à desidratação, com índice de correlação de - 0,91 (Valor p= 0,005) e o VG com índice de correlação de 0,78 (Valor p= 0,038). Os demais parâmetros não revelaram correlações significativas pelo teste de correlação de Pearson.

Os nossos achados corroboram com as afirmações de Taylor e Hillyer (1997), de que a avaliação do tempo de enchimento capilar (TPC) também é um bom indicador da perda de fluido corporal e que, sua determinação reflete se há integridade na circulação periférica. Ademais, valores de TPC acima de 2 segundos são indicativos de diminuição da perfusão e de comprometimento circulatório (TAYLOR; HILLYER, 1997).

Ainda outros parâmetros como a distensibilidade da veia jugular e qualidade do pulso arterial também são utilizados na determinação de alterações no volume de fluido extracelular. E a diminuição na elasticidade da pele, ou seja, um aumento no tempo de retorno da prega cutânea, também é indicativo de desidratação.

Contudo, a avaliação da desidratação por meio de sinais clínicos é subjetiva. No entanto, pode-se incluir conjuntamente a perda de peso corporal, aumento da frequência cardíaca,

ressecamento de mucosas, diminuição da elasticidade da pele, enoftalmia, aumento do tempo de enchimento capilar e, em casos intensos, extremidades frias (RADOSTITS et al., 2002).

Os valores de proteína plasmática total e de volume globular são os principais parâmetros laboratoriais utilizados para o monitoramento da desidratação.

O valor médio inicial da proteína plasmática no presente estudo foi $7,4 \pm 0,4$ g/dL, dentro da faixa de normalidade para a espécie, que varia de 5,2 a 7,9g/dL, segundo Kaneco (1997). Após 12 horas do início do processo de desidratação, o valor médio da proteína plasmática elevou-se ao valor máximo de $8,4 \pm 0,5$ g/dL, com diferença significativa quando comparado ao valor inicial. Ainda, quando comparamos este valor com os valores de referência, houve aumento da proteína plasmática acima dos limites superiores, denotando hiperproteinemia. Genetzky e colaboradores (1987) também descreveram aumento da proteína total em seu experimento de privação de água.

O valor médio inicial do volume globular foi de $29,8 \pm 2,4\%$. Até o momento 72 horas, o valor médio do VG aumentou significativamente, em relação ao valor basal (Valor $p = 0,01$), porém com elevação para $34,0 \pm 4,2\%$ apenas, sem ultrapassar os valores de referência para a espécie que, segundo Kaneco (1997) e Radostits (2002), variam de 32,0 a 53,0%

Segundo Flaminio e Rush (1998), o aumento da concentração plasmática das proteínas é um excelente indicador de desidratação, sendo muito mais seguro que o valor do volume globular somente, pois este sofre influência direta da contração esplênica sobre seu valor. Já a proteína plasmática aumenta durante a desidratação e/ou hipovolemia, sem variações relacionadas à raça, treino ou alterações na estimulação do sistema nervoso simpático (SPIER; SNYDER, 1992; CORLEY, 2004).

Segundo alguns autores (ROSE, 1981; BROWNLOW; HUTCHINS, 1982; COLLATOS; MORRIS, 1999; DEARO, 2001) o valor do hematócrito sozinho não é confiável para avaliar o grau de hidratação, mas se analisado juntamente com a proteína plasmática é o parâmetro laboratorial mais utilizado na rotina clínica para a avaliação do grau de desidratação, uma vez que normalmente, a elevação nos valores desses parâmetros denota perda hídrica do organismo.

No que diz respeito à ureia, parâmetro com índice de correlação com a desidratação de 0,94 neste estudo, sabe-se que é uma das principais substâncias osmoticamente ativas e, a determinação de sua concentração plasmática influencia na osmolaridade, assim como o sódio, o potássio e a glicose (FELDMAN; ROSENBERG, 1981; STOCKHAM, 1995; ANDREWS; GRINDEM, 2000). Por ser de baixo peso molecular, a uréia difunde-se igualmente pelos fluídos orgânicos e é excretada através do filtrado glomerular, em concentração igual à do sangue. Em torno de 25 a 40%, é reabsorvida, na dependência do fluxo urinário, através dos túbulos e 60%, eliminada através da urina. Quando há maior velocidade de fluxo há menor reabsorção de uréia e vice-versa. Em situações em que ocorre diminuição da filtração glomerular, observa-se maior retenção da uréia. Outros fatores que afetam a concentração de ureia são o consumo elevado de proteína na dieta e jejum prolongado.

O valor médio encontrado para a ureia sérica no momento basal foi $34,6 \pm 6,4$ mg/dL, o menor valor encontrado entre os momentos do experimento, mas ainda assim dentro dos limites de referência, que variam de 21,4 a 51,36 mg/dL segundo Kaneco, (1997); e 25 a 47 mg/dL, segundo Thomassian, (2005). Após 24 horas do início do processo de desidratação, o valor médio da ureia elevou-se para $59,2 \pm 7,8$ mg/dL, primeiro aumento significativo em relação ao valor médio inicial. Além disso, quando confrontamos esse valor com os do limite de referência, houve aumento da ureia sérica acima deste também. A partir de 36 até 72 horas, a ureia sérica atingiu valores que variaram de $73,9 \pm 10,4$ a $76,3 \pm 15,9$ mg/dL, momentos em que houvera a maior variação. No estudo de Costa (2003), também houve aumento dos níveis

de ureia sérica durante o processo de desidratação. Belli (2006) promoveu desidratação nos animais por menos de 24 horas e obteve um leve aumento nos níveis séricos de uréia sérica. Com relação à creatinina, o valor de referência para a espécie varia de 1,2 a 1,9 mg/dL segundo Kaneco (1997); e de 0,9 a 1,9 mg/dL, segundo Radostits (2002). Em nenhum dos momentos do experimento houve elevação ou diminuição do valor médio de creatinina sérica que extrapolasse os limites de referência, denotando bom funcionamento renal dos animais. O valor médio da creatinina sérica inicial foi de $1,2 \pm 0,2$ mg /dL. Após 12 horas de jejum total, o valor médio aumentou significativamente para $1,6 \pm 0,2$ mg/dL, valor máximo encontrado, retornando a valores estatisticamente iguais nos momentos 24 e 36 horas. No momento 48 horas, o valor médio da creatinina sérica voltou a diminuir, novamente apresentando diferença significativa entre os tempos anteriores e semelhança com o valor médio inicial. No momento 60 horas, a creatinina sérica atingiu novamente o valor médio máximo de $1,6 \pm 0,3$ mg/dL, estatisticamente diferente, como descrito na Tabela 1.

Os resultados do presente estudo contrariam os achados de Costa (2003) e Belli (2006), que não obtiveram diferença significativa no valor médio da creatinina em seus estudos de desidratação.

A hipovolemia que, conseqüentemente, acarreta na diminuição da filtração glomerular é uma das condições pré-renais das quais a creatinina sérica sofre influência (TAYLOR; HILLYER, 1997; FERNANDES; LARSSON, 2000), sendo, provavelmente responsável pela flutuação de sua concentração durante o período de desidratação.

Ao contrário da ureia, a creatinina sérica não sofre interferência da dieta, e não é tão facilmente influenciada pelos fatores catabólicos que afetam diretamente a formação de ureia (COLES, 1984), assegurando que o aumento da creatinina sérica no presente estudo se deu devido ao processo de desidratação.

A desidratação enfim se caracterizou, laboratorialmente, pelo aumento do hematócrito, da proteína total e das concentrações séricas de ureia e creatinina. (RADOSTITS et al., 2002; SEAHORN; CORNICK-SEAHORN, 1994; SPIER et al., 1993). As mesmas alterações observadas neste experimento.

6.2 Osmolaridade plasmática

Os valores observados variaram de $275,3 \pm 5,4$ mOsmol/L, representando o valor basal dos animais até $292,0 \pm 9,6$ mOsmol/L, 72 horas após o início da restrição hídrica (Tabela 4). Estes valores estão dentro dos limites de variação para equinos, estimado entre 270 a 300 mOsmol/L.

Tabela 4 - Valores médios e desvios padrão do potássio, sódio, cloreto, bicarbonato e osmolaridade plasmática em equinos submetidos a 72 h de restrição hídrica e três doses de furosemida (1mg/Kg).

	BASAL	12 HORAS	24 HORAS	36 HORAS	48 HORAS	60 HORAS	72 HORAS
K ⁺ (mmol/L)	3,96 ± 0,19 a	3,85 ± 0,22 a	3,81 ± 0,26 ab	3,61 ± 0,15 bc	3,43 ± 0,24 c	3,48 ± 0,12 c	3,57 ± 0,20 c
Na ⁺ (mmol/L)	135,11±1,9 ab	134,66 ± 1,72 b	135,29 ± 1,86 ab	135,78 ± 1,11 ab	136,52 ± 1,66 a	135,39 ± 1,87 ab	136,62 ± 2,40 a
Cl ⁻ (mmol/L)	97,0 ± 2,3 a	93,8 ± 2,3 b	94,5 ± 2,1 b	93,3 ± 2,3 b	93,7 ± 2,4 b	93,4 ± 3,2 b	93,8 ± 3,1 b
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	30,73 ± 2,81d	31,88 ± 3,20 cd	33,50 ± 2,75 bc	34,93 ± 3,69 ab	36,39 ± 3,62 a	35,97 ± 3,46a	35,83 ± 2,72 a
Ureia	34,6 ± 6,4 a	43,4 ± 7,6 a	59,2 ± 7,8 b	73,9 ± 10,4 c	76,3 ± 15,9 c	76,3 ± 15,5 c	74,6 ± 17,0 c
Osm (mOsmol/L)	275,3 ± 5,4 c	277,4 ± 5,4 c	284,8 ± 5,7 b	290,2 ± 5,3 ab	292,2 ± 7,6 a	290,0 ± 8,9 ab	292,0 ± 9,6 a

K⁺= íon potássio; Na⁺= íon sódio; Cl⁻= íon cloreto; HCO₃⁻= íon bicarbonato; Osm = osmolaridade plasmática. Médias seguidas das mesmas letras minúsculas, na linha, não diferem significativamente entre si, $\alpha=0,05$.

A elevação constante dos valores médios da osmolaridade plasmática pode ser observada na tabela 4. Esse comportamento da osmolaridade durante o processo de desidratação indica que o líquido perdido foi predominantemente hipotônico, demonstrando que, à medida que os animais desidrataram, a osmolaridade plasmática aumentou, o que caracterizou a desidratação como do tipo hipertônica, onde segundo Lopes e colaboradores (1996), há perda de água sem que haja perda significativa de eletrólitos.

6.3 Equilíbrio hidroeletrólítico

O valor do potássio plasmático de um equino em repouso pode variar de 3,2 a 4,2 mmol/L, segundo Rose e Hodgson (1994); de 3,0 a 5,0 mmol/L, segundo Radostits (2002) e, de 2,4 a 4,7 mmol/L, segundo Kaneco (1997).

Neste estudo, o valor médio do potássio plasmático encontrado no momento basal foi de $3,96 \pm 0,19$ mmol/L, valor compreendido nos limites de variação estabelecidos pelos autores anteriormente citados. Porém, durante todo o período de desidratação, o valor médio do potássio plasmático reduziu progressivamente, como pode ser observado na Tabela 4.

A partir das 36 horas até o final do processo de desidratação, o valor médio do potássio plasmático reduziu significativamente atingindo seu menor valor, $3,43 \pm 0,42$ mmol/L, no momento 48 horas. Apesar da diminuição do valor médio do potássio plasmático ao longo do tempo, não houve hipocalemia nos dois momentos avaliados.

O potássio contribui para a manutenção da osmolaridade do fluido intracelular, encontrando-se uma percentagem muito reduzida do potássio corporal total no líquido extracelular. No entanto, pequenas alterações na concentração do potássio extracelular podem ter implicações clínicas muito graves com efeitos principalmente na condução cardíaca (JOHNSON, 1998; DIBARTOLA; MORAIS, 2006; KOGIKA; MORAIS, 2008). Sendo assim, a concentração plasmática de potássio é relativamente baixa e não é um bom indicador do conteúdo total corporal de potássio (STEWART, 1998).

Com relação ao sódio plasmático, segundo Rose e Hodgson (1994), a sua concentração é mantida entre os estreitos limites de 134 a 144 mmol/L. Já Radostits (2002) e Kaneco (1997) relatam os limites de variação entre 132 e 146 mmol/L. Não houve, neste estudo, extrapolação do valor médio de sódio nos momentos avaliados durante o processo de desidratação.

O valor médio inicial do sódio plasmático foi de $135,11 \pm 1,99$ mmol/L. Após 12 horas de desidratação, houve redução significativa do valor médio do sódio para $134,66 \pm 1,72$ mmol/L, conforme demonstrado na tabela 4, retornando a valores semelhantes ao basal no momento 24 horas, permanecendo assim até o momento 36 horas. Acreditamos que essa redução tenha sido ocasionada pelo efeito do uso da furosemida que, ao inibir a reabsorção de sódio nos túbulos distais, reduz, promovendo sua excreção urinária. Já no momento 48 horas ($136,52 \pm 1,66$ mmol/L), a concentração de sódio foi maior que nos demais momentos, com variação significativa ($p < 0,05$) quando comparado ao valor médio inicial, atingindo seu valor máximo, de $136,62 \pm 2,40$ mmol/L, no momento 72 horas. Mesmo apresentando elevação significativa nos momentos 48 e 72 horas, todos os valores médios de sódio plasmático permaneceram dentro da faixa de normalidade para a espécie.

A elevação da concentração plasmática de sódio ocorreu mesmo com os animais sob jejum hídrico, alimentar e sob o uso da furosemida. Acredita-se que esse aumento se deva ao fato do equino ser capaz de armazenar no trato gastrointestinal até 10% do seu peso corporal em líquidos (KRONFELD, 2001; SCHOTT II; HINCHCLIFF, 1993), agregado ao conteúdo fibroso, certamente provido de sódio, agregado também ao aumento da reabsorção tubular de sódio, suplantando os efeitos da furosemida, o que acarreta em perda de fluido hipotônico.

A concentração plasmática inicial de sódio ($135,11 \pm 1,99$ mmol/L) foi próxima à encontrada por outros autores em seus estudos. Costa (2003) encontrou o valor médio de 133,57 mmol/L

para o sódio plasmático no momento inicial em estudo de desidratação acompanhada da administração de furosemida; Butudom (2002), em estudo comparativo da influencia da temperatura dos fluidos de reposição a partir da ingestão voluntária de fluidos após desidratação por furosemida, obteve valor médio inicial do sódio plasmático na faixa entre 137,7 a 138,0 mmol/L; Bordin e colaboradores (2007) também obtiveram níveis plasmáticos de sódio na faixa de 139,8 mmol/L no momento inicial do estudo. Após 72 horas de desidratação, o valor médio do sódio plasmático no presente estudo foi de $136,62 \pm 2,40$ mmol/L. Os valores encontrados por outros autores após desidratação seguida ou não da administração de furosemida também foram maiores aos encontrados no presente estudo. Costa (2003) obteve valor médio de 141,63 mmol/L, porém ainda dentro da faixa de normalidade. O mesmo ocorreu nos estudos de Butudom (2002), onde o valor médio do sódio plasmático no momento final do exercício foi de 141,0 mmol/L. Estes resultados demonstram a extrema capacidade da espécie equina em manter a homeostase do sódio, mantendo níveis circulantes quase sempre constantes.

Andersson (1978) observou que, quando grandes quantidades de sódio são perdidas durante a transpiração, a concentração plasmática deste elemento permanece inalterada, ou, apenas levemente diminuída. Podemos extrapolar essa observação comparando a perda de sódio acompanhada de perda de água que ocorre quando utilizamos a furosemida. Nesse caso, há perda de água devido à inibição do simporte de sódio, potássio e cloretos e, conseqüentemente, levando ao aumento da excreção urinária de sódio e cloreto, com carreamento de grandes quantidades de água, exercendo efeito significativo sobre o volume circulante.

Os valores de referência para o cloreto plasmático variam de 98 a 110 mmol/L e 99 a 109 mmol/L, segundo Radostits (2002) e Kaneco (1997), respectivamente.

O valor médio basal do cloreto plasmático neste estudo foi de $97,0 \pm 2,3$ mmol/L. A partir de 12 horas e nos momentos subsequentes, o valor do cloreto diminuiu significativamente até o término do período de desidratação. Quando comparamos o valor médio do cloreto com os valores de referência, houve extrapolação afora dos limites mínimos, caracterizando hipocloremia, com o menor valor médio no momento 36 horas, atingindo $93,3 \pm 2,3$ mmol/L.

Como o efeito osmótico do íon cloreto é semelhante ao do íon sódio (BOFFI, 2007), o comportamento do cloreto plasmático deveria ter sido semelhante ao comportamento do sódio. Porém, segundo Boffi (2007), a concentração de cloro tende a se regular secundariamente às concentrações de sódio e bicarbonato e, as variações da concentração osmótica são, geralmente, conseqüência da mudança na concentração de cátions. Quando se excreta sódio pelos rins, geralmente o cloreto também é excretado.

Porém, enquanto os níveis plasmáticos de sódio aumentaram durante o processo de desidratação, os níveis plasmáticos de cloreto diminuíram durante o mesmo período. Segundo Jose-Cunilleras (2004), quando quantidades excessivas de cloreto são perdidas, o bicarbonato é então reabsorvido pelos rins, provocando alcalose metabólica hipoclorêmica. Em contrapartida, há maior excreção de cloreto na tentativa de restabelecer a eletroneutralidade do fluido extracelular e, conseqüentemente, minimizar a alcalose metabólica (BOFFI, 2007).

O quadro descrito por Boffi (2007) foi reproduzido no presente estudo, uma vez que, enquanto o valor médio de cloreto diminuiu ao passar do tempo, conforme pode ser observado na Tabela 4, o valor médio do bicarbonato aumentou progressivamente desde o momento basal ($30,73 \pm 2,81$ mmol/L) até o momento 72 horas ($35,83 \pm 2,72$ mmol/L), mesmo sem diferenças significativas até o momento 24 horas, atingindo o valor médio máximo de $36,39 \pm 3,62$ mmol/L, no momento 48 horas.

6.4 Diferença de Íons Fortes (DIF)

O aumento da concentração plasmática de bicarbonato a partir do momento 24 horas excedeu os limites de referência, que segundo Radostits (2002) variam de 23 a 32 mmol/L, podendo ter contribuído para o processo de alcalose metabólica, uma vez que, segundo Kingston e Bayly (1998), as alterações na concentração plasmática de bicarbonato caracterizam um distúrbio ácido base de origem não respiratória ou metabólica.

O valor médio inicial do pH sanguíneo neste estudo foi de $7,418 \pm 0,029$. Os valores de referência para pH variam de 7,32 a 7,46 (RADOSTITIS, 2005); 7,32 a 7,44 (KANECO, 1997) e 7,36 a 7,44 (COLLATOS; MORRIS, 1999).

Após 12 horas do início do processo de desidratação, o valor médio do pH atingiu o valor máximo de $7,469 \pm 0,041$, mantendo-se elevado em relação ao valor inicial até o momento 72 horas. Podemos considerar que houve discreta alcalinemia desde o momento 12 horas até o momento 72 horas, momentos em que os valores médios do pH ultrapassaram os valores de referência.

Segundo Dibartola (2006), a alcalose metabólica ocorre a partir do aumento da concentração plasmática de bicarbonato (MONREAL, 1996) e, conseqüente aumento do pH sanguíneo, o que também foi observado neste estudo. A explicação para tal fato é que a furosemida pode provocar leve alcalose metabólica associada a uma hipocloremia (HINCHCLIFF et al., 1991), fato observado também por outros autores (ROSE; GIBSON, 1986) e confirmado nesse estudo.

Em equinos saudáveis o valor da DIF é de 38 a 44 mEq/L. De acordo com o princípio da eletroneutralidade, DIF deve ser contrabalançado por uma carga oposta e igual, definida como DIF efetivo (DIFe) (aproximadamente - 40 mEq/L).

No presente estudo, o valor médio inicial da DIF foi de $42,0 \pm 2,5$ mEq/L, considerado dentro da normalidade, segundo o valor de referência supracitado. Após 12 horas do início da desidratação, houve aumento do valor médio da DIF para $44,8 \pm 2,1$ mEq/L, com diferença significativa quando comparado ao valor médio inicial. O valor médio da DIF continuou aumentando até o momento 72h, onde obteve o valor médio de $46,3 \pm 1,3$ mEq/L, porém sem diferença significativa quando comparado ao valor médio após 12 horas.

Segundo Johnson (2005), o aumento da DIF pode ocorrer devido ao aumento nas concentrações de sódio ou diminuição nas concentrações de cloreto, comportamento semelhante ao encontrado neste estudo. Segundo LINDIGER (2004), valores da DIF superiores à faixa de referência indicam alcalose metabólica e, os inferiores indicam acidose metabólica.

Tabela 5 - Valores médios e desvios padrão de frequência respiratória (FR), pH e DIF em equinos submetidos a 72 h de restrição hídrica e três doses de furosemida (1mg/Kg).

	BASAL	12 HORAS	24 HORAS	36 HORAS	48 HORAS	60 HORAS	72 HORAS
FR (rpm)	$18 \pm 7,7$ a	$14 \pm 2,0$ ab	$17 \pm 3,3$ ab	$13 \pm 3,0$ b	$14 \pm 3,2$ ab	$13 \pm 2,3$ b	$14 \pm 3,6$ ab
Ph	$7,418 \pm 0,03$ a	$7,469 \pm 0,04$ b	$7,427 \pm 0,03$ a	$7,447 \pm 0,03$ ab	$7,438 \pm 0,4$ ab	$7,460 \pm 0,04$ b	$7,442 \pm 0,3$ ab
DIF	$42,0 \pm 2,5$ c	$44,8 \pm 2,1$ ab	$44,6 \pm 3,0$ ab	$46,0 \pm 2,2$ a	$46,3 \pm 2,2$ a	$45,4 \pm 2,7$ a	$46,3 \pm 1,3$ a

FR = frequência respiratória, em respirações por minuto; pH = potencial hidrogeniônico; DIF = diferença de íons fortes. Médias seguidas das mesmas letras minúsculas, na linha, não diferem significativamente entre si.

Neste estudo, adicionalmente, observou-se que a FR também pode ser um sinal útil na interpretação das alterações ácido base, apesar da frequência respiratória (FR) média dos animais ter variado dentro dos valores de referência para a espécie, 8 a 16, segundo Thomassian (2005), como pode ser observado na Tabela 5.

No momento basal, a FR obteve o seu maior valor, $18 \pm 7,7$ respirações por minuto (rpm), que pode ser explicado pelo calor no momento do exame associado ao estresse causado pelo contato inicial e manipulação dos animais. Posteriormente, houve redução significativa da FR, ou melhor, hipoventilação. Esta variação manteve correlação elevada ($r = - 0,806$; Valor $p=0,0287$) com valores de pH sanguíneo, com redução da FR à medida que o pH se elevou.

Diante desses resultados, a desidratação induzida por furosemida e jejum foi do tipo hipertônica leve, confirmada pelo discreto aumento da osmolaridade plasmática, hiperproteinemia, hipocloremia, com alcalose metabólica, confirmada pelos valores médios da DIF durante todo o processo de desidratação.

6.5 Reidratação

Acreditamos que diferença significativa encontrada em alguns parâmetros relacionadas ao tempo podem ser justificadas pela reidratação voluntária dos animais com água e solução NaCl 1,8%.

No momento da administração de enalaprilato, o valor médio do Tempo de Enchimento Capilar (TEC) foi de $2,9 \pm 0,1$ segundos, valor este que declinou progressivamente até o retorno aos valores de referência que, segundo Taylor e Hillyer (1997), não deve ultrapassar 2 segundos. Os nossos achados corroboram com os referidos autores que a avaliação do Tempo de enchimento capilar (TEC) é um bom indicador da perda de fluido corporal e que, sua determinação reflete se há integridade na circulação periférica, uma vez que os animais no momento zero possuíam um grau de desidratação leve e 24 horas depois do restabelecimento do fornecimento de água, possuíam TEC de $2,0 \pm 0,2$ segundos, sem redução da perfusão ou comprometimento circulatório.

A frequência cardíaca também se manteve sem diferenças significativas entre os tratamentos, corroborando com os achados de Luciani e colaboradores (2007) em seu estudo com Ramipril em equinos, onde também não se encontrou diferença entre as frequências cardíacas antes e depois do tratamento.

O valor médio do hematócrito reduziu após 30 minutos do reestabelecimento de fluidos, elevando-se novamente aos 60 minutos e, voltando a reduzir, desta vez progressivamente até os valores similares aos valores iniciais a partir dos 120 minutos, porém, sem diferença significativa relacionada ao tempo durante o período analisado.

Houve redução gradual do valor médio da proteína plasmática total de $8,2 \pm 0,0$ g/dL até o retorno aos níveis considerados normais após 24 horas, como pode ser observado na Tabela 6. Após o término do jejum hídrico, houve diminuição progressiva da uréia de $74,6 \pm 4,1$ mg/dL (momento zero) até o valor médio de $52,3 \pm 1,6$ mg/dL (momento 24 horas) com diferença significativa em relação ao tempo. Esse comportamento de redução da concentração plasmática após o fim da restrição hídrica e, em seguida alimentar (momento 180 minutos), demonstra que o aumento da ureia plasmática no presente estudo se deu por causa do processo de desidratação com certa influencia do catabolismo muscular devido ao jejum prolongado, em concordância com os resultados descritos por Costa (2003) em seu estudo de desidratação. O valor médio da creatinina oscilou dentro da faixa de normalidade durante o período de reidratação e sem diferenças significativas relacionadas ao tempo nem aos tratamentos, conforme pode ser visualizado na tabela abaixo.

Tabela 6 - Média e desvio padrão da Pressão Arterial Média (mmHg), Frequência cardíaca, temperatura, volume globular, creatinina, proteína plasmática total, tempo de enchimento capilar e ureia dos Equinos experimentalmente desidratados por Furosemda associada à restrição hídrica (Grupo Controle - GC) e tratados com Enalaprilato (Grupo Tratamento - GT).

	VALOR P GC X GT	ZERO	30 MIN.	60 MIN.	120 MIN.	180 MIN.	24 HORAS
PAm (mmHg)	0,2928	87,1 ± 5,54 a	85,0 ± 4,85 a	80,6 ± 0,51 a	87,6 ± 0,79 a	92,9 ± 12,26 a	89,1 ± 1,89 a
FC (bpm)	0,3810	29,3 ± 0,9 a	32,0 ± 0,0 a	31,7 ± 0,5 a	33,0 ± 3,3 a	32,7 ± 0,9 a	35,6 ± 2,2 a
Temp (°C)	0,3035	37,1 ± 0,2 a	37,2 ± 0,2 a	37,1 ± 0,0 a	37,2 ± 0,1 a	37,3 ± 0,0 a	37,5 ± 0,2 a
VG (%)	0,3169	34,0 ± 0,9 a	32,7 ± 0,7 a	34,6 ± 3,5 a	31,3 ± 0,5 a	31,3 ± 0,7 a	30,85 ± 0,4a
Crt (mg/dL)	0,4800	1,4 ± 0,1 a	1,4 ± 0,2 a	1,5 ± 0,0 a	1,6 ± 0,0 a	1,5 ± 0,1 a	1,5 ± 0,0 a
Ppt ** (g/dL)	0,4896	8,2 ± 0,0 a	8,2 ± 0,2 ab	7,9 ± 0,1 abc	7,8 ± 0,0 bc	7,7 ± 0,2 cd	7,3 ± 0,3 d
TPC ** (s)	0,4881	2,9 ± 0,1 a	2,6 ± 0,2 ab	2,3 ± 0,0 bc	2,1 ± 0,2 bc	2,1 ± 0,1 c	2,0 ± 0,2 c
Uréia ** (mg/dL)	0,4005	74,6 ± 4,1 a	66,8 ± 7,4 ab	66,3 ± 3,9 b	65,4 ± 5,5 b	68,7 ± 3,5 ab	52,3 ± 1,6 c

PAm = pressão arterial média; FC = frequência cardíaca; Temp = temperatura; VG% = volume globular; Crt = creatinina; PPT = proteína plasmática total; TPC = tempo de enchimento capilar. Médias seguidas das mesmas letras minúsculas, na linha, não diferem significativamente entre si. “***” Valor p < 0,01 no tempo.

O valor médio do sódio plasmático não variou significativamente entre os grupos controle e tratado nos momentos avaliados, conforme pode ser observado na Tabela 7. Ao final de 24 horas, o valor médio do sódio plasmático atingiu o menor valor, variando significativamente, com média de 133,6 ± 0,7 mmol/L. Comparando esses valores com a faixa de variação de normalidade para a espécie, notou-se discreta hiponatremia que pode ser associada ao consumo hídrico durante o período de recuperação da desidratação.

O cloreto não variou significativamente. Houve uma queda do valor médio do cloreto plasmático no momento 60 minutos, que pode ter sido ocasionada consequentemente à ingestão de fluidos após 72 horas do jejum hídrico. Após esse período, o valor médio do cloreto plasmático voltou a elevar-se aos níveis fisiológicos, mantendo-se assim até o final das 24 horas, conforme pode ser observado na tabela 7.

Tabela 7 - Média e desvio padrão do sódio, potássio, cloreto, pH, bicarbonato, DIF e osmolaridade plasmática dos Equinos experimentalmente desidratados por Furosemida associada à restrição hídrica (Grupo Controle - GC) e tratados com Enalaprilato (Grupo Tratado - GT).

	VALOR p GC X GT	ZERO	30 MIN.	60 MIN.	120 MIN.	180 MIN.	24 HORAS
Na ⁺ ** (mmol/L)	0,9947	136,6 ± 0,7a	134,9 ± 0,8 ab	134,4 ± 0,2 b	134,7 ± 0,2 ab	135,1 ± 0,6 ab	133,6 ± 0,6 b
K ⁺ ** (mmol/L)	0,4606	3,57 ± 0,0 ab	3,44 ± 0,1 ab	3,39 ± 0,0 b	3,45 ± 0,1 ab	3,46 ± 0,0 ab	3,70 ± 0,3 a
Cl ⁻ (mmol/L)	0,1679	93,8 ± 0,4 a	94,0 ± 0,4 a	86,6 ± 4,3 a	97,4 ± 2,6 a	90,7 ± 7,5 a	98,0 ± 3,0 a
pH	0,4037	7,44 ± 0,01 a	7,43 ± 0,02 a	7,42 ± 0,01 a	7,42 ± 0,02 a	7,42 ± 0,02 a	7,39 ± 0,04 a
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	0,3328	35,8 ± 0,9 a	34,3 ± 0,3 a	34,2 ± 1,3 a	33,5 ± 0,9 ab	33,6 ± 1,3 ab	31,5 ± 1,2 b
DIF (mEq/L)	0,3608	46,3 ± 1,3 a	44,4 ± 2,3 b	44,6 ± 2,3 b	44,2 ± 1,8 b	44,1 ± 2,1 b	42,5 ± 2,0 c
Osmol. (mOsmol/L)	0,4408	292,0 ± 2,7 a	285,7 ± 1,0 b	284,3 ± 1,8 bc	284,6 ± 1,6 b	286,5 ± 0,2 b	279,0 ± 0,8 c

K⁺ = íon potássio; Na⁺ = íon sódio; Cl⁻ = íon cloreto; HCO₃⁻ = íon bicarbonato; Osm = osmolaridade plasmática. Médias seguidas das mesmas letras minúsculas, na linha, não diferem significativamente entre si. “**” Valor p < 0,05 e “***” Valor p < 0,01, no tempo.

Apenas 24 horas pós-administração intracarotídea de enalaprilato e restabelecimento do fornecimento de água e solução salina NaCl 1,8% *ad libidum*, e 21 horas pós-restabelecimento do fornecimento alimentar com feno de Coast Cross, houve elevação do valor médio do potássio para 3,70 ± 0,3 mmol/L, valor estatisticamente semelhante ao encontrado no momento zero. Comparando-se o valor médio do potássio plasmático entre os grupos, pode-se observar que não houve diferença significativa entre os tratamentos.

Acredita-se que a elevação do valor médio do potássio plasmático deva-se ao consumo de feno, uma vez que os fluidos administrados foram água de torneira e solução salina hipertônica contendo apenas NaCl, ainda associado ao fato de que o valor mais elevado do potássio se deu no momento 24 horas, ou seja, após o fornecimento de feno para os animais, uma vez que o potássio é absorvido por processo ativo, principalmente no intestino delgado (FETMAN, 2004).

O pH sanguíneo não variou significativamente durante o tratamento, porém podemos observar uma leve diminuição no valor médio do pH ao longo do tempo de reidratação mesmo sem diferença significativa. A explicação para a redução do pH pós-ingestão, seria a regulação da manutenção da homeostase pelo sistema de tamponamento através dos rins, uma vez que não foi observada alteração na respiração, como a hipoventilação.

Após a administração do enalaprilato e liberação do consumo de água e solução salina, o valor médio do bicarbonato regrediu progressivamente até o valor médio final de 31,5 ± 1,2 mmol/L.

Inicialmente, o valor médio da diferença de Íons Fortes (DIF) estava acima dos limites de referência para a espécie, porém conforme a reidratação foi reestabelecida, o valor médio da

DIF declinou para a normalidade. Não houve diferença significativa entre os grupos tratado e controle, demonstrando que a utilização do enalaprilato não causou desordens no equilíbrio ácido base na dose utilizada.

Trinta minutos após o restabelecimento do fornecimento hídrico e fornecimento de solução salina hipertônica, o valor médio da osmolaridade plasmática declinou para 285,67 mOsmol/Kg, nos limites de normalidade para a espécie, mantendo-se em declínio até o final das 24 horas, quando obteve valor médio de 279,04 mOsmol/Kg.

No que se refere ao tratamento com enalaprilato, não houve diferença significativa na osmolaridade plasmática entre os grupos controle e tratado, demonstrando que na dose utilizada, de 2,75mg de enalaprilato por animal, este não foi capaz de gerar diferenças significativas que alterassem a osmolaridade.

6.6 Avaliação da Pressão arterial média

A pressão arterial sanguínea foi monitorada pelo método indireto oscilométrico digital, apesar de poder ser monitorada diretamente, porém constituindo método invasivo. O método oscilométrico consiste em detectar mudanças causadas pela onda de pulso da artéria, a partir do qual as pressões sistólica, diastólica e média, além da frequência cardíaca, são calculadas (DOBERTY; VALVERDE, 2006).

No equino, a artéria coccígea média é a artéria de eleição para avaliar a pressão arterial de forma indireta (COVINGTON; McNUT, 1931; PARRY et al., 1982). Em cavalos adultos, alguns estudos evidenciaram uma correlação positiva entre o método oscilométrico automático e mensurações diretas (MUIR et al., 1983; RIEBOLD; EVANS, 1985).

Segundo Parry e colaboradores (1982), a pressão arterial sistólica varia de 49 a 80 mmHg e a diastólica varia de 105 a 144 mmHg. Já para Vaala e House (2006), o valor médio da pressão arterial sistólica é $111,8 \pm 13,3$ mmHg e o valor médio da pressão diastólica é $67,7 \pm 13,8$ mmHg.

O valor médio da pressão arterial média no presente estudo foi de $87,1 \pm 5,54$ mmHg. Não houve variação significativa do valor médio da pressão arterial em nenhum dos momentos analisados, tampouco entre os grupos controle e tratado. Após 24 horas, o valor médio da pressão arterial foi de $89,1 \pm 1,89$ mmHg.

Como o enalaprilato é um metabólito ativo do Enalapril, um inibidor da enzima conversora de angiotensina com atividade 75% maior em cavalos (MUIR III et al., 2001), uma redução do valor da pressão arterial após sua administração seria esperada, uma vez que os fármacos dessa classe causam vasodilatação generalizada em humanos e cães (COLSON et al., 1999) e, conseqüentemente, redução da pressão arterial. Muir III e colaboradores (2001) utilizaram enalaprilato na dose de 0,5mg/kg, por via intravenosa em equinos atletas e, concluíram que a dose utilizada quase causou completa inibição da atividade da ECA, porém não modificou respostas hemodinâmicas sistêmica e pulmonar, pressão arterial, pH, PO₂ ou PCO₂, durante o exercício intenso em cavalos.

Luciani e colaboradores (2007), utilizando outro inibidor de ECA em equinos, Ramipril, na dose de 200 microgramas/kg por via oral, durante cinco dias, reportou redução da PAm até seis horas depois da administração da droga, concluindo que o Ramipril pode ser utilizado para reduzir a pressão arterial em equinos sem efeitos adversos.

O consumo de solução salina NaCl 1,8% também não foi capaz de alterar significativamente a pressão arterial, talvez pelo fato da desidratação ter sido hipertônica e o consumo de água ter sido maior, quando comparado ao consumo de salina (Figura 8) gerando diminuição da osmolaridade plasmática e conseqüente regulação dos fluidos, de forma que, embora haja grandes variações de consumo diário, a água corporal total seja sempre mantida em valores constantes. E, que, em contrapartida, o excesso de água seja rapidamente corrigido pelos rins. (BOFFI, 2007).

No que concerne ao método escolhido para o monitoramento da pressão arterial, quando comparou-se os métodos direto e oscilométrico, no estudo de Doherty e Valverde (2006), houve uma relação próxima entre os resultados avaliados para a pressão arterial média pelos métodos direto e indireto, sendo clinicamente relevante, uma vez que a PAm foi escolhida como sendo melhor que a sistólica e/ou diastólica para monitorar o status cardiovascular (HOLLENBERG et al., 1999)

6.7 **Apetite por sódio.**

Com o restabelecimento do acesso dos animais a água e solução salina NaCl 1,8%, observamos que não houve diferença significativa tanto no consumo hídrico quanto no consumo de solução salina, mesmo com o consumo total de água sendo maior no grupo tratado ($13,7 \pm 12$ L) que no grupo controle ($9,1 \pm 7,9$ L) (Valor $p = 0,3522$), conforme podemos observar na tabela 8 e na Figura 10a.

Comportamento semelhante foi observado com relação ao consumo acumulado de salina e consumo acumulado líquido (salina + água), também sem diferença significativa entre os tratamentos, com Valor $p = 0,7966$ e $0,4551$, respectivamente. (Figura 10b e 10c). Ao avaliar-se a preferência por sódio, evidenciada pela relação de consumo de salina 1,8% sobre a soma do total de líquidos consumidos, verificou-se que o GT apresentou menor preferência por sódio que o GC, com diferença significativa entre os grupos (Valor $p = 0,0396$), evidenciada 120 minutos após a administração do enalaprilato (figura 10 d).

A administração do enalaprilato por via intracarotídea objetivou disponibilizar a droga diretamente no sistema nervoso central, a fim de avaliar a participação do inibidor de ECA no desenvolvimento do comportamento de sede e do comportamento ingestivo de sódio, a partir do mecanismo de inibição da enzima conversora de angiotensina e, conseqüentemente, interferência na produção de Angiotensina II. Neste estudo, verificamos uma ingestão maior de água em relação à solução salina NaCl 1,8%, sem diferença significativa entre os grupos, durante o período de reidratação. Porém, no momento 120 minutos, houve significativa redução da preferência por sódio pelo grupo tratado em relação ao grupo controle, conforme mostrado na Figura 10d.

Os resultados apresentados neste estudo sugerem a ação central do inibidor de ECA (Enalaprilato) na inibição do apetite por sódio em equinos, com possível ocupação dos receptores cerebrais AT1 para angiotensina II, conseqüentemente reduzindo a preferência por este elemento. Apesar de o efeito ter sido encontrado no momento 120 minutos, a dose de enalaprilato utilizada, 2,75mg/animal, não foi suficiente para produzir uma resposta significativa imediata ou mesmo prolongada na inibição do apetite por sódio, bem como nos parâmetros hemodinâmicos analisados. Outro fator que pode ter influenciado no resultado é a duração do tratamento, que nesse caso, foi muito curto para que produzisse efeitos consideráveis sobre as variáveis analisadas, como o aumento da ingestão de líquido, natriurese e redução da pressão arterial, que são mais evidentes a partir do quinto dia de administração de Enalapril. (JOVER; MIMRAN, 1984)

Sabe-se também que a ANGII periférica não é tão importante quanto à central na estimulação do apetite ao sódio, pois a administração periférica de antagonistas do sistema renina-angiotensina não alterou a ingestão de sódio de animais depletados ou adrenalectomizados, já a administração central foi capaz de reduzir ou de abolir o apetite ao sódio estimulado por esses protocolos (SAKAI et al., 1990a; 1990b), assim como ocorreu no presente estudo, no momento 120 minutos.

É sabido que a administração periférica de baixas doses do inibidor de ECA, captopril, frequentemente aumenta o apetite por sódio em ratos, aumentando a disponibilidade de ANG

I periférica no cérebro e sua conversão a ANG II. (EVERED; ROBINSON, 1984; ROWLAND; FREGLY, 1988; FITZSIMONS, 1998). Altas doses destes inibidores por via periférica também aparentemente penetram no cérebro e inibem os efeitos comportamentais.

Tabela 8 - Média e desvio padrão do Consumo hídrico e de solução salina expressos em litros (L) dos Equinos experimentalmente desidratados por Furosemida associada à restrição hídrica (Grupo Controle - GC) e tratados com Enalaprilato (Grupo Tratamento - GT).

CONSUMO DE ÁGUA	30 MIN	60 MIN	120 MIN	180 MIN	TOTAL
GC	3,8 ± 2,8	1,8 ± 2,6	1,7 ± 2,3	1,8 ± 2,2	9,1 ± 7,9
GT	7,2 ± 6,0	1,9 ± 2,9	2,9 ± 4,0	1,8 ± 2,3	13,7 ± 12,0
CONSUMO DE SOLUÇÃO SALINA	30 MIN	60 MIN	120 MIN	180 MIN	TOTAL
GC	2,6 ± 2,4	0,8 ± 0,7	1,8 ± 2,1	0,7 ± 0,8	5,9 ± 3,8
GT	4,0 ± 4,9	0,6 ± 0,5	0,7 ± 1,6	0,6 ± 0,8	5,9 ± 6,1

GT = grupo tratado; GC = grupo controle.

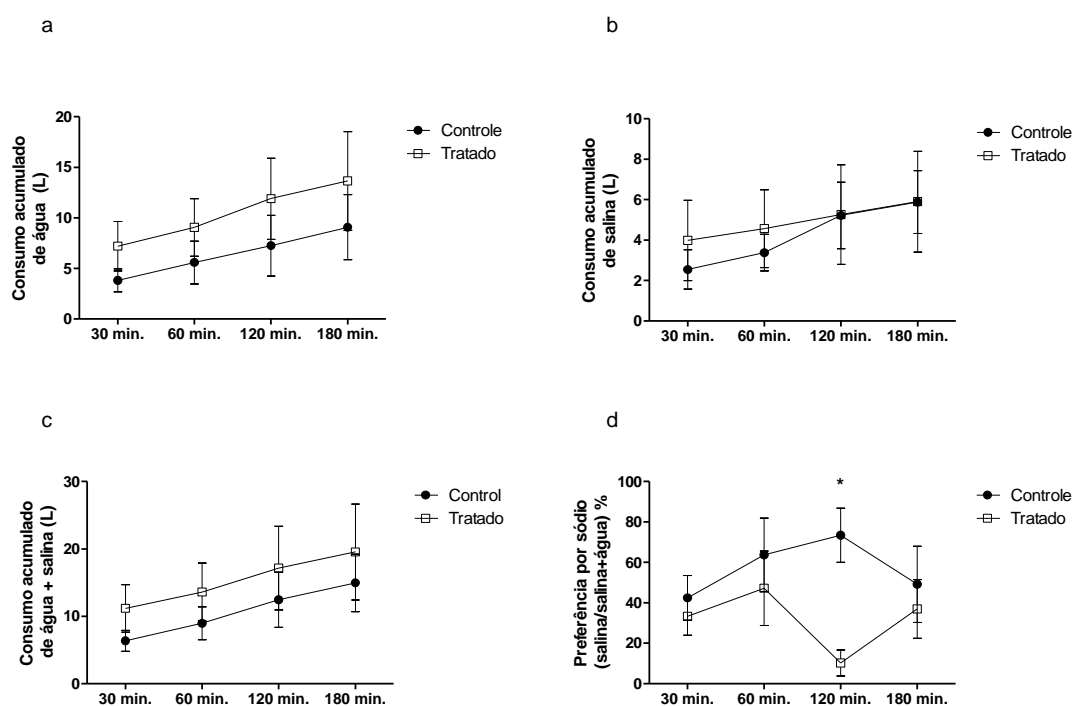


Figura 9 - Média e desvio padrão do consumo acumulado de água (a); consumo acumulado de salina 1,8% (b); consumo acumulado de líquidos (água + salina 1,8%) (c) e preferência por sódio (consumo de salina 1,8% / salina 1,8% + água) (d); “*” Valor $p < 0,05$.

Outro estímulo para a ingestão de água seria o aumento da concentração plasmática de sódio, o que também ocorreu no presente estudo, como pode ser mostrado na Tabela 4. Segundo Johnson (1995), um aumento das concentrações sanguíneas de sódio estimula a sede do animal, sendo este um mecanismo de defesa para evitar a hipernatremia.

Segundo Andersson (1978), o estímulo para ingestão de água se dá pelo aumento da osmolaridade plasmática. No presente estudo, houve aumento da osmolaridade plasmática de $275,3 \pm 5,4$ mOsmol/L, no momento inicial, para $292,0 \pm 2,7$ mOsmol/L, ao final de 72 horas de desidratação que, apesar de não ter extrapolado os valores de referência, denotaram perda de fluidos do compartimento extracelular, podendo ter sido responsável pela ingestão de líquidos.

Assim como a sede por desidratação celular, a depleção do fluido extracelular leva a ingestão aumentada de água e diluição do fluido extracelular. A depleção de fluido extracelular provoca a secreção de renina, e conseqüentemente, ANG II chega ao cérebro pela corrente sanguínea também com ação dipsogênica (FITZSIMONS, 1980).

7 CONCLUSÃO

- A redução da preferência por sódio evidenciada no momento 120 minutos sugere a ação central do inibidor de ECA (Enalaprilato) na inibição do apetite por sódio.
- A elaboração do modelo experimental foi de grande contribuição para o estudo do apetite por sódio de origem central em equinos. O modelo experimental composto pela desidratação associada à administração intracarotídea do inibidor de ECA em equinos mostrou-se eficaz para o estudo do apetite por sódio de origem central.
- O protocolo utilizado para o desenvolvimento da desidratação induzida por furosemida associada ao jejum foi eficaz em promover uma desidratação do tipo hipertônica leve, porém, como as principais alterações hidroeletrólíticas ocorreram nas primeiras 24 horas do processo de desidratação, o período de experimentação poderia ser reduzido.
- A desidratação foi mais bem representada pelos parâmetros clínicos TPC e FC e pelos parâmetros laboratoriais uréia e VG.
- A DIF foi capaz de demonstrar a alcalose metabólica durante o processo de desidratação.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AIRES, M. M. **Fisiologia**, 2^a ed., Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1999.
- ALHENC-GELAS, F.; RICHARD, J.; COURBON, D.; WARNET, J. M.; CORVOL, P. Distribution of plasma angiotensin I-converting enzyme levels in healthy men: relationship to environmental and hormonal parameters. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, v. 117, p. 33–39, 1991.
- ANDERSSON, B. Regulation of water intake. **Physiology Review**, v. 58, p. 582-603, 1978.
- ANDREWS, J. M.; GRINDEM, C. B. Interpreting electrolyte, anion gap, and total carbon dioxide data. **Veterinary Medicine**, v. 8, p. 548-553, 2000.
- ANTUNES-RODRIGUES, J.; DE CASTRO, M.; ELIAS, L. L.; VALENÇA, M. M.; MCCANN, S. M. Neuroendocrine control of body fluid metabolism. **Physiological Reviews**, v. 84, p. 169–208, 2004.
- ATLAS, S. A.; LARAGH, J. H. Physiological actions of atrial natriuretic factor. In: Mulrow, P. J.; Schrier, R. **Atrial Hormones and other Natriuretic factors**, American Physiological Society, Bethesda, MA, USA, p. 53-76, 1987.
- AVANZA, M. F. B. **Solução eletrolítica associada ou não a glicose, maltodextrina e sulfato de magnésio, administrada por via enteral em equinos hígidos e desidratados experimentalmente**. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 100p. 2007.
- BELLI, C. B. **Avaliação de solução concentrada de albumina equina na fluidoterapia em equinos com desidratação leve a moderada**. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 108 p. 2005.
- BENCH (Benazepril in Canine Heart disease) Study Group. The effect of benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure: Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, long-term clinical trial. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 1, p. 7-18, 1999.
- BIE, P., WAMBERG, S.; KJOLBY, M. Volume natriuresis vs. pressure natriuresis. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 181, p. 495–503, 2004.
- BIRKS, E. K.; MATHIEU-COSTELLO, O.; FU, Z. Comparative aspects of the strength of pulmonary capillaries in rabbit, dog, and horse. **Respiration Physiology**, v. 97, p. 235–246, 1994.
- BLACKBURN, R. E., SAMSON, W. K., FULTON, R. J., STRICKER, E. M. & VERBALIS, J. G. Central oxytocin and ANP receptors mediate osmotic inhibition of salt appetite in rats. **American Journal Physiology**, v. 269, p. 245–251, 1995.
- BLACKBURN, R. E.; SAMSON, W. K.; FULTON, R. J.; STRICKER, E. M.; VERBALIS, J. G. Central oxytocin inhibition of salt appetite in rats: evidence for differential sensing of plasma sodium and osmolality. **Proceedings of the National Academy of Sciences, USA**, v. 90, p. 10380–10384, 1993.
- BOFFI, F. M. **Fisiologia del Ejercicio em Equinos**. 1^a ed., Buenos Aires: Inter-Médica. 320p. 2006.
- BORDIN, A. I.; OLIVEIRA, P.; FREITAS, C. F. Efeitos da solução salina hipertônica a 7,5% em glicose a 5% nas concentrações séricas de sódio, cloreto e potássio de equinos com hipovolemia induzida. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 59, p. 621-626, 2007.
- BRAUNWALD, E. Congestive heart failure: a half century perspective. **European Heart Journal**, v. 22, p. 825-836, 2001.

- BRAUNWALD, E. **Tratado de Medicina Cardiovascular**. 3^a ed. São Paulo: Rocca. 354p. 1991.
- BREWSTER, U. C.; SETARO, J. F.; PERAZELLA, M. A. The renin-angiotensin-aldosterone system: cardiorenal effects and implications for renal and cardiovascular disease states. **The American Journal of the Medical Sciences**, p. 15–24, 2003.
- BRIMBLE, M. J.; DYBALL, R. E. Characterization of the responses of oxytocin- and vasopressin-secreting neurones in the supraoptic nucleus to osmotic stimulation. **Journal of Physiology**. v. 271, p. 253–271, 1977.
- BRISTOL, D. G. The anion gap as a prognostic indicator in horses with abdominal pain. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 18, n. 1, p. 63-65, 1982.
- BROWN, N. J.; VAUGHAN, D. E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. **Circulation**. v. 97, p. 1411–1420, 1998.
- BROWNLOW, M. A.; HUTCHINS, D. R. The concept of osmolality: Its use in the evaluation of “dehydration” in the horse. **Equine Veterinary Journal**, v. 14, p. 106-110, 1982.
- BUTUDOM, P.; SCHOTT, H. C.; DAVIS, M. W.; KOBE, C. A.; NIELSEN, B. D.; EBERHART, S. W. Drinking salt water enhances rehydration in horses dehydrated by furosemide administration and endurance exercise. **Equine Veterinary Journal**, Suppl. 34, p. 513–518, 2002.
- CARLSON, G. P. fluid, electrolyte, and acid-base balance. In: Kaneko, J. J.; Harvey, J. W.; Bruss, M. L. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. 5^a ed., San Diego: Academic Press, p. 485-516, 1997.
- CARLSON, G. P. Hematology and body fluids in the equine athlete: a review. In: Gillespie, J. R.; Robinson, N. E. **Equine Exercise Physiology**, 2^a ed., Davis: ICEEP Publications, p. 393-425, 1987.
- CARLSON, G. P.; OCEN, P. O. Composition of equine sweat following exercise in high environmental temperatures and in response to intravenous epinephrine administration. **Journal of Equine Medicine and Surgery**, v. 3, p. 27-33, 1979.
- CHARLES, C. J.; ESPINER, E. A.; CAMERON, V. A.; RICHARDS, A. M. Hemodynamic, renal, and endocrine actions of ANF in sheep: effect of 24-h low dose infusions. **American Journal of Physiology**, v. 258, p. 1279-1285, 1990.
- CHARLES, C. J.; ESPINER, E. A.; RICHARDS, A. M. Cardiovascular actions of ANF: contributions of renal, neurohumoral, and hemodynamic factors in sheep. **American Journal of Physiology**, v. 264, p. 533-538, 1993.
- CHARLES, C. J.; ESPINER, E. A.; RICHARDS, A. M.; NICHOLLS, M. G.; YANDLE, T. G. Comparative bioactivity of atrial, brain, and C-type natriuretic peptides in conscious sheep. **American Journal of Physiology**, v. 270, p. 1324-1331, 1996.
- CLAYBAUGH, J. R.; SATO, A. K.; CROSSWHITE, L. K.; HASSELL, L. H. Effects of time of day, gender, and menstrual cycle phase on the human response to a water load. **American Journal of Physiology**.v. 279, p. 966–973, 2000.
- COLES, E. H. **Patologia Clínica Veterinária**, 3^a ed., São Paulo: Manole, 316p. 1984.
- COLLATOS, C., MORRIS, D. D. Fluid Therapy. In: Auer, J. A., Stick, J. A. **Equine Surgery**, 2^a ed. Philadelphia: Saunders, cap. 5, p. 33-39, 1999.
- COLLATOS, C. Fluid Therapy: When and Where? In: **Proceedings of the Annual Convention of the AAEP**, v. 45, p. 271-272, 1999.
- COLLATOS, C.; MORRIS, D. D. Fluid Therapy. In: Auer, J. A. **Equine Surgery**, Philadelphia: Saunders, p.33-39, 1992.
- COLSON, P.; RYCKWAERT, F.; CORIAT P. Renin-angiotensin system antagonists and anesthesia. **Journal of Anesthesia and Analgesia**, v. 89, p. 1143 – 1155, 1999.

CONSTABLE, P. D.; HINCHCLIFF, K. W.; MUIR, W. W. Comparison of anion gap and strong ion gap as predictors of unmeasured strong ion concentration in plasma and serum from horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 59, n. 7, p. 881-886, 1998.

CORLEY, K. T. T. Inotropes and vasopressors in adults and foals. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 20, n. 1, p. 77-106, 2004.

CORLEY, K. T. T. Monitoring and treating haemodynamic disturbances in critically ill neonatal foals. **Equine Veterinary Education**, v. 14, n. 5, p. 270-279, 2002a.

COSTA, A. P. D. **Determinação dos efeitos da desidratação experimental nos equilíbrios hidroeletrólítico e ácido base de equinos**. Dissertação (Mestrado em Produção Animal) – Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, Campos dos Goytacazes, 57p. 2003.

COSTA, M. F. M.; RONCHI, F. A.; IVANOW, A.; CARMONA, A. K.; CASARINI, D.; SLOCOMBE, R. F. Association between circulating angiotensin-converting enzyme and exercise-induced pulmonary haemorrhage in Thoroughbred racehorses. **Research in Veterinary Science**, v. 93, p. 993–994, 2012.

COVINGTON, N. G.; McNUTT, G. W. Studies of normal blood pressure in animals. **Journal of American Medical Association**, v. 79, p. 603-624, 1931.

DEUSTERDIECK, K. F.; SCHOTT, H. C.; EBERHART, S. W.; WOODY, K. A.; COENEN, M. Electrolyte and glycerol supplementation improve water intake by horses performing a simulated 60km endurance ride. **Equine Veterinary Journal**, Suppl. 30, p. 418–424, 1999.

DANIELS, D.; FLUHARTY, S. J. Salt appetite: a neurohormonal viewpoint. **Physiology & Behavior**, v. 81, p. 319– 337, 2004.

DAY, T. K. Blood gas analysis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 32, n. 5, p.1031-1048, 2002.

DE MORAIS, H. S. A.; DIBARTOLA, S. P. Mixed Acid-base Disorders Part I: Clinical Approach. **Continuing Education Article**, v.15, n. 12, p.1619-1626, 1993.

DEARO, A. C. O. Fluidoterapia em grandes animais. Parte II: quantidade e vias de administração. **Revista de Educação Continuada CRMV-SP**, v. 4, n. 2, p. 3-8, 2001.

DENTON, D. **The hunger for salt: An anthropological, physiological and medical analysis**. New York: Springer - International Publisher Science, 650p. 1984.

DiBARTOLA, S. P. Disorders of sodium and water: hypernatremia and hyponatremia. In: **Fluid Therapy in small animal practice**, Philadelphia: Saunders, p. 57-88, 1992.

DiBARTOLA, S. P. Metabolic and Acid-Base Disorders. In: Dibartola, S. P. **Fluid, Electrolyte and acid-base disorders in Small Animal Practice**, 3^a ed.,: Saunders, p. 251-254; 268-278, 2006.

DiBARTOLA, S. P., DE MORAIS, H. A. Disorders of Potassium: hypokalemia and hyperkalemia. In: Dibartola, S. P., **Fluid, electrolyte and acid-base disorders in Small Animal Practice**, 3^a ed., Philadelphia: Saunders, p. 91 –116, 2006.

DOBERTY, C.; VALVERDE, A. **Manual of equine anesthesia and analgesia**, 134p. 2006

DUNN, F. L.; BRENNAN, T. J.; NELSON, A. E.; ROBERTSON, G. L. The role of blood osmolality and volume in regulating vasopressin secretion in the rat. **Journal of Clinical Investigation**, v. 52, p. 3212–3219, 1973.

ECKE, P.; HODGSON, D. R.; ROSE R. J. Induced diarrhea in horses Part 1: Fluid and electrolyte balance. **Veterinary Journal**, v.155, p.149-159, 1998.

ENGELL, D. B.; MALLER, O.; SAWKA, M. N.; FRANCESCONI, R. N.; DROLET, L.; YOUNG, A. J. Thirst and fluid intake following graded hypohydration levels in humans. **Physiology & Behavior**, v. 40, p. 229–236, 1987.

EVERED, M. D.; ROBINSON, M. M. The renin-angiotensin system in drinking and cardiovascular responses to isoprenaline in the rat. **Journal of Physiology**, v. 316, p. 357-367, 1981.

- FAN, L. C. R.; LOPES, S. T. A.; COSTA, P. R. S.; KRAUSE, A.; DUTRA, V.; CARVALHO, C. B. Anion gap no sangue venoso de equinos. **Ciência Rural**, v. 24, p. 101-104, 1994.
- FELDMAN, B. F.; ROSENBERG, D. P. Clinical use of anion and osmol gap in veterinary medicine. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v.178, n. 4, p. 396-398, 1981.
- FERNANDES, W. R.; LARSSON, M. H. M. A. Alterações nas concentrações séricas de glicose, sódio, potássio, uréia, e creatinina em equinos submetidos a provas de enduro de 30 km com velocidade controlada. **Ciência Rural**, v. 30, n.3, p. 393-398, 2000.
- FERREIRA, S. H. Angiotensin converting enzyme: history and relevance. **Seminars in Perinatology**, v. 24, p. 7-10, 2000.
- FETTMAN, M. J. Fluid and electrolyte metabolism. In: Thrall, M.A. et al. **Veterinary hematology and clinical chemistry**, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, cap.22, p. 329-355, 2004.
- FITZSIMONS J. T. Angiotensin, thirst, and sodium appetite. **Physiology Review**, v. 78, p. 583-686, 1998.
- FLAMÍNIO, M. J. B. F. International Veterinary Information Service (IVIS): Electrolyte Balance in horses. In: **Proceeding of the Latin American Veterinary Conference**, Oct. 3-6, 2008 – Lima Peru. Acessado em Maio 2013, disponível em: http://www.ivis.org/proceedings/lavc/2008/flaminio_julia.pdf
- FLAMINO, M. J. B. F.; RUSH, B. R. Fluid and electrolytes balance in endurance horses. **The Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 14, p. 147-157, 1998.
- FRAPE, D. **Equine Nutrition and Feeding**, 3ª ed., Iowa, USA: Blackwell Publishing, 650p. 2004.
- FREESTONE, J. F.; CARLSON, G. P.; HARROLD, D. R.; CHURCH, G. Furosemide and sodium bicarbonate-induced alkalosis in the horse and response to oral KCl or NaCl therapy. **American Journal of Veterinary Research**, v. 50, n. 8, p.1334-1339, 1989.
- FREUND, B. J.; WADE, C. E.; CLAYBAUGH, J. R. Effects of exercise on atrial natriuretic factor: release mechanisms and implications for fluid homeostasis. **Sports Medicine**, v. 6, p. 364-376, 1988.
- GARDNER S. Y.; ATKINS C. E.; SAMS, R. A.; SCHWABENTON, A. B.; PAPICH, M. G. Characterization of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, Enalapril, in horses. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 18, p. 231-237, 2004.
- GENETZKY, R. M.; LOPARCO, F. V.; LEDET, A. E. Clinical pathologic alterations in horses during a water deprivation test. **American Journal of Veterinary Research**, v. 48, p.1007-1011, 1987.
- GEOR, R. J.; MCCUTCHEON, L. J. Thermoregulation and clinical disorders associated with exercise and heat stress. **Compendium of Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 18, p. 436-444, 1996.
- GEOVÚ, L. B.; COSTA, A. P. D.; CARVALHO, C. B.; DETMANN, E.; CARVALHO, C. S. P. Osmolaridade plasmática e osmol gap em equinos desidratados experimentalmente. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 58, n. 5, p. 744-748, 2006.
- GOSSETT, K. A.; BILLIE-CLEGHORN; MARTIN, G. S.; CHURCH, G. E. Correlation between anion gap, blood L-lactate concentration and survival in horses. **Equine Veterinary Journal**, v.19, n.1, p. 29-30, 1987.
- GOSSETT, K. A.; FRENCH, D. D. Effect of age on anion gap in clinically normal Quarter Horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 44, n. 9, p. 1744-1745, 1983.
- GREENLEAF, J. E., Problem: thirst, drinking behavior, and involuntary dehydration. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 24, p. 645-656, 1992.

GUTHRIE, A. J.; LUND, R. J. Sweating: Fluid and ion losses and replacement. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 14, n. 1, p. 45-60, 1998.

GUTHRIE, G. P.; CECIL, S. G.; e KOTCHEN, T. A. Renin, aldosterona and cortisol in the thoroughbred horse. **Journal of Endocrinology**, v. 85, p. 48-53, 2000.

GUTHRIE, G. P.; CECIL, S. G.; KOTCHEN, T. A. Renin, aldosterona and cortisol in the thoroughbred horse. **Journal of Endocrinology**, v. 85, p. 49-53, 1980.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Veterinária**, 11^a ed., Guanabara-Koogan, 1216p. 2006.

HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E.; GILMAN, A. G. **The pharmacological basis of therapeutics**. 10a Ed. New York: Mc Graw-Hill Medical Publishing Division, 2148 p. 2001.

HINCHCLIFF, K. W.; McKEEVER, K. H.; MUIR, W. W. Extrarenal effects of furosemide. In: **Proceedings of Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners**, v. 36, p. 193-197, 1991.

HINTON, M. The biochemical and clinical of exhaustion in the horse. **The Veterinary Annual**, v.18, p.169-172, 1978.

HODGSON, D. R.; MCCUTCHEON, L. J.; BYRD, S. K.; BROWN, W. S.; BAYLY, W. M.; BRENGELMANN, G. L.; GOLLNICK, P. D. Dissipation of metabolic heat in the horse during exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 74, n. 3, p. 1161-1170, 1993.

HOLBROOK, T. C., EADES, S. C. Principles of Drug and Fluid Therapy. In: Kobluk, C. N.; Trevor, R. A.; Geor, R. J. **The Horse: Diseases and Clinical Management**, Philadelphia: Saunders, p. 35 – 41, 1995.

HOLLENBERG, S. M.; AHENS, T. S.; ASTIZ, M. E. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. **Critical Care Medical**, v. 27, p. 639-660, 1999.

HUANG, W.; LEE, S. L.; ARNASON, S. S.; SJOQUIST, M. Dehydration natriuresis in male rats is mediated by oxytocin. **American Journal of Physiology**, v. 270, p. 427-433, 1996.

HUANG, W.; LEE, S. L.; SJOQUIST, M. Natriuretic role of endogenous oxytocin in male rats infused with hypertonic NaCl. **American Journal of Physiology**, v. 268, p. 634-640, 1995.

HUBBARD, R. W.; SANDICK, B. L.; MATTHEW, W. T.; FRANCESCONI, R. N.; SAMPSON, J. B.; DURKOT, M. J.; MALLER, O.; ENGELL, D. Voluntary dehydration and alliesthesia for water. **Journal of Applied Physiology**, v. 57, p. 868-875, 1984.

HYYPÄ, S.; SAASTAMOINEN, M.; PÖSÖ, A. R. Restoration of water and electrolyte balance in horses after repeated exercise in hot and humid conditions. **Equine Veterinary Journal**, v. 22, p.108– 113, 1996.

JACKSON, P. e COCKCROFT, P. **Exame clínico dos animais de fazenda**, 1^a ed., São Paulo: Editora Andrei, 147p. 2004.

JOHNSON, P. J. Electrolyte and acid-base disturbance in the horse. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 11, p. 491-512, 1995.

JOHNSON, P. J. Physiology of body fluids in the horse. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 14, p. 1-22, 1998.

JOSE-CUNILLERAS, E. Abnormalities of body fluids and electrolyte in athletic horses. In: Hinchcliff, K. W., Kaneps, A. J., Geor, R. J. **Equine sports medicine and surgery**, 1^a ed., Saunders Company, Philadelphia, p. 898-917 , 2004.

JOVER, B.; MIMRAN, A. Effect of converting enzyme inhibition by Enalapril on sodium homeostasis in the rat. **British journal of clinical pharmacology**, v. 18 Suppl 2, p. 209S-214S, Jan 1984. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1463485&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

KANEKO, J. R.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. Clinical Biochemistry of Domestic Animal, 5^a ed., **Academic Press**, 932p. 1997.

- KERR, M. G.; SNOW, D. H. Composition of sweat of the horse during prolonged epinephrine (adrenalin) infusion, heat exposure and exercise. **American Journal of Veterinary Research**, v. 44, p.1571-1577, 1983.
- KINGSTON, J. K.; BAYLY, W. Effect of exercise on acid-base status of horses. In: Fluid and Electrolytes in Athletic Horses. **The Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, Philadelphia, v. 14, p. 51-73, 1998.
- KOGIKA, M. M.; MORAES, H. A. Hypokalemia: A Quick Reference. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 38, n. 3, p. 481-484, 2008.
- KOSTIS, J. B. Angiotensin converting enzyme inhibitors. **Pharmacology American Journal**, vol. 6, p. 1580-8, 1998.
- KRONFELD, D. S. Body fluids and exercise: Physiological responses (part I). **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 21, n. 7, p. 312-322, 2001.
- LEVIN, E. R.; GARDNER, D. G.; SAMSON, W. K. Natriuretic peptides. **New England Journal of Medicine**, v. 339, p. 321-8, 1988.
- LEWIS, L. N. **Nutrição Clínica Equina - Alimentação e cuidados**, 1ª ed., São Paulo: Roca, 750p. 2000.
- LINDGER, M.I. Acid-base physiology during exercise and in response to training. In: HINCHCLIFF, K.W. et al. Equine sports medicine and surgery. Saunders: London, 2004. Cap.39, p.872-936.
- LOPES, S. T. A.; BIONDO, A. W.; SANTOS, A. P. **Manual de Patologia Clínica Veterinária**, 3ª Ed., Santa Maria: UFSM Editora Universitária, 107 p. 2007.
- LUCIANI, A.; CIVITELLA, C.; SANTORI, D.; SCONZA, S.; GUGLIELMINI, C. Haemodynamic Effects in Healthy Horses Treated with an ACE-Inhibitor (Ramipril). **Veterinary Research Communications**, v. 31, p. 297–299, 2007.
- LUMBERS, E. R. Angiotensin and aldosterone. **Regulatory Peptides**, v. 80, p. 91–100, 1999.
- LUNA, S. P. L. Interpretação de exames laboratoriais. In: Thomassian, A.; Marcoris, D. G.; Alves, G. E. S.; Silva, L. C. L. C.; Junior, P. V. M.; LUNA, S. P. L. **Diagnóstico em Cólica Equina**. I Fórum de Gastroenterologia Equina, Curitiba, Paraná, p. 38-48, 1994.
- MAGDESIAN, K. G. Monitoring the critically ill equine patient. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 20, n. 1, p. 11-39, 2004.
- MANSMANN, R. A.; CARLSON, G. P.; WUITE, N. A.; MILNE, D. N. Synchronous diaphragmatic flutter in the horses. **Journal of the American Veterinary Medicine Association**, v. 165, p. 265-270, 1974.
- MARLIN, D. J.; SCOTT, C. M.; MILLS, P. C. Effects of administration of water versus an isotonic oral rehydration solution at rest and changes during exercise and recovery. **Veterinary Journal**, v. 155, p. 69-78, 1998.
- MARTINEZ, R. P.; SCAGLIONE, M. C. M.; LUNEBURG, C. F. Cambios sanguíneos y sudorales en equinos sometidos a carreras de resistencia. **Ciencias Veterinarias**, v. 15, p. 19-30, 2000.
- MAUGHAN, R. J.; SHIRREFFS, S. M. Recovery from prolonged exercise: restoration of water and electrolyte balance. **Journal of Sports Science**, v. 15, p. 297–303, 1994.
- MCCANN, S. M.; GUTKOWS, K. A. J.; ANTUNES-RODRIGUES, J. Neuroendocrine control of body fluid homeostasis. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.36, n. 2, p. 165-81, 2003.
- MCCONAGHY, F. F. Effects of two types of training on sweat composition. **Equine Veterinary Journal**, v. 18 p. 285-288, 1995.
- MCCUTCHEON, L. J. Sweating rate and sweat composition during exercise and recovery in ambient heat and humidity. **Equine Veterinary Journal**, v. 20, p. 153, 1995.

MCCUTCHEON, L. J.; GEOR, R. J. Influence of training associated with thermoregulatory adaptations on sweating rate and sweat composition in Thoroughbred horses. **Journal of Sports Science**, v. 14, p. 347, 1996.

MCKEEVER, K. H. Effect of exercise on fluid balance and renal function in horses. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 14, p. 23–44, 1998.

MCKEEVER, K. H.; HINCHCLIFF, K. W.; COOLEY, J. L.; LAMB, D. R.; MUIR, W. W. Arterial-venous difference in atrial natriuretic peptide concentration during exercise in horses. **American Journal Veterinary Research**, v. 53, p. 2174-2177, 1992.

MCKEEVER, K. H.; HINCHCLIFF, K. W.; SCHMALL, L. M.; LAMB, D. R.; MUIR, W. W. Changes in plasma renin activity, aldosterone, and vasopressin during incremental exercise in horses. **American Journal Veterinary Research**, v. 53, p. 1290-1293, 1992.

MCKEEVER, K. H.; HINCHCLIFF, K. W.; SCHMALL, L. M.; LAMB, D. R.; MUIR, W. W. Atrial natriuretic peptide during exercise in horses. In: Persson, S. G. R., Lindholm, A.; Jeffcott, L. B. **Equine Exercise Physiology**, ICEEP Publications, Davis, California. 3^a ed., p. 368-373, 1991.

MCKINLEY, M. J.; JOHNSON, A. K. The physiological regulation of thirst and fluid intake. **News Physiology Sciences**, v. 19, p. 1 – 6, 2004.

MCKINLEY, M. J.; MCALLEN, R. M.; DAVERN, P.; GILES, M. E.; PENSCHOW, J.; SUNN, N.; USCHAKOV, A.; OLDFIELD, B. J. The sensory circumventricular organs of the mammalian brain. **Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology**, v. 171, p. 1-122, 2003.

MECAWI, A. S.; VILHENA-FRANCO, T.; FONSECA, F. V.; REIS, L. C.; ELIAS, L. L. K.; ANTUNES-RODRIGUES, J. The role of angiotensin II on sodium appetite after low-sodium diet. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 25, n.3, p. 281-291, 2013.

MEYER, H.; RADICKE, S.; KIENZLE, E. Investigations on pre ileal digestion of oats, corn and barley starch in relation to grain processing. In: **Proceedings of 13th Equine Nutrition and Physiology Symposium**, Gainesville, Florida, 1993.

MICHAUX, J. M.; GIRAUD, C.; FRANCOIS, B.; DEMONCEAU, T. Intrrirt de la mesure de l'aldosteronemie dans l'exploration de l'equilibre hydro-electrolytique du cheval. **Quoi de neuf en matiere d et recherches sur le cheval?** Paris, France, CEREOPA, p. 122-124, 1987.

MICROMEDEX, T. Furosemide. In: **Martindale: the complete drugs reference**. Colorado, USA. Disponível em: <http://csi.micromedex.com/hcsdata/mt/MTM2331-m.htm#2331-m>. Acessado em: 01/02/2013.

MONREAL, L. **Fluidoterapia en Equinos**. Barcelona: Publicações B Braun Medical. 83p. 1996.

MUIR III, W.; SAMS, R. A.; HUBBELL, J. A. E.; HINCHCLIFF, K. W.; GADAWSKI, J. Effects of enalaprilate on cardiorespiratory, hemodynamic, and hematologic variables in exercising horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 62, n. 7, p. 1008-1013, 2001.

MUIR, W. W.; De MORAIS, H. S. A. Acid-base balance: traditional and modified approaches. In: Williams, Lumb & Jone's, **Veterinary anesthesia**, 3^a ed., Baltimore, p. 558-571, 1996.

MUIR, W. W.; WADE, A.; GROSPITCH, B. Automatic noninvasive sphygmomanometry in horses. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v.182, p.1230-1233, 1983.

MUÑOZ, A.; RIBER, C.; TRIGO, P.; CASTEJÓN, F. M. Clinical Applications of the Renin-Angiotensin-Aldosterone-Vasopressin Axis in the Horse and Future Directions for Research. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 30, n. 11, p. 607 – 616, 2010.

MUTLU, G. M.; FACTOR, P. Role of vasopressin in the management of septic shock. **Intensive Care Medicine**, v. 30, p. 1276–1291, 2004.

- NAPPERT, G.; JOHNSON, P. Determination of the acid-base status in 50 horses admitted with colic between December 1998 and May 1999. **Canadian Veterinary Journal**, v. 42, p. 703-707, 2001.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL - NRC. 1989. Requeriments of domestic animals. **Nutrient requeriments of horses**, 5^a ed., Washington: National Academy of Sciences, 100p. 1989.
- NYMAN, S.; JANSSON, A.; DAHLBORN, K.; LINDHOLM, A. Strategies for voluntary rehydration in horses during endurance exercise. **Equine Veterinary Journal**, Suppl. 22, p. 99-106, 1996.
- PARRY, B. W.; McCARTHY, M. A.; ANDERSON, G. A.; GAY, C. C. Correct occlusive bladder width for indirect blood pressure measurement in horses. *American Journal of Veterinary Research*, v. 43; p. 50-54, 1982.
- PASCOE, J. R. Exercise-induced pulmonary hemorrhage. **Equine Veterinary Science**, v. 9, n. 4, p. 197-199, 1989.
- RADOSTITS, O. T.; GAY, C. C.; BLOOD, D. C.; HINCHCLIFF, K. W. **Clínica Veterinária**, 9^a ed., Guanabara-Koogan, 1666 p. 2002.
- REED, S. M; BAYLY, W. M. **Medicina Interna Equina**, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1389p. 2000.
- REEVES, M. J.; CURTIS, C. R.; SALMAN, M. D.; HILBERT, B. J. Prognosis in Equine Colic Patients Using Multivariable Analysis. **Canadian Veterinary Journal**, v. 53, p. 87-94, 1989.
- REIS, L. C. Role of the serotonergic system in the sodium appetite. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 79, n. 2, p. 261-83, 2007
- RIBEIRO-FILHO, J. D.; ALVES, G. E. S.; DANTAS, W. M. F. Tratamentos da compactação experimental do cólon maior de equinos com hidratação enteral, intravenosa e sene (*Cassia augustifolia* Vahl). **Revista Ceres**, v.59, n.1, p. 32-38, 2012.
- RIEBOLD, T. W.; EVANS, A. T. Blood pressure measurements in the anesthetized horses – comparison of four methods. **Veterinary Surgery**, v. 14, p. 332-337, 1985.
- ROBERTSON, G. L.; SHELTON, R. L.; ATHAR, S. The osmoregulation of vasopressin. **Kidney International**, v. 10, p. 25–37, 1976.
- ROBINSON, E. N. Homeostase ácido base. In: Cunningham, J. G. **Tratado de Fisiologia Veterinária**, 2^a ed., Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, cap.51, p. 497-505, 1999.
- ROSE, R. J. A physiological approach to fluid and electrolyte therapy in the horse. **Equine Veterinary Journal**, v. 13, n. 1, p. 7-14, 1981.
- ROSE, R. J.; GIBSON, K. T.; SUANN, C. J. An evaluation of an oral glucose-lycineelectrolyte solution for the treatment of experimentally induced dehydration in the horse. **Veterinary Record**, v. 119, p. 522-525, 1986.
- ROSE, R. J.; HODGSON, D. R. Haematological and biochemistry. In: Hodgson, D. R.; Rose, R. J. **The Athletic Horse**, Philadelphia: Saunders, 63 p. 1994.
- ROSENZWEIG, A.; SEIDMAN, C. E. Atrial natriuretic factor and related peptide hormones. **Annual Review of Biochemistry**, v. 60, p. 229-255, 1991.
- ROWLAND, N. E.; FREGLY, M. J. Comparison of the effects of the dipeptidyl peptidase inhibitors captopril, ramipril and enalapril on water intake and sodium appetite of Sprague-Dawley rats. **Behavioral neuroscience**, v. 102, n. 6, p. 953-60, dez. 1988. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2850816>>.
- RUSKOAHO, H.; LESKINEN, H.; MAGGA, J.; TASKINEN, P.; MÄNTYMAA, P.; VUOLTEENAHO, O.; LEPPÄLUOTO, J. Mechanisms of mechanical load-induced atrial natriuretic peptide secretion: role of endothelin, nitric oxide, and angiotensin II. **Journal of Molecular Medicine**, v. 75, p. 876-885, 1997.

SAAVEDRA, J. M. Brain Angiotensin II: New Developments, Unanswered Questions and Therapeutic Opportunities. **Cellular and Molecular Neurobiology**, v. 25, p. 485– 512, 2005.

SAKAI, R. R., EPSTEIN, A. N. Dependence of adrenalectomy-induced sodium appetite on the action of angiotensin II in the brain of the rat. **Behavioral Neuroscience**, v.104, p. 167-76, 1990b.

SAKAI, R. R.; CHOW, S. Y.; EPSTEIN, A. N. Peripheral angiotensin II is not the cause of sodium appetite in the rat. **Appetite**, v.15, p.161-70, 1990a.

SCHOTT II, H. C.; DU STERDIECK, K. F.; AXIAK, S. M.; WOODY, K. A.; EBERHART, S. W. Oral Electrolytes Stimulate Water Drinking by Dehydrated Horses. **AAEP Proceedings**, v. 45, 1999.

SCHOTT II, H. C.; HINCHCLIFF, K. W. Fluids, electrolytes, and bicarbonate. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 9, p. 577-604, 1993.

SCHOTT II, H. C.; HINCHCLIFF, K. W. Fluids, electrolytes and bicarbonate. **The Veterinary Clinics of North American: Equine Practice**, v. 9, n. 3, p 577-604, 1993.

SCHOTT II, H. C.; HINCHCLIFF, K. W. Treatments affecting fluid and electrolyte status during exercise. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 14, n. 1, p. 175-204, 1998.

SCHOTT II, H. C.; MCGLADE, K. S.; MOLANDER, H. A.; LEROUX, A. J.; HINES, M. T. Body weight, fluid, electrolyte, and hormonal changes in horses competing in 50- and 100-mile endurance rides. **American Journal of Veterinary Research**, v. 58, p. 303 – 309, 1997.

SCHRIER, R. W. ABRAHAM, W. T. Hormones and hemodynamics in heart failure. **The New England Journal of Medicine**, p. 577-585, 1999.

SCHULKIN, J. **Sodium hunger: The search for a salty taste**. 1^a ed., Cambridge: University Press, New York, USA, 89p.1991.

SEAHORN, S. T.; CORNICK-SEAHORN, J. Fluid Therapy. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v.10, n. 3, p. 517-525, 1994.

SHIRREFFS, S. M.; TAYLOR, A. J.; LEIPER, J. B.; MAUGHAN, R. J. Postexercise rehydration in man: effects of volume consumed and drink sodium content. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 28, p.1260–1271, 1996.

SISSON, D. D. Neuroendocrine evaluation of cardiac disease. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 34, p.1105–1126, 2004.

SLEEPER, M. M.; MCDONNELL, S. M.; ELY, J. J.; REEF, V. B. Chronic oral therapy with Enalapril in normal ponies. **Journal of Veterinary Cardiology**, v.10, p. 111–115, 2008.

SMITH, C. A.; WAGNER P. C. Electrolyte imbalances and metabolic disturbances in endurance horses. **Conip Conriere Educacion prucfVeterinary**, v. 7, p.575-585, 1985.

SNOW, D. H. Alterations in blood, sweat, urine and muscle composition during prolonged exercise in the horse. **Veterinary Record**, v.110, p.377-384, 1982.

SOSA LEÓN, L. A. Treatment of exercise-induced dehydration. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 14, n. 1, p. 159-174, 1998.

SPIER, S. J., SNYDER J. R. Physical and Laboratory Evaluation of the Horse with Colic. In: Robinson, N. E. **Current Therapy in Equine Medicine**, Philadelphia: Saunders, p. 190 – 195, 1992.

SPIER, S. J.; SNYDER, J. R.; MURRAY, M. J. Terapia por líquidos e eletrólitos para os distúrbios gastrintestinais. In: Smith, B. P. **Tratado de Medicina Interna de Grandes Animais**, São Paulo: Manole, p. 712-719, 1993.

SPINOSA, H. S. **Farmacologia aplicada a Medicina Veterinária**, São Paulo: Guanabara Koogan, 3^a ed., 520p. 2002.

STAMPFI, H. R.; CARLSON, G. P. How to use the Routine Serum Biochemical Profile to Understand and Interpret Acid-Base Disorders in the Horse. In: **Proceedings of the 47th AAEP annual convention**, San Diego, California, USA, p. 257 – 261, 2001.

- STEWART, R.H. Considerations in Fluid and Electrolyte Therapy. In: Reed S. M, Bayly, W. M., **Equine Internal Medicine**, 2^a ed., W.B. Saunders Company, p. 192-198, 1998.
- STOCKHAM, S. L. Interpretation of equine serum biochemical profile results. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 11, n. 3, p. 391-412, 1995.
- TAYLOR, F. G. R.; HILLYER, M. H. Fluid, electrolyte and acid-base balance. In: Taylor, F. G. R.; Hillyer, M .H. **Diagnostic techniques in Equine Medicine**, 1^a ed., Saunders, Philadelphia, p. 191-199, 1997.
- THOMASSIAN, A. **Enfermidades dos Cavalos**, 4^a ed., Editora Varela, São Paulo, p. 222-225, 2005.
- THRASHER, T. N.; BROWN, C. J.; KEIL, L. C.; RAMSAY, D. J. Thirst and vasopressin release in the dog: an osmoreceptor or sodium receptor mechanism? **American Journal of Physiology**, v. 238, p. 333–339, 1980.
- THUNHORST, R. L.; LEWIS, S. J.; JONHSON, A. K. Effects of sinoaortic barorreceptor denervation on depletion-induced salt appetite. **American Journal of Physiology**. v. 267, p. 1043-1049, 1994.
- TOPLIFF, D. R. Electrolytes, Cations, and Anions in the Performance horse. In: **Proceedings of the 3rd European Equine Nutrition & Health Congress**, p.17-18 Merelbeke, Belgium, 2006.
- VAALA, W. E.; HOUSE, J. K. Cuidados de suporte para o neonato anormal. In: Smith, B. P. **Medicina Interna de Grandes Animais**, 3^a ed., Barueri: Manole, p. 294-302, 2006.
- VERBALIS, J. G., MANGIONE, M. P.; STRICKER, E. M. Oxytocin produces natriuresis in rats at physiological plasma concentrations. **Endocrinology**, v. 128, p. 1317–1322, 1991.
- WADE, C. E.; FREUND, B. J. Hormonal control of blood volume during and following exercise. In: Gisolfi, C. V.; Lamb, D. R. **Perspectives in Exercise Science and Sports Medicine Fluid Homeostasis During Exercise**. Benchmark Press, Indiana, v. 3, p. 207-245, 1990.
- WEISINGER, R. S.; BLAIR-WEST, J. R.; CHEN, N.; BURNS, P.; WEISINGER, H. S. Neurobiology of Sodium Appetite. In: Stricker, E. e Woods, S. **Neurobiology of food and fluid intake: Handbook of Behavioral Neurobiology**, Kluwer Academic Plenum Publishers, New York, USA, 2^a ed., v. 14, p. 545– 585, 2004.
- WELLMAN, W. L.; DIBARTOLA, S. P.; KOHN, C. W. Applied Physiology of Body Fluids in dogs and cats. In: Dibartola, S. P. **Fluid, Electrolyte and acid-base disorders in Small Animal Practice**, 3^a ed., p. 3-26, 2006.
- WEST, J. B.; MATHIEW-COSTELLO, O.; JONES, J. H. Stress failure of pulmonary capillaries in racehorses with exercise-induced pulmonary hemorrhage. **Journal of Applied Physiology**, v.75, p. 1097–1109, 1993.

ANEXO I

Outras observações Clínicas:

Durante as 72 horas do período de jejum, alguns animais apresentaram um comportamento de alotriofagia, com mastigação do cabresto (Figura 12), roendo a porta de baia (Figura 11) e ingerindo suas próprias fezes (Figura13).



Figura 10 - Presença de pedaços de tinta verde da porta da baia nos dentes do equino.

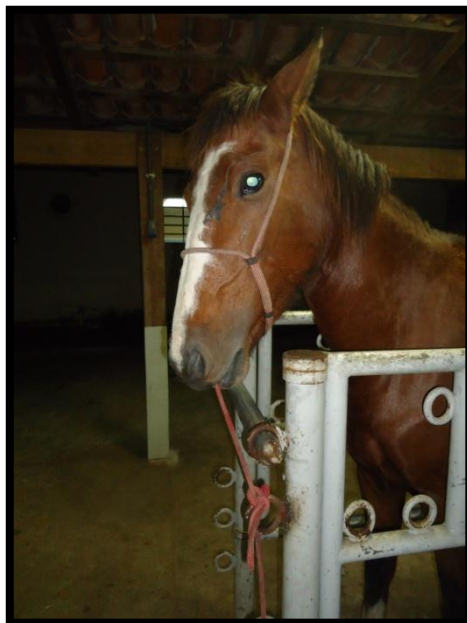


Figura 11 - animal mastigando cabresto durante o exame físico.



Figura 12 - Presença de fezes próximo à gengiva do equino.