

Aplicabilidade da extrapolação alométrica em protocolos terapêuticos para animais selvagens

Allometric scaling for therapeutic protocols in wildlife medicine

Gabrielle Coelho Freitas^I Adriano Bonfim Carregaro^{II}

- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA -

RESUMO

Na Medicina Veterinária, a extrapolação empírica dos protocolos indicados para animais domésticos é uma prática rotineira, podendo levar a falhas por desconsiderar as particularidades de cada espécie. Nesse sentido, torna-se vantajosa a utilização de escalas que possibilitem utilizar doses já estabelecidas em animais domésticos para que sejam utilizadas de parâmetro para os animais selvagens. Uma dessas é a escala alométrica, a qual possui a vantagem de considerar a taxa metabólica de cada espécie, possibilitando a comparação mais fidedigna entre animais de diferentes massas e grupos taxonômicos. Os cálculos alométricos podem ser empregados para definir doses e frequências de administração de medicamentos para qualquer animal, tendo-se apenas um animal-referência que já apresente definidos a dose e a frequência de administração do medicamento desejado. Escalas alométricas baseadas na taxa metabólica tornam-se uma boa opção para aplicação nesses cálculos, proporcionando maior segurança e eficiência em protocolos terapêuticos de animais com doses ainda desconhecidas.

Palavras-chave: *metabolismo, anestesia, animais selvagens.*

ABSTRACT

In Veterinary Medicine, the empirical extrapolation of protocols indicated for domestic animals is a common practice, which can lead to a failure by ignoring the particularities of each species. The use of scales that allows the use of known doses in domestic animals to calculate the doses for wild species becomes useful. Allometric scales considers the metabolic rate of each species, providing a better comparison between animals of different masses and taxonomic groups.

Allometry can be used to define doses and intervals of drugs administration to any animal, knowing only one animal (reference) that already presents the dose and frequency of the desired drug. Allometric scales based on metabolic rate becomes a good option in the use of these calculations, which may provide safety and efficiency in therapeutical procedures of animals whose doses are unknown.

Key words: *metabolism, anesthesia, wild animals.*

INTRODUÇÃO

Os animais selvagens apresentam grande variação de massa corporal e taxa metabólica, características desafiadoras em termos de terapêutica medicamentosa. Por vezes é necessário medicar esses animais com fármacos disponíveis para uso em espécies domésticas ou mesmo para o homem, sem dispor de estudos farmacológicos prévios (SHARMA & McNEIL, 2009). Em Medicina Veterinária, a extrapolação empírica dos protocolos indicados para animais domésticos é uma prática rotineira, mas pode levar a falhas por desconsiderar as particularidades de cada espécie, elevando-se a possibilidade de ocorrência de subdose ou dose excessiva (PACHALY, 2006). Se a dose do fármaco escolhido não é conhecida em uma espécie em particular, pode-se estimá-la baseando-se em informações obtidas de outras espécies. Essa

^IPrograma de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brasil.

^{II}Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos (FZEA), Universidade de São Paulo (USP), Av. Duque de Caxias Norte, 225, 13635-900, Pirassununga, SP, Brasil. E-mail: carregaro@usp.br. Autor para correspondência.

extrapolação de doses deve produzir adequada exposição ao fármaco para assegurar a eficácia e segurança do mesmo, sempre considerando-se as diferenças entre as espécies, como tamanho, taxa metabólica, farmacocinética e farmacodinâmica (SHARMA & McNEIL, 2009).

No método de extrapolação linear, usa-se uma única dose que já foi estabelecida em uma espécie para aplicação em outras espécies diferentes. Dessa maneira, a quantidade total do fármaco aumenta de maneira linear à elevação do peso corporal do animal. A vantagem desse sistema é a simplicidade do cálculo e a padronização de uma única dose para diferentes espécies. Entretanto, a principal desvantagem é que esse método desconsidera a relevância clínica das diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas entre as espécies (HUNTER & ISAZA, 2008). Tipicamente, esse método é efetivo somente com o uso de fármacos com elevada margem de segurança e amplo intervalo terapêutico. Como o número de substâncias que se enquadram nessa definição é limitado, a maioria dos fármacos requer outros métodos de extrapolação de doses (HUNTER & ISAZA, 2008).

Escalas alométricas interespecies são baseadas na hipótese de que existem similaridades anatômicas, fisiológicas e bioquímicas entre alguns animais, as quais podem ser descritas por modelos matemáticos. Está bem estabelecido que muitos processos fisiológicos e tamanho de órgãos exibem intensa relação com o peso corporal das espécies, e essa relação é a base científica das escalas alométricas (MAHMOOD, 2007).

A extrapolação alométrica com o uso de parâmetros farmacocinéticos e o peso de espécies conhecidas pode ser usada para estimar o parâmetro farmacocinético desejado em outra espécie, no caso, desconhecida (CALDER, 1981; DARVEAU et al., 2002; LINDSTEDT & SCHAEFFER, 2002). Dessa forma, os parâmetros farmacocinéticos, e não somente as doses, escalam alometricamente e servem como base para o cálculo de doses em uma espécie desconhecida (HUNTER & ISAZA, 2008). Na descoberta e desenvolvimento de agentes farmacológicos humanos, a escala alométrica tem se tornado o método de escolha para extrapolação interespecies, especialmente para a seleção da primeira dose nesses estudos (BOXENBAUM & DiLEA, 1995; SHARMA & McNEIL, 2009).

A presente revisão bibliográfica objetiva o conhecimento da técnica de extrapolação alométrica para cálculos de diferentes protocolos terapêuticos, enfatizando-se os destinados à anestesia e contenção farmacológica, os quais podem ter aplicabilidade nas espécies de animais selvagens, cujas doses ainda não

foram estabelecidas conforme estudos farmacológicos. Extrapolação alométrica

Diversas características fundamentais dos animais, como forma do corpo, dispêndio energético para manutenção fisiológica, hábitos alimentares, meios de reprodução e de locomoção variam de acordo com o tamanho e massa corporal. Assim, tamanho e massa corporal compõem o atributo mais importante de um organismo, influenciando diretamente uma série de processos vitais. As relações entre as características citadas e a massa corporal variam em proporção quantitativa, ocorrendo mudanças nos parâmetros de determinado caráter orgânico em função de mudanças na massa do animal. Essas relações dependentes da massa corporal são denominadas alométricas (alo = diferente, metria = medida) e descritas como função exponencial da massa corporal, pois a conexão entre um caráter orgânico e o tamanho corporal não é linear (SCHIMIDT-NIELSEN, 1984).

O método de extrapolação alométrica interespecífica compara matematicamente animais de massas diferentes, colocando-os dentro do mesmo padrão numérico. A comparação alométrica permite que sejam calculadas doses e frequências de administração de medicamentos para indivíduos diferentes daqueles para os quais já se realizaram estudos farmacocinéticos, com base em suas necessidades energéticas. Uma vez que absorção, distribuição e excreção de todos os fármacos ocorrem em função da taxa metabólica basal (TMB), uma dose em mg kcal^{-1} poderá ser usada para todos os tamanhos de animais de todas as espécies que absorvam, distribuam e biotransformem o medicamento da mesma maneira (SEDGWICK & POKRAS, 1988).

A TMB, também denominada custo energético mínimo, é o valor mensurado quando um animal encontra-se quieto, inativo, não digerindo qualquer alimento, sem sofrer qualquer tipo de estresse e mantido sob temperatura ambiental ótima para a espécie (KLEIBER, 1932). O conhecimento atualmente disponível sobre metabolismo de vertebrados está baseado principalmente nos trabalhos realizados por Kleiber, nas décadas de 1930 e 1940, o qual determinou o cálculo da TMB como sendo a multiplicação de uma constante teórica de proporcionalidade (k) e a massa corporal (m) em quilogramas, elevada a 0,74 ($\text{TMB} = k \times m^{0,74}$). Após alguns anos, esse expoente foi recalculado em 0,734 (BRODY, 1945). O valor exponencial atual de 0,75 é o mais aceito pela facilidade de uso e a diferença entre os valores ser insignificante (SCHIMIDT-NIELSEN, 1984).

O valor da constante k é baseado na temperatura corporal média de grandes grupos

taxonômicos, que equivale às quilocalorias (kcal) utilizadas em um período de 24 horas por um espécime hipotético de 1kg, em condições de metabolismo basal (KLEIBER, 1932). Todas as espécies são classificadas em um dos cinco grupos, denominados grupos de energia de Hainsworth: aves passeriformes ($k=129, 42^{\circ}\text{C}$), aves não passeriformes ($k=78, 40^{\circ}\text{C}$), mamíferos placentários ($k=70, 37^{\circ}\text{C}$), mamíferos marsupiais ($k=49, 36^{\circ}\text{C}$) ou répteis ($k=10, 37^{\circ}\text{C}$). Esses grupos são usados para determinar o valor predeterminado da constante k para o cálculo da taxa metabólica da espécie selecionada (SEDGWICK, 1993; JACOBSON, 1996; SEDGWICK & BORKOWSKI, 1996; MORRIS, 1999; MORTENSON, 2001).

Conforme SEDGWICK (1991), a taxa metabólica específica (TME) é a menor taxa metabólica por unidade de massa, cujo valor é obtido pela divisão da TMB pelo peso do animal; derivando-se matematicamente, obtém-se a fórmula usual ($TME=k \times m^{-0,25}$). A TME é o índice mais importante do ritmo de vida de um animal e fornece um índice de frequência de todos os processos fisiológicos envolvidos na absorção, distribuição, biotransformação e excreção de fármacos entre as diferentes espécies (MAHMOOD, 2007). A TME diminui na proporção em que o peso do animal aumenta (SHARMA & MCNEILL, 2009). Como exemplo, pode-se comparar a TME de 1g de tecido de uma baleia azul, o qual é 1000 vezes menor do que 1g de tecido de um musaranho (KIRKWOOD, 1983).

O método de extrapolação alométrica emprega um sistema energético (tridimensional ou volumétrico), que permite calcular e expressar doses, como quantidade por energia consumida pelo animal em situação de metabolismo basal (mg kcal^{-1}). Portanto, esse método é mais preciso, seguro e eficiente que o sistema linear (mg kg^{-1}) e o sistema quadrático (mg m^{-2}) (PACHALY, 2006). Quando a dose de um determinado fármaco é extrapolada alometricamente entre dois animais, morfológica e metabolicamente idênticos, sendo um pequeno e outro grande, verifica-se que o animal maior recebe uma menor dose comparando-se com outro animal menor, para atingir a mesma ação farmacológica.

De maneira ideal, mas nem sempre possível, as espécies selecionadas devem ter em comum as principais funções fisiológicas, ser intimamente relacionadas e diferir apenas no tamanho (HUNTER & ISAZA, 2008). A maioria dos animais de grande porte (bovinos, equinos e elefantes) são herbívoros. Entretanto, as espécies de animais de pequeno porte são onívoras (ratos, camundongos, macacos e humanos) ou carnívoras (cães e gatos), e essas diferenças dietéticas influenciam o metabolismo dos fármacos e a eliminação renal (MARTINEZ, 2005).

Cálculos alométricos

Os cálculos alométricos podem ser empregados para definir doses e frequências de administração de medicamentos para qualquer animal. Para qualquer paciente, que é denominado de animal-alvo, é necessário que se defina um animal-referência, que deve ter massa conhecida e para o qual já existam dados científicos confiáveis sobre a substância a ser administrada, em termos de dose e frequência de administração.

O cálculo das doses pode ser feito de duas maneiras, devendo-se optar pelo uso da TMB ou da TME das espécies escolhidas (Tabela 1). Para a realização do cálculo baseado na TMB, calcula-se a TMB para o animal-referência e para o animal-alvo ($TMB=k \times m^{0,75}$), em que k é a constante e m é a massa corporal em kg. Após, divide-se a dose total indicada para o animal-referência, em mg, por sua TMB e multiplica-se esse resultado pela TMB do animal-alvo. O resultado obtido é a dose total em mg, para o animal-alvo (SEDGWICK, 1991).

Já para o cálculo baseado na TME, calcula-se a TME para o animal-referência e para o animal-alvo ($TME=k \times m^{-0,25}$). Após, divide-se a dose indicada para o animal-referência, em mg kg^{-1} , por sua TME e multiplica-se esse resultado pela TME do animal-alvo. O resultado final obtido é a dose em mg kg^{-1} , para o animal-alvo (CARREGARO et al., 2009a).

Para o cálculo alométrico do intervalo de administração de medicamentos, deve-se ter conhecimento do intervalo de administração no animal-referência. Calcula-se a TME do animal-referência e do animal-alvo. Posteriormente, multiplica-se a TME do animal-referência pelo seu intervalo de administração (em horas) e divide-se o resultado obtido pela TME do animal-alvo. O resultado final é o intervalo de administração do fármaco, em horas, para o animal-alvo (PACHALY, 2006).

As escalas podem utilizar valores de processos fisiológicos conhecidos ou características anatômicas de duas espécies para estimar a dose em espécies cujos dados farmacocinéticos sejam limitados (SEDGWICK, 1993; JACOBSON, 1996; SEDGWICK & BORKOWSKI, 1996; MORRIS, 1999; MORTENSON, 2001). Acredita-se que como a maioria dos processos fisiológicos seguem equações alométricas relativas ao peso corporal, os parâmetros fisiológicos também sigam relações alométricas similares (HUNTER & ISAZA, 2008). Os cálculos alométricos também permitem determinar alguns dados fisiológicos fundamentais, para animais de qualquer tamanho, como frequência cardíaca em repouso, volume sanguíneo, débito cardíaco, frequência respiratória, consumo de oxigênio, volume do espaço morto anatômico e tamanho de órgãos, entre outros (SEDGWICK, 1991) (Tabela 2).

Tabela 1 - Exemplo de cálculo para a extrapolação alométrica da dose da cetamina em um leão (*Panthera leo*, peso de 150kg), tomando-se como animal-referência o gato doméstico (*Felis catus domesticus*, peso de 4kg, dose de cetamina proposta = 15mg kg⁻¹).

Cálculo baseado na TMB	Cálculo baseado na TME
TMB do animal-referência (TMB _{ref}) TMB _{ref} = k x m ^{0,75} = 70 x 4 ^{0,75} = 198	TME do animal-referência (TME _{ref}) TME _{ref} = k x m ^{-0,25} = 70 x 4 ^{-0,25} = 49,5
TMB do animal-alvo (TMB _{alvo}) TMB _{alvo} = k x m ^{0,75} = 70 x 150 ^{0,75} = 3000,3	TME do animal-alvo (TME _{alvo}) TME _{alvo} = k x m ^{-0,25} = 70 x 150 ^{-0,25} = 20
Dose total animal-referência (mg) / TMB _{ref} 60 / 198 = 0,303	Dose animal referência (mg kg ⁻¹) / TME _{alvo} 15 / 49,5 = 0,303
TMB _{ref} x TMB _{alvo} 0,303 x 3000,3 = 909,1	TME _{ref} x TME _{alvo} 0,303 x 20 = 6,06
Dose 909mg de cetamina	Dose 6,06mg kg ⁻¹ de cetamina

TMB = taxa metabólica basal

TME = taxa metabólica específica

k = constante dos grandes grupos taxonômicos (mamíferos placentários = 70)

m = massa corporal

A determinação de parâmetros farmacocinéticos entre animais é mais complicada que a de humanos devido à grande variedade de espécies com diferenças anatômicas e fisiológicas. Os fármacos, em sua maioria, são produzidos para animais domésticos e sua utilização em animais selvagens pode representar um problema, pois existem poucos estudos e trabalhos direcionados às espécies selvagens. Dessa forma, a farmacocinética dos principais medicamentos nas espécies selvagens ainda é pouco conhecida e exige do profissional grande capacidade de diferenciação anatômica e fisiológica desses animais (MAHMOOD, 2007). Um dos principais fatores na extrapolação de doses entre espécies é a biotransformação de fármacos. Espécies diferentes têm suas características únicas e diferem na habilidade de metabolização. Algumas diferenças são marcantes, a saber: gatos têm deficiência de glicuronidação, enquanto humanos tem esse processo eficiente; cães têm deficiência de acetilação ao passo que ratos apresentam esse processo altamente eficiente; e humanos são intermediários entre os dois (VAN MIERT, 1989; RIVIERE et al., 1997).

Na escolha de uma espécie-referência para a extrapolação de doses em outros animais, deve-se primeiramente comparar os mecanismos de biotransformação e excreção de determinado fármaco na espécie em particular antes da aplicação da alometria. A extrapolação de dados em animais para pressupor

parâmetros farmacocinéticos em humanos está se tornando uma importante ferramenta durante o desenvolvimento de fármacos e é útil na extrapolação de doses de animais para humanos e na aceleração do processo de testes e aprovação de novos fármacos (MAHMOOD, 2007).

Aplicabilidade na prática da anestesiologia veterinária
Escalas para obtenção de doses de fármacos, quando aplicadas adequadamente, são de particular interesse para uso em animais selvagens por fornecerem protocolos terapêuticos ainda não estudados nessas espécies (HUNTER & ISAZA, 2008). Ademais, escalas alométricas apresentam grande potencial no planejamento de protocolos anestésicos e disponibilizam índices específicos que podem auxiliar na monitoração da resposta do paciente à anestesia (SEDGWICK, 1991).

A literatura atual ainda é carente no assunto e disponibiliza poucos estudos que utilizam com eficácia os métodos de extrapolação alométrica para o cálculo de protocolos anestésicos em animais selvagens. Em gatos-do-mato-pequenos (*Leopardus tigrinus*), a contenção farmacológica da associação tiletamina/zolazepam/xilazina, calculada por extrapolação alométrica interespecífica, foi adequada para o procedimento de colheita de sêmen (JUVENAL et al., 2008). Em tamanduás bandeira (*Myrmecophaga tridactyla*), o uso dos cálculos alométricos foi eficiente e seguro para anestesia e cuidados pós-operatórios.

Tabela 2 - Fórmulas para o cálculo de alguns parâmetros fisiológicos dos diferentes grupos taxonômicos (SEDGWICK, 1991).

Parâmetro	Fórmula
Peso do coração (g)	Mamíferos: $5,8 \times m^{0,99}$
	Aves: $8,2 \times m^{0,91}$
Volume corrente (mL)	Mamíferos: $6,2 \times m^{1,01}$
	Aves: $13,2 \times m^{1,08}$
Volume sanguíneo (mL)	Mamíferos: $65,6 \times m^{1,02}$
	Mamíferos: $241 \times m^{-0,25}$
Frequência cardíaca	Aves: $155,8 \times m^{-0,23}$
	Répteis: $33,4 \times m^{-0,25}$
	Mamíferos marsupiais: $106 \times m^{-0,27}$
Frequência respiratória	Mamíferos: $53,5 \times m^{-0,26}$
	Aves: $17,2 \times m^{-0,31}$
Débito cardíaco (mL/min)	Mamíferos: $187 \times m^{0,81}$
	Mamíferos placentários: $10 \times m^{0,75}$
Consumo de oxigênio	Mamíferos marsupiais: $7 \times m^{0,75}$
	Aves passeriformes: $18 \times m^{0,75}$
	Aves não passeriformes: $11 \times m^{0,75}$

m = massa corporal

Os animais não apresentaram alterações fisiológicas significativas durante o período trans-operatório, obtiveram boa recuperação anestésica e ausência de sinais de dor no período pós-operatório (CARREGARO et al., 2009a). Um estudo em bugios-ruivos (*Alouatta guariba clamitans*) comparando doses de cetamina S(+) e midazolam obtidas por “extrapolação linear” e alométrica, demonstrou que as doses obtidas pelo método linear não produziram sedação adequada. Já as calculadas por extrapolação alométrica produziram maior grau de miorelaxamento e sedação, sendo esse o método mais adequado para cálculo de doses nessa espécie (CHAGAS et al., 2010). Há, ainda, relatos de êxito desse método em aves passeriformes (PACHALY et al., 2010) e roedores (PACHALY & WERNER, 1998; PACHALY et al., 2009a; PACHALY et al., 2009b).

A extrapolação alométrica para o cálculo de doses de protocolos de contenção química é constantemente empregada na prática clínica dos autores, sendo utilizado com sucesso em aves, felídeos, primatas e cervídeos (CARREGARO, 2012 - informação verbal). O sucesso desse método levou à padronização de doses em tamanduás bandeira (CARREGARO et al.,

2009a), sendo as doses e intervalos de administração calculadas pelo método eficiente para a anestesia e administração de fármacos pós-operatórios (opioide, antiinflamatório não esteroide e antibiótico) nos animais que necessitaram de osteossíntese, gastrostomia ou curetagem e limpeza de ferimento. Salienta-se assim que a extrapolação alométrica possibilita condutas terapêuticas que na maioria das vezes são negligenciadas em espécies de animais selvagens, como antibioticoterapia e analgesia pós-operatória.

Inconsistências da alometria

Apesar do uso em algumas espécies de animais selvagens, os métodos de extrapolação alométrica ainda não foram bem validados e alguns artigos farmacocinéticos ilustram falhas específicas (JACOBSON, 1996; MARTÍN-JIMÉNES & RIVIERE, 2001; HUNTER et al., 2008) ou o contraíndicam para agentes com ampla biotransformação hepática (JACOBSON, 1996; MAHMOOD et al., 2006; MARTINEZ et al., 2006). Dentre um grupo de 44 fármacos, somente 11 demonstraram ser bons candidatos para extrapolação interespecies de parâmetros farmacocinéticos (meia-vida) em espécies de relevância em Medicina Veterinária, a saber: tetraciclina, oxitetraciclina, clortetraciclina, eritromicina, cefapirina, ampicilina, gentamicina, apramicina, cabenicilina, diazepam e prednisolona. Os fármacos que apresentam a depuração dependente do fluxo sanguíneo e com biotransformação hepática limitada parecem ser os melhores candidatos para aplicação em escalas alométricas (RIVIERE et al., 1997).

O uso de parâmetros fisiológicos renais em escalas alométricas é bem documentado em mamíferos. Volume glomerular, número glomerular, fluxo plasmático renal e taxa de filtração glomerular podem ser escalonados de camundongos a baleias (EDWARDS, 1975; HOLT & RHODE, 1976; SINGER, 2001). Além disso, a função renal é determinada pelo fluxo sanguíneo, que é dependente do débito cardíaco e escalonada alometricamente em 0,75; os fármacos que são excretados por processos renais também são escalonados nessa proporção (RIVIERE, 1999; GULLAND et al., 2000). Entretanto, quando os fármacos sofrem reabsorção tubular significativa, a depuração renal não é dependente do fluxo sanguíneo e as escalas alométricas não são aplicáveis (RIVIERE, 1999).

Ademais, há ampla discussão sobre a relação entre a massa corporal e a TMB proposta por Kleiber (LINDSTEDT & SCHAEFFER, 2002; AGUTTER & WHEATLEY, 2004; KAITANIEMI, 2004). Sabe-se que, mesmo entre os mamíferos, principalmente os marinhos, existem algumas exceções a respeito do valor

do expoente 0,75, como ocorre com baleias e focas, que apresentam valores bem acima do esperado por Kleiber (BARTELS, 1982). Entretanto, as teorias de Kleiber foram estendidas aos mamíferos placentários, marsupiais, aves e répteis. Geralmente as aves apresentam os valores mais elevados da constante k e os répteis apresentam os menores valores, mas a relação de 0,75 permanece verdadeira (HEMMINGSSEN, 1950; SCHIMIDT-NIELSEN, 1984; McKENZIE, 1999; DREYER, 2001). A lei de Kleiber deve ser considerada como uma aproximação geral, enfatizando-se as diferenças entre as espécies, que podem ser atribuídas às diferenças de alimentação, habitat, adaptação fisiológica (McNAB, 1988), regulação de temperatura e atividade (ELGAR & HARVEY, 1987).

Por serem animais ectotérmicos, os répteis apresentam variação de metabolismo conforme a temperatura corporal (CLARKE & FRASER, 2004), e os efeitos da variação de temperatura sobre o expoente de massa são controversos (VINEGAR et al., 1970; DMI'EL, 1972; CHAPPELL & ELLIS, 1987). As constantes de massa variam, e isso tem grande significância biológica devido as mesmas refletirem o nível de metabolismo, o que torna-se um fator limitante da aplicabilidade das equações alométricas nessas espécies (JACOBSON, 1996). Ademais, a baixa taxa metabólica hepática dos répteis contribui para os efeitos prolongados comumente observados com o uso de alguns fármacos (MOSLEY, 2005). Em cascavéis (*Crotalus durissus*) anestesiadas com cetamina, observou-se depressão cardiorrespiratória e elevação no período de recuperação anestésica nos animais hipotérmicos, quando comparados aos animais em temperatura de conforto, evidenciando-se que a influência da temperatura corporal é uma variável decisiva em um protocolo anestésico (CARREGARO et al., 2009b).

CONCLUSÃO

Diante da vasta variabilidade das espécies selvagens, pode-se concluir que a extrapolação alométrica proporciona maior confiabilidade para o cálculo de protocolos anestésicos em animais com doses ainda desconhecidas. Pôde-se demonstrar que a técnica é aplicável de maneira prática para os cálculos das doses e frequências de administração de diferentes tipos de medicamentos. Entretanto, atenta-se para o uso de fármacos que tenham perfil farmacocinético adequado para a técnica e para o uso de espécies referência o mais semelhantes possível à espécie alvo. Ressalta-se que em répteis e mamíferos aquáticos a técnica torna-se fragilizada, principalmente devido às alterações metabólicas.

INFORME VERBAL

Adriano Bonfim Carregaro, Av. Duque de Caxias Norte, 225 - Pirassununga - SP, Brasil. E-mail: carregaro@usp.br.

REFERÊNCIAS

- AGUTTER, P.S.; WHEATLEY, D.N. Metabolic scaling: consensus or controversy? **Theoretical Biology and Medical Modelling**, v.1, n.13, p.1-11, nov. 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC539293/>>. Acesso em 16 out. 2012. doi: 10.1186/1742-4682-1-13.
- BARTELS, H. Metabolic rate in mammals equals the 0.75 power of their body weight. **Experimental Biology and Medicine**, v.7, p.1-11, 1982.
- BRODY, S. **Bioenergetics and growth**. Haffner: New York, 1945. 1023p.
- BOXENBAUM, H.; DiLEA C. First-time-in-human dose selection: allometric thoughts and perspectives. **Journal of Clinical Pharmacology**, v.35, n.10, p.957-966, oct. 1995.
- CALDER, W.A. Scaling of physiological processes in homeothermic animals. **Annual Review of Physiology**, v.43, p.301-322, mar. 1981. Disponível em: <<http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.ph.43.030181.001505>>. Acesso em 16 out. 2012. doi: 10.1146/annurev.ph.43.030181.001505.
- CARREGARO, A.B. et al. Allometric scaling of chemical restraint associated with inhalant anesthesia in giant anteaters. **Journal of Wildlife Diseases**, v.45, n.2, p.547-551, apr. 2009a. Disponível em: <<http://www.jwildlifedis.org/content/45/2/547.full>>. Acesso em 16 out. 2012.
- CARREGARO, A.B. et al. Influência da temperatura corporal de cascavéis (*Crotalus durissus*) submetidas à anestesia com cetamina. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.29, n.12, p.969-973, dec. 2009b. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-736X2009001200003&script=sci_arttext>. Acesso em 16 out. 2012. doi: 10.1590/S0100-736X2009001200003.
- CHAGAS, J.A.B. et al. Associação de cetamina S(+) e midazolam pelo método convencional de cálculo e pela extrapolação alométrica em bugios-ruivo (*Alouatta guariba clamitans*): resposta clínica e cardiorrespiratória. **Ciência Rural**, v.40, n.1, p.109-114, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782010000100018&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 16 out. 2012. doi: 10.1590/S0103-84782010000100018.
- CLARKE, A.; FRASER, K.P.P. Why does metabolism scale with temperature? **Functional Ecology**, v.18, n.2, p.243-251, apr. 2004. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.0269-8463.2004.00841.x/full>>. Acesso em 16 out. 2012. doi: 10.1111/j.0269-8463.2004.00841.x.
- DARVEAU, C.A. et al. Allometric cascade as a unifying principle of body mass effects on metabolism. **Nature**, v.417, n.6885, p.166-170, may 2002. Disponível em: <<http://www.nature.com/nature/journal/v417/n6885/full/417166a.html>>. Acesso em 16 out. 2012. doi: 10.1038/417166a.
- DMI'EL, R. Relation of metabolism to body weight in snakes. **Copeia**, v.1972, n.1, p.179-181, mar. 1972.

- DREYER, O. Allometric scaling and central source systems. **Physical Review Letters**, v.87, n.3, p.1-3, jun. 2001. Disponível em: <<http://prl.aps.org/abstract/PRL/v87/i3/e038101>>. Acesso em 16 out. 2012. doi: 10.1103/PhysRevLett.87.038101.
- EDWARDS, N.A. Scaling of renal functions in mammals. **Comparative Biochemistry and Physiology**, v.52, n.1, p.63-66, 1975.
- ELGAR, M.A.; HARVEY, P.H. Basal metabolic rates in mammals: allometry, phylogeny and ecology. **Functional Ecology**, v.1, n.1, p.25-36, 1987. Disponível em: <<http://www.jstor.org/stable/2389354>>. Acesso em: 16 out. 2012.
- GULLAND, F.M. et al. Amoxicillin pharmacokinetics in harbor seals (*Phoca vitulina*) and northern elephant seals (*Mirounga angustirostris*) following single dose intravenous administration: implications for interspecific dose scaling. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.23, n.4, p.223-228, aug. 2000. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2885.2000.00263.x/full>>. Acesso em: 16 out. 2012. doi: 10.1046/j.1365-2885.2000.00263.x.
- HEMMINGSSEN, A.M. The relationship of standard (basal) energy metabolism to total fresh weight of living organisms. **Rep Steno Mom Hosp Copenhagen**, v.4, p.7-58, 1950.
- HOLT, J.P.; RHODE, E. Similarity of renal glomerular hemodynamics in mammals. **American Heart Journal**, v.92, n.4, p.465-472, oct. 1976. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002870376800464>>. Acesso em: 16 out. 2012. doi: 10.1016/S0002-8703(76)80046-4.
- HUNTER, R.P.; ISAZA, R. Concepts and issues with interspecies scaling in zoological pharmacology. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, v.39, n.4, p.517-526, dec. 2008. Disponível em: <<http://www.bioone.org/doi/full/10.1638/2008-0041.1>>. Acesso em: 16 out. 2012. doi: 10.1638/2008-0041.1.
- HUNTER, R.P. et al. Prediction of xenobiotic clearance in avian species using mammalian data: how accurate is the prediction? **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.31, n.3, p.281-284, jun. 2008. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2885.2008.00956.x/full>>. Acesso em 16 out. 2012. doi: 10.1111/j.1365-2885.2008.00956.x.
- JACOBSON, E.R. Metabolic scaling of antibiotics in reptiles: basis and limitations. **Zoo Biology**, v.15, n.3, p.329-339, 1996.
- JUVENAL, J.C. et al. Contenção farmacológica do gato-do-mato-pequeno, *Leopardus tigrinus*, para colheita de sêmen, pela associação de tiletamina zolazepam e xilazina. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.28, n.11, p.541-546, nov. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-736X2008001100001>. Acesso em 16 out. 2012. doi: 10.1590/S0100-736X2008001100001.
- KAITANIEMI, P. Testing the allometric scaling laws. **Journal of Theoretical Biology**, v.228, n.2, p.149-153, may 2004. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022519303004624>>. Acesso em 16 out. 2012. doi: 10.1016/j.jtbi.2003.12.007.
- KIRKWOOD, J.K. Influence of body size in animals on health and disease. **Veterinary Record**, v.113, n.13, p.287-290, sep. 1983. doi: 10.1136/vr.113.13.287.
- KLEIBER, M. Body size and metabolism. **Hilgardia**, v.6, n.11, p.315-353, jan. 1932. Disponível em: <<http://biology.unm.edu/jHBrown/Miami/Kleiber1932.pdf>>. Acesso em 16 out. 2012.
- LINDSTEDT, L.; SCHAEFFER, P.J. Use of allometry in predicting anatomical and physiological parameters of mammals. **Laboratory Animals**, v.36, n.1, p.1-19, jan. 2002. Disponível em: <<http://www.la.rsmjournals.com/content/36/1/1.full.pdf+html>>. Acesso em: 16 out. 2012. doi: 10.1258/0023677021911731.
- MAHMOOD, I. Application of allometric principles for the prediction of pharmacokinetics in human and veterinary drug development. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.59, n.11, p.1177-1192, sep. 2007. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X07001731>>. Acesso em 16 out. 2012. doi: 10.1016/j.addr.2007.05.015.
- MAHMOOD, I. et al. Interspecies allometric scaling. Part I: prediction of clearance in large animals. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.29, n.5, p.415-423, oct. 2006. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2885.2006.00786.x/full>>. Acesso em: 16 out. 2012. doi: 10.1111/j.1365-2885.2006.00786.x.
- MARTÍN-JIMÉNEZ, T.; RIVIERE J.E. Mixed effects modeling of the disposition of gentamicin across domestic animal species. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.24, n.5, p.321-332, oct. 2001. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2885.2001.00346.x/full>>. Acesso em 16 out. 2012. doi: 10.1046/j.1365-2885.2001.00346.x.
- MARTINEZ, M.N. Interspecies differences in physiology and pharmacology: extrapolating preclinical data to human populations. In: ROGGE, M.; TAFT, D. (Eds.). **Preclinical drug development**. New York: Marcel Dekker, 2005. p.11-66.
- MARTINEZ, M. et al. Interspecies allometric scaling: prediction of clearance in large animal species: Part II: mathematical considerations. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.29, n.5, p.425-432, oct. 2006. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2885.2006.00787.x/full>>. Acesso em 16 out. 2012. doi: 10.1111/j.1365-2885.2006.00787.x.
- McKENZIE, D. New clues as to why size equals destiny. **Science**, v.284, n.5420, p.1607-1609, jun. 1999. Disponível em: <<http://www.sciencemag.org/content/284/5420/1607.summary>>. Acesso em: 16 out. 2012. doi: 10.1126/science.284.5420.1607.
- McNAB, B.K. Complications inherent in scaling the basal rate of metabolism in mammals. **Quarterly Review of Biology**, v.63, n.1, p.25-54, mar. 1988.
- MORRIS, T.H. Dosage estimation among species. In: HAWK, C.T.; LEARY, S.L. (Eds.). **Formulary for laboratory animals**. 2.ed. Ames: Iowa State University, 1999. p.3-12.
- MORTENSON, J. Determining dosages for antibiotic and anti-inflammatory agents. In: CSUTI, B. et al. (Eds.). **The elephant's foot: prevention and care of foot conditions in captive asian and african elephants**. Ames: Iowa State University, 2001. p.141-144.

- MOSLEY, C.A.E. Anesthesia and analgesia in reptiles. **Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine**, v.14, n.4, p.243-262, oct. 2005. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1055937X05000733>>. Acesso em 16 out. 2012. doi: 10.1053/j.saep.2005.09.005.
- PACHALY, J.R. Terapêutica por extrapolação alométrica. In: CUBAS, Z.S. et al. **Tratado de animais selvagens**. São Paulo: Roca, 2006. p.1215-1223.
- PACHALY, J.R. et al. Contenção farmacológica da cutiara (*Myoprocta acouchy*) pela associação de cetamina, xilazina e atropina, em doses calculadas por meio de extrapolação alométrica interespecífica. **A Hora Veterinária**, v.29, p.46-50, 2009a.
- PACHALY, J.R. et al. Contenção farmacológica e anestesia do queixada (*Tayassu pecari Link*, 1795), pela associação de azaperone, tiletamina, zolazepam, romifidina e atropina, com protocolos calculados por extrapolação alométrica interespecífica. **Revista MEDVEP**, v.7, p.244-251, 2009b.
- PACHALY, J.R. et al. Doses alométricas de cetamina e xilazina para contenção farmacológica e anestesia dissociativa de aves passeriformes. **A Hora Veterinária**, v.30, p.24-28, 2010.
- PACHALY, J.R.; WERNER, P.R. Restraint of the paca (*Agouti paca*) with ketamine hydrochloride, acetylpromazine maleate, and atropine sulfate. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, v.29, n.3, p.303-306, sep. 1998. Disponível em: <<http://www.jstor.org/stable/20095770>>. Acesso em 16 out. 2012.
- RIVIERE, J.E. Interspecies extrapolations. In: _____. **Comparative pharmacokinetics: principles, techniques, and applications**. Ames: Iowa State University, 1999. p.296-307.
- RIVIERE, J.E. et al. Interspecies allometric analysis of the comparative pharmacokinetics of 44 drugs across veterinary and laboratory animal species. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.20, n.6, p.453-463, dec. 1997. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2885.1997.00095.x/abstract>>. Acesso em 16 out. 2012. doi: 10.1046/j.1365-2885.1997.00095.x.
- SCHMIDT-NIELSEN, K. **Scaling: why is animal size so important?** Cambridge: Cambridge University, 1984. 241p.
- SEDGWICK, C.J. Allometrically scaling the data base for vital sign assessment used in general anesthesia of zoological species. In: THE AMERICAN ASSOCIATION OF ZOO VETERINARIANS ANNUAL CONFERENCE, 1991, Calgary. **Proceedings...** Florida: American Association of Zoo Veterinarians, 1991. p.360-369.
- SEDGWICK, C.J. Allometric scaling and emergency care: the importance of body size. In: FOWLER, M.E. (Ed.) **Zoo and wild animal medicine**. 3.ed. Philadelphia: Saunders, 1993. p.34-37.
- SEDGWICK, C.J.; BORKOWSKI, R. Allometric scaling: extrapolating treatment regimens for reptiles. In: MADER, D.R. (Ed.) **Reptile medicine and surgery**. Philadelphia: Saunders, 1996. p.235-241.
- SEDGWICK, C.J.; POKRAS, M.A. Extrapolating rational drug doses and treatment periods by allometric scaling. In: AMERICAN ANIMAL HOSPITALS ASSOCIATION'S LV, ANNUAL MEETING, 1988, Washington. **Proceedings...** Colorado: American Animal Hospitals Association, 1988. p.156-161.
- SHARMA, V.; McNEILL, J.H. To scale or not to scale: the principles of dose extrapolation. **British Journal of Pharmacology**, v.157, n.6, p.907-921, jul. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2737649/>>. Acesso em: 16 out. 2012. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00267.x.
- SINGER, M.A. Of mice and men and elephants: metabolic rate sets glomerular filtration rate. **American Journal of Kidney Diseases**, v.37, n.1, p.164-178, jan. 2001. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272638601800731#>>. Acesso em 16 out. 2012. doi: 10.1016/S0272-6386(01)80073-1.
- VAN MIERT, A.S. Extrapolation of pharmacological and toxicological data based on metabolic weight. **Archiv für experimentelle Veterinärmedizin**, v.43, n.4, p.481-488, 1989.
- VINEGAR, A. et al. Metabolism, energetics, and thermoregulation during brooding of snakes of the genus Python (Reptilia: *Boidae*). **Zoologica**, v.55, p.19-48, 1970.