

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Escola de Veterinária

Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal

Breno Curty Barbosa

Parâmetros clínicos, laboratoriais e pulmonares de cães naturalmente infectados com parvovírus (PVC-2) em sepse grave e tratados seriadamente com solução salina hipertônica a 7,5%

Belo Horizonte

2020

Breno Curty Barbosa

Parâmetros clínicos, laboratoriais e pulmonares de cães naturalmente infectados com parvovírus (PVC-2) em sepse grave e tratados seriadamente com solução salina hipertônica a 7,5%

Versão final

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciência Animal.

Orientador: Prof^o. Dr. Paulo Ricardo de Oliveira Paes

Coorientadora: Profa. Dra. Patrícia Maria Coletto Freitas; Profa. Dra. Anelise Carvalho Nepomuceno

Belo Horizonte

2020

B238p Barbosa, Breno Curty, 1989.
Parâmetros clínicos, laboratoriais e pulmonares de cães naturalmente infectados com parvovírus (PVC - 2) em sepse grave e tratados seriadamente com solução salina hipertônica a 7,5% / Breno Curty Barbosa - 2020.

108p.: il.

Orientador: Paulo Ricardo de Oliveira Pães
Coorientadoras: Patrícia Maria Coletto Freitas
Anelise Carvalho Nepomuceno

Tese de Doutorado apresentado a Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais.

1- Cães - Doenças - Teses - 2 - Cães - Doenças - Tratamento - 3 - Parvovirose - Teses -
I - Pães, Paulo Ricardo de Oliveira - II - Freitas, Patrícia Maria Coletto - III - Nepomuceno,
Anelise Carvalho - IV - Universidade Federal de Minas Gerais - V - Título.

CDD - 636.08969


Bibliotecária responsável Cristiane Patrícia Gomes - CRB2569

FOLHA DE APROVAÇÃO

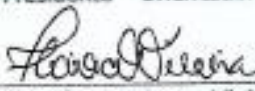
BRENO CURTY BARBOSA

Tese submetida à banca examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIA ANIMAL, como requisito para obtenção do grau de DOUTOR em CIÊNCIA ANIMAL, área de concentração em Medicina e Cirurgia Veterinárias.


Aprovada em 17 de Fevereiro de 2020, pela banca constituída pelos membros:




Prof. Paulo Ricardo de Oliveira Paes
Presidente - Orientador



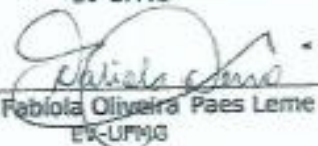
Dra. Flávia Volpato Vieira
Instituto Federal do Amazonas



Dra. Fernanda dos Santos Alves
Centro Universitário Newton Paiva



Profa. Suzane Lillian Beier
EV-UFMG



Profa. Fabíola Oliveira Paes Leme
EV-UFMG

AGRADECIMENTOS

A gratidão é um dos sentimentos mais profundos do ser humano, por isso essa é a parte mais difícil, porém é a hora de deixar registrado oficialmente os agradecimentos as inúmeras pessoas que me ajudaram durante minha trajetória. Adianto que a ordem dos agradecimentos não é de importância.

Agradeço à Divindade Superior assim como meus guias, por terem me protegido e darem força para eu conseguir seguir meu caminho. Meu imenso obrigado ao estado de Minas Gerais, em especial à Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) por ter me recebido com imenso amor, carinho e fazer surgir meu faro de pesquisador e paixão pela docência. Ao Setor de Emergência e Terapia Intensiva do Hospital Veterinário da UFMG por contribuir imensamente com minha formação profissional e pessoal, permitir fazer o que eu mais amo além de propiciar a criação de inúmeros amigos.

Agradeço ao meu orientador Paulo Ricardo por ter me aceitado durante esses 4 anos, com confiança profunda no meu trabalho, permitindo mais do que a conclusão dessa obra e sim a realização de um sonho. Aos membros da banca, oficiais e suplentes, por avaliarem meu trabalho com sugestões pertinentes.

Professora Patrícia Coletto, durante essas mais de uma década de amizade, afirmo que não haveria conseguido sem você! Peça fundamental para minha vinda para UFMG, se mostrou mais do que uma orientadora e sim uma mãe. Obrigado por contribuir com minha formação profissional, confiança no meu trabalho, acreditar que é possível fazer terapia intensiva em medicina veterinária sim! Acho que conseguimos, pois hoje somos referência.

Professora Suzane Beier, minha irmã mais velha pelo nível dos nossos assuntos rs, sempre confiante e amiga. Gratidão por acreditar em mim sempre, confiar o setor nas minhas mãos, por cada abraço e carinho e principalmente, ser exemplo de amor e compaixão com nossos pacientes.

Professora Fabiola Paes Leme, Ahhh que sorte eu tive quando você entrou na minha vida! Obrigado por me fazer sentir em casa, por cada palavra, cada abraço, cada vai dar certo, por total confiança no meu trabalho inclusive dentro de um laboratório, intensivista não tem esse dom!

Fernanda dos Santos Alves, Creuzaaaaa, meu porto seguro, minha inspiração maior, melhor intensivista desse mundo (sempre com um diagnóstico na ponta da

língua). Mil vezes obrigado por ter me feito intensivista, por me colocar dentro da sua família, por fazer parte da sua vida. O que sou hoje devo a você!

Professora Flavia Volpato, amiga dos tempos da residência, sempre foi uma inspiração, símbolo de força, competência e caráter. Gratidão por ter você e o Daniel na minha vida.

Meus filhotes da residência, todas essas turmas que estiveram comigo contribuindo imensamente na minha formação, muito obrigado. Todos os funcionários do HV-UFMG, por terem me acolhido de forma ímpar.

Acredito que as pessoas entram em nossa vida com algum propósito. Durante esses 6 anos de UFMG tive vários anjos comigo, pessoas que sempre quiseram meu bem e contribuíram com minha formação profissional e pessoal. A lista é gigante e com toda certeza irei esquecer alguém por tanto, irei representa-las nas pessoas da Paula Costa e Nathália Dorneles pois acho que sintetiza todo o sentimento de amizade e carinho por todos vocês. Obrigado por todos os abraços, conversas, desabafos, confiança, aprendizado, choros, bebidas e convivência. AMO vocês!

Nem só de UFMG se vive o homem, agora irei agradecer aos amigos “extra” UFMG. Aos moradores da inicial República fora Temer que agora chama-se Eles NÃO (muita militância durante esses anos aqui e exausto de tanto retrocesso). José Begali (não irei colocar o apelido) por todo cuidado, bolos (mesmos os que deram errados), convivência e todo amor durante esses anos juntos. A Tita, a Batista, obrigado por todos os momentos únicos, carinho, amor e a amizade de décadas que prezo muito. Aline Mangaraviti, símbolo de serenidade e cultura, gratidão por TUDO. Nossa casa foi sempre lugar de carinho, respeito, militância e, principalmente, AMOR!

Ao Cosme Barbosa, irmão que a vida mineira me proporcionou. Amigo de TODOS os momentos, para QUALQUER situação e sem tempo ruim. Obrigado por todos os momentos, te amo! Fernanda Paes e família, minha alma gêmea, meu porto seguro, gratidão por tudo!

A minha família, por terem me apoiado durante esses longos anos de estudos. Quero pedir desculpas por toda ausência nessa jornada, mas cada jornada que eu passei carreguei vocês comigo, sendo prioridade na minha vida. Ao Renan Barbalho, que adentrou intensamente no meu coração, trouxe alegria, carinho, força, compaixão, ensinamentos, desafios além de muitos amigos lindos que faz parte da nossa vida. Eu te amo!

“Ao cuidar de você no momento final da vida, quero que você sinta que me importo pelo fato de você ser você, que me importo até o último momento de sua vida e, faremos tudo que estiver ao nosso alcance, não somente para ajudá-lo a morrer em paz, mas também para você viver até o dia de sua morte.”

Cicely Saunders

RESUMO

A parvovirose canina é responsável por elevadas taxas de mortalidade na clínica de pequenos animais por desencadear quadros sépticos. Os achados clínicos mais relevantes desta enfermidade incluem a intensa leucopenia associada aos quadros de sepse e suas consequências, com destaque para a sepse grave com disfunções em órgãos vitais. Não obstante, nos pacientes com parvovirose, a síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), responsável por elevadas taxas de mortalidade por cursar com intensa hipoxemia, é pouco investigada, assim como, possui escassas alternativas de tratamento. Deste modo, as estratégias que impactam positivamente nestes pacientes, como a elevação da leucometria e o controle das lesões pulmonares, assim como, a utilização de biomarcadores precoces, são atualmente de grande relevância na clínica veterinária. Objetivou-se com esse trabalho avaliar o comportamento da SSH 7,5% aplicada de forma seriada em cães naturalmente infectados com o parvovírus canino tipo 2 (PVC-2), verificando a presença da SARA nos cães leucopênicos, os valores séricos de biomarcadores e os possíveis efeitos na reversão da leucopenia e no tempo de internação. Para tal foram avaliados os resultados dos exames físico, radiográfico e laboratoriais, estes últimos compostos por hemograma, perfil bioquímico sérico, hemogasometria, procalcitonina e amiloide A sérica, de animais naturalmente infectados pelo PVC-2, em sepse grave e distribuídos aleatoriamente em um grupo controle tratado com Ringer com Lactato (CON) e um grupo tratado com solução salina hipertônica 7,5% (SSH). Conclui-se que a utilização de SSH 7,5% apresenta efeitos positivos no tratamento da parvovirose canina.

Palavras-chave: Protoparvovirus. Diarreia. Hipovolemia. Infecção

Abstract

Canine parvovirus is responsible for high mortality rates in the small animal clinic for triggering septic conditions. The most relevant clinical findings of this disease include the intense leukopenia associated with sepsis and its consequences, with emphasis on severe sepsis with dysfunctions in vital organs. However, in patients with parvovirus, the acute respiratory distress syndrome (ARDS), responsible for high mortality rates due to intense hypoxemia, is poorly investigated, as well as it has few treatment alternatives. Thus, strategies that positively impact these patients, such as elevating WBC and the control of lung injuries, as well as the use of early biomarkers, are currently of great relevance in veterinary clinic. The objective of this study was to evaluate the behavior of 7.5% SSH applied serially in dogs naturally infected with canine parvovirus type 2 (PVC-2), verifying the presence of ARDS in leukopenic dogs, the serum values of biomarkers and the possible effects on the reversal of leukopenia and length of stay. For this purpose, the results of physical, radiographic and laboratory tests were evaluated, the latter consisting of blood count, serum biochemical profile, blood gas analysis, procalcitonin and serum amyloid A, of animals naturally infected by PVC-2, in severe sepsis and randomly distributed in a group control treated with Lactate Ringer (CON) and a group treated with 7.5% hypertonic saline solution (SSH). It is concluded that the use of 7.5% SSH has positive effects in the treatment of canine parvovirus.

Keywords: Protoparvovirus. Diarrhea. Hypovolemic. Infection

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

CAPÍTULO I

Quadro 1 -	Intervalo de valores de variáveis clínicas e laboratorial fisiológicas em cão para diagnóstico de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS).	19
Quadro 2 -	Disfunções orgânicas associadas ao quadro de sepse grave em cão.	20
Quadro 3 -	Escala de coma Glasgow modificada	21
Quadro 4 -	Escala neurológica AVDN	21
Quadro 5 -	Escore Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) utilizado para diagnóstico da síndrome sepse em humanos.	23
Quadro 6 -	Classificação da Injúria Renal Aguda (IRA) em cães, segundo a sociedade de interesse renal (IRIS) de acordo com a concentração sérica de creatinina.	32

CAPÍTULO II

Quadro 1 -	Intervalo de valores de variáveis clínicas e laboratorial fisiológicas em cão para diagnóstico de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS).	56
Quadro 2 -	Disfunções orgânicas associadas ao quadro de sepse grave em cão.	56
Quadro 3 -	Escala de coma Glasgow modificada	57

CAPÍTULO III

Figura 1 -	Frequência relativa de microcardia no momento da admissão em ambos os grupos no momento da admissão de ambos os grupos no EV-UFMG.	84
Figura 2 -	Frequência relativa das alterações dos padrões pulmonares no momento da admissão em ambos os grupos de 12 cães cursando em sepse grave por infecção natural do PVC-2, admitidos no EV-UFMG.	85
Figura 3 -	Representação gráfica dos valores médios das alterações dos padrões pulmonares em todos os tempos em ambos os grupos de 12 cães cursando em sepse grave por infecção natural do PVC-2, admitidos no EV-UFMG.	85
Figura 4 -	Representação gráfica do tempo médio de internação dos grupos CON e SSH, naturalmente infectados por PVC-2, em sepse grave, atendidos no HV-UFMG.	88

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

CAPÍTULO II

- | | | |
|------------|--|----|
| Tabela 1 - | Médias e desvios-padrão das variáveis clínicas f, FC, PAS e T°C e mediana das variáveis desidratação e escala neurológica de Glasgow de 24 cães com parvovirose no HV-UFMG submetidos ao tratamento clínico (CON) ou ao tratamento clínico associado à aplicação seriada de solução salina hipertônica a 7,5% (grupo SSH). | 61 |
| Tabela 2 - | Mediana da escala AVDN de cães em sepse grave, submetidos a terapia para parvovirose canina associada (SSH) ou não (CON) à aplicação seriada de solução salina hipertônica 7,5% em cada tempo de coleta, no HV-UFMG. | 63 |
| Tabela 3 - | Médias e desvios-padrão das variáveis de hematimetria de cães submetidos a terapia para parvovirose canina associada (SSH) ou não (CON) à aplicação seriada de solução salina hipertônica. Cães em sepse grave, naturalmente infectados pelo PVC-2 e internados no HV-UFMG. | 64 |
| Tabela 4 - | Distribuição de cada animal dependendo da faixa que encontrava-se os valores da contagem dos leucócitos totais (CLT) em ambos os grupos e tempos. Aplicado teste de Fischer. Cães em sepse grave por PVC-2, atendidos no HV-UFMG, naturalmente infectados. | 65 |
| Tabela 5 - | Médias e desvios-padrão das variáveis referente a leucometria mais plaquetas de cães submetidos a terapia para parvovirose canina associada (SSH) ou não (CON) à aplicação seriada de solução salina hipertônica. Cães atendidos no HV-UFMG, com PVC-2 em sepse grave. | 65 |
| Tabela 6 - | Médias e desvios-padrão das variáveis referente ao proteinograma de cães submetidos a terapia para parvovirose canina associada (SSH) ou não (CON) à aplicação seriada de solução salina hipertônica. Ambos os grupos em sepse grave, atendidos no HV-UFMG. | 69 |
| Tabela 7 - | Médias e desvios-padrão das variáveis referente ao bioquímico sérico hepático mais glicemia de cães submetidos a terapia para parvovirose canina associada (SSH) ou não (CON) à aplicação seriada de solução salina hipertônica. Cães em sepse grave, internados no HV-UFMG. | 70 |
| Tabela 8 - | Médias e desvios-padrão das variáveis referente ao bioquímico sérico renal de cães em sepse grave, no HV-UFMG, submetidos a terapia para parvovirose canina | 71 |

associada (SSH) ou não (CON) à aplicação seriada de solução salina hipertônica.

Tabela 9 -	Médias e desvios-padrão das variáveis referente a hemogasometria arterial de cães, em ar ambiente e corrigido pela temperatura retal, submetidos a terapia para parvovirose canina associada (SSH) ou não (CON) à aplicação seriada de solução salina hipertônica. Cães em sepse grave atendidos no HV-UFMG.	72
------------	--	----

CAPÍTULO III

Tabela 1 -	Médias e desvios-padrão das variáveis FC, f, T°C e leucócitos totais referentes aos critérios de SRIS em cães, naturalmente infectados por PVC-2 do grupo SSH e CON no momento da admissão na EV-UFMG.	83
Tabela 2 -	Mediana da escala Glasgow e Médias e desvios-padrão das variáveis referentes as disfunções orgânicas encontradas nos cães do grupo SSH e CON no tempo 0 hora. Cães em sepse grave, atendidos no HV-UFMG.	83
Tabela 3 -	Médias e desvios-padrão do índice de oxigenação de cães em sepse grave por infecção natural do PVC-2, atendidos no HV-UFMG de ambos os grupos em todos os tempos.	86
Tabela 4 -	Médias e desvios-padrão dos valores da procalcitonina e amiloide sérica A em ambos os grupos e tempos. Cães de ambos os grupos cursando em sepse grave decorrente da infecção natural por PVC-2, da EV-UFMG.	87
Tabela 5 -	Média e desvio-padrão do tempo de internação de ambos os grupos. Animais em sepse grave decorrente de PVC-2 tratados no HV-UFMG.	88
Tabela 6 -	Valores da média e desvio padrão da contagem dos leucócitos totais em ambos os grupos. Animais em sepse grave por infecção natural por PVC-2, atendidos no HV-UFMG.	89

LISTA DE SIGLAS E ILUSTRAÇÕES

1. Bpm	Batimentos por minuto
2. PVC	Parvovírus canino
3. DAMP	Padrão molecular associado a danos
4. DNA	Ácido desoxirribonucleico
5. DU	Débito urinário
6. ELIZA	Ensaio de imuno-absorção enzimática
7. ESICM	Sociedade Europeia de Medicina Intensiva
8. F	Frequência respiratória
9. FC	Frequência cardíaca
10. FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
11. GM-CSF	Fator estimulador de colônia granulócitos-macrófagos
12. ICAM	Molécula de adesão intercelular
13. IL	Interleucina
14. IRIS	Sociedade Internacional de Interesse Renal
15. LPA	Lesão pulmonar aguda
16. LPS	Lipopolissacarídeos
17. LT	Leucotrienos
18. MPM	Movimento por minuto
19. NF-κB	Fator nuclear-κB
20. PAF	Fator ativador plaquetário (PAF)
21. PAMP	Padrão molecular associado ao patógeno
22. PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio arterial
23. PCR	Reação em cadeia de polimerase
24. PEEP	Pressão positiva ao final da expiração
25. PFA	Proteínas de fase aguda
26. PICS	<i>Persistent Inflammation, Immune suppression and Catabolism Syndrome</i>
27. PVC	Pressão venosa central
28. SARA	Síndrome da Angústia Respiratória Aguda
29. SDMO	Síndrome e disfunção de múltiplos órgãos
30. S-IRA	Sepse associada a injúria renal aguda
31. SOFA	<i>Sequential organ failure assessment</i>
32. SRIS	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
33. TNF	Fator de necrose tumoral
34. TPC	Tempo de preenchimento capilar

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. CAPÍTULO 1 – REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1 Parvovirus canino	17
2.1.1 Epidemiologia	17
2.1.2 Patogêneses	18
2.1.3 Manifestações clínicas	18
2.1.4 Diagnóstico	19
2.1.5 Tratamento	19
2.2 Sepses	20
2.2.1 Classificação da sepses	20
2.2.2 Sepses 3	23
2.2.3 Patofisiologia	25
2.2.4 Disfunções renais	30
2.2.5 Disfunções cardiovasculares	33
2.2.6 Disfunção respiratória	35
2.2.7 Disfunção hepática	37
2.2.8 Disfunção hematológica	39
2.2.9 Encefalopatia associada à sepses	40
2.2.10 Disfunção gastrointestinal	41
2.2.11 Disfunção endócrina	41
2.2.12 Estratégias terapêuticas	42
2.3 Solução salina hipertônica	44
2.4 Procalcitonina e AAS	46
2.5 Referências bibliográfica	47
3. CAPÍTULO II - Impacto da administração sequencial de solução salina hipertônica 7,5% sobre parâmetros clínicos, hematológicos e bioquímicos séricos de cães em sepses grave por parvovirus canino.	55
4. CAPÍTULO III - Avaliação da procalcitonina, amiloide A sérica, alterações radiográficas pulmonares e tempo de internação de cães em sepses grave por parvovirus canino tratados com solução salina hipertônica 7,5% administrada de forma seriada.	77
5. ANEXOS - Administração seriada de salina hipertônica 7,5% na terapia para sepses grave decorrente da síndrome da diarreia hemorrágica aguda em cães.	92

1. INTRODUÇÃO

Importante causa de mortalidade e morbidade nos cães jovens, o parvovírus canino tipo 2 (PVC-2), que apresenta taxonomia atual de protoparvovirus (Cotmore et al., 2019), atua em células de elevada taxa mitótica, como das criptas intestinais e do tecido linfóide. Os sinais clínicos observados incluem quadros de êmese intensa, diarreia profusa com aspecto sanguinolento, intensa leucopenia e perda da barreira protetiva intestinal, predispondo aos quadros de choque distributivo como o séptico (Miranda et al., 2016; Kilian et al., 2018). Não há tratamento específico direcionado ao PVC-2, logo o tratamento suporte com fluidoterapia, antibioticoterapia, anti-eméticos, analgésicos e suporte clínico são fundamentais. O intenso quadro leucopênico desses animais é importante fator prognóstico, principalmente nas primeiras 24 horas de admissão (Goddard & Leisewitz, 2010).

Devido aos quadros de sepse, os pacientes desenvolvem disfunções orgânicas importantes. Dentre elas, a síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) é responsável por elevadas taxas de mortalidade. A fisiopatologia envolve a diapedese de neutrófilos para o interior do alvéolo pulmonar acarretando em intenso quadro de hipóxia sistêmica (Caldeira Filho & Westphal, 2010; Angus, 2012). Uso de mediadores inflamatórios como a solução salina hipertônica são alvos de estudos como provável estratégia terapêutica (Ísola, 2013). A solução salina hipertônica (SSH), inicialmente utilizada como suporte pressórico em choque hipovolêmico hemorrágico, vem sendo empregada como solução anti-inflamatória com capacidade de reduzir citocinas circulantes, melhora dos parâmetros clínicos e redução da migração leucocitária ao tecido, interferindo na patogênese da SARA (Junger et al., 1994; Coimbra et al., 1995). Barbosa et al., (2017) relataram efeito positivo sobre leucograma da SSH 7,5%, de forma seriada, em animais naturalmente infectados com PVC-2.

Descoberto recentemente, o pró-hormônio procalcitonina, um conjunto de 116 aminoácidos com início da produção de procalcitonina em humanos duas horas após estímulo, com pico entre 12-24 horas, e meia-vida cerca de 24 horas (Eschborn & Weitkamp, 2019). A redução sérica maior igual a 80% em 72 horas apresentara melhor prognóstico (Hansen et al., 2018; Iankova et al., 2018). Atualmente existem poucas informações a respeito da procalcitonina em cães (Goggs et al., 2018). Investigada na medicina veterinária como fator prognóstico, a amiloide sérica A apresenta-se como importante alternativa, inclusive por ser mais específico do que a proteína C reativa

em cães nos quadros de inflamação sistêmica como sepse, com valores em cães saudáveis por volta de 1,06 mg/L (Christensen et al., 2014; Jitpean et al., 2014).

Objetivou-se com esse trabalho avaliar o comportamento da SSH 7,5% aplicada de forma seriada em cães naturalmente infectados com PVC-2. Buscou-se verificar o provável efeito positivo na reversão da leucopenia no grupo SSH, pesquisar a presença da SARA em cães leucopênicos por parvovírus canino, melhoria do prognóstico com redução do tempo de internação e dos valores séricos da procalcitonina nos animais tratados com a solução salina hipertônica 7,5%.

2. CAPÍTULO 1 - REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Parvovírus canino

A infecção por parvovírus canino é importante causa de morbidade e mortalidade em cães jovens. A primeira descrição desse vírus aconteceu no ano de 1978 (Parrish et al., 1988) e, atualmente, é reconhecido como vírus pequeno, não envelopado, com uma fita simples de ácido desoxirribonucleico (DNA) que acomete várias espécies de mamíferos com algumas cepas espécies específicas. Obrigatoriamente o parvovírus precisa da célula do hospedeiro para multiplicar-se, com preferência para as células nucleadas com intenso potencial mitótico, como as das criptas intestinais, cardiomiócitos e células precursoras hematopoiéticas da medula óssea, o que resulta na perda da capacidade mitótica e apoptose (Miranda et al., 2016). Atualmente é classificado como Carnivore Protoparvovirus 1 (Cotmore et al., 2019)

2.1.1 Epidemiologia

Em 1967 o vírus minuto canino, que acarretava em afecções digestivas e pulmonares, foi classificado como parvovírus canino tipo 1 (PVC-1), na qual a maioria dos organismos infectados não demonstravam sinais clínicos da doença. Em 1978, reportaram surto de uma doença gastrointestinal em cães nos Estados Unidos, cujo isolamento demonstrou pertencente à família Parvoviridae, classificado como parvovírus canino tipo 2 (PVC-2) que, já no ano de 1980, apresentou distribuição mundial (Parrish et al., 1988). No início da década de 1980 o vírus apresentou mutações, sendo classificado como PVC-2a e, em 1984, em PVC-2b, que são responsáveis por quadros entéricos por todo o mundo. Em 2000 foi isolado o PVC-2c com elevada morbidade, mortalidade e evolução rápida ao óbito. Em 2013 foi isolado a terceira espécie do parvovírus canino (PVC-3), com patogêneses ainda não avaliada (Miranda et al., 2016; Martella et al., 2018).

O PVC-2 acarreta quadros entéricos independente da raça, sexo e idade, porém com maior ocorrência em filhotes com seis semanas a seis meses de idade. A imunidade adquirida por vacinação ou contaminação viral apresenta duração duradoura, já o anticorpo materno através do leite contra parvovírus canino, começa a declinar aos 10 dias de vida nos filhotes, tornando-os susceptíveis. Alguns fatores

de infecção devem ser levados em consideração como imunidade protetora nas mucosas, presença de endoparasitos, superlotação nos canis, manejo ambiental errado e diferentes causas de estresse. Algumas raças apresentam-se quadros entéricos de forma mais grave, como Rottweiler, Doberman, Pit Bull Americano Terrier, Labrador Retriever e Pastor Alemão, com motivos ainda não esclarecidos. A parvovirose apresenta maior incidência nos meses do verão, com redução no inverno (Goddard & Leisewitz, 2010).

2.1.2 Patogênese

O parvovírus espalha-se rapidamente por via oral-fecal como forma de contágio direto, ou por exposição oro-nasal decorrente de objetos contaminados como forma indireta. A disseminação fecal ocorre três dias após contato, continuando por períodos de três a quatro semanas após a doença clínica ou subclínica. A replicação inicial ocorre no tecido linfóide da orofaringe, linfonodos mesentéricos e timo, com propagação nas criptas do intestino delgado e células precursoras da medula óssea no terceiro dia de infecção. A viremia ocorre entre o primeiro e o quinto dia após a infecção. A elevada taxa de renovação celular das criptas intestinais e tecido linfóide contribui como fator de gravidade, visto que pode ser observados destruição epitelial, colapso do intestino delgado, perda da capacidade absorptiva e intensa leucopenia (Kilian et al., 2018).

2.1.3 Manifestações clínicas

Observa-se quadro entérico e cardíaco, sendo que a miocardite é dificilmente observada nos dias atuais pois, para sua ocorrência, a infecção deve ser via intrauterina ou em filhotes com menos de oito semanas de idade, oriundos de cadelas não vacinadas, e cursa com morte súbita ou em 24 horas após sinais clínicos. Os quadros entéricos são comuns em animais até seis meses de idade e iniciam-se com letargia, anorexia, febre e rebaixamento de consciência com evolução para êmese e intensa diarreia com conteúdo mucoide e sanguinolento. A perda de fluido e proteínas para o lúmen intestinal, desidratação e choque desenvolvem-se rapidamente com quadro algíco abdominal e predisposição à ocorrência da intussuscepção. A perda da integridade intestinal propicia a translocação bacteriana, disbiose e ocorrência da sepse e suas derivações (Goddard & Leisewitz, 2010; Suchodolski, 2016).

A leucopenia é comumente observada nos quadros de PVC-2, por destruição de linhagens das células progenitoras mielóides e em órgãos linfoproliferativos como timo, baço e linfonodo resultando no desequilíbrio entre a demanda e oferta das células mielóides, principalmente neutrófilos, sendo fator prognóstico importante nas primeiras 24 horas após a admissão hospitalar. Comumente não se observa anemia devido a elevada meia-vida dos eritrócitos comparado com o curso da doença, e quando presente pode estar associado com perda intestinal e restituição volêmica após tratamento. Pode ser observado trombocitopenia resultado da atividade direta do vírus no megacariócito e/ou alterações decorrentes da sepse. Alterações no perfil bioquímico sérico são inespecíficas, porém a hipocalcemia decorrente dos quadros de anorexia, êmese e diarreia é comum (Goddard & Leisewitz, 2010; Kilian et al., 2018).

2.1.4 Diagnóstico

Além dos sinais clínicos é utilizado o teste rápido de ensaio de imuno-absorção enzimática (ELISA) que utiliza fezes para identificação das partículas virais no pico da infecção, entre o quarto e sétimo dia. Pode ocorrer falso-positivo após três a 10 dias de vacinação por vacina de vírus vivo modificado e falso-negativo em casos de soroneutralização ou não liberação viral nas fezes. Outros métodos como microscopia eletrônica de fezes, isolamento viral, hemoaglutinação fecal, imunocromatografia e reação em cadeia de polimerase (PCR) estão disponíveis, porém são de elevado custo. Destes, o PCR, preferencialmente o de tempo real, é o que tem maior especificidade (Goddard & Leisewitz, 2010).

2.1.5 Tratamento

O tratamento envolve a terapia suporte, com restituição volêmica, antimicrobianos de amplo espectro e restauração do equilíbrio hídrico e eletrolítico, não havendo tratamento específico ao vírus. A retirada do paciente do quadro de choque distributivo decorrente da sepse e hipovolemia constitui de fluidoterapia em grandes volumes com solução cristalóide na taxa de choque de 90 ml/kg/h nas primeiras duas horas nos quadros de hipovolemia, na qual alíquotas de 20 ml/kg podem ser administradas em 15 minutos visando restituição rápida em quadros de hipotensão, seguido do cálculo do grau de desidratação presente visando a retirada do quadro em até seis horas, além da taxa de manutenção adequada acrescido das perdas (Goddard & Leisewitz, 2010; Byers, 2017).

Terapêutica antimicrobiana de amplo espectro, por via intravenosa, como amoxicilina associada a ácido clavulânico 20 mg/kg a cada 8 horas associado ao metronidazol 15-20 mg/kg a cada 12 horas propiciam bom desfecho clínico (Goddard & Leisewitz, 2010). Controle emético com cloridrato de metoclopramida 0,5 mg/kg a cada 8 horas ou maropitant 1,0 mg/kg a cada 24 horas ou ondansetrona 0,5 mg/kg a cada 8 horas podem ser empregados sem diferença no controle da êmese entre eles (Yalcin & Keser 2017; Sullivan et al., 2018).

2.2 Sepses

2.2.1 Classificação da sepses

Os critérios da classificação da sepses em medicina veterinária derivam da medicina humana. No ano de 1992, foi criado o primeiro consenso sobre sepses humana, na qual a classificação em síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS), sepses, sepses grave e choque séptico foram definidos associando disfunção orgânica com inflamação aguda. Porém, no ano de 2016 os critérios foram alterados com a criação do Sepses 3, saindo a questão inflamatória acarretando disfunção orgânica e entrando o conceito da resposta desregulada do paciente frente a infecção como gênese das disfunções em diversos órgãos (Gotts & Matthay, 2016; Letendre & Goggs, 2018; Sharp, 2019). Hauptman et al., (1997), validaram os critérios da sepses em medicina veterinária, semelhante ao primeiro consenso humano de 1992. Esses critérios são válidos até os dias atuais, porém podem ser alterados futuramente, semelhante ao Sepses 3 (Sharp, 2019).

A SRIS que é o desequilíbrio entre citocinas anti-inflamatória e inflamatórias, descrita inicialmente em 1992, é o primeiro passo para identificar o paciente séptico. Pode ser derivada de agente infeccioso ou não, e envolve alterações em parâmetros clínicos e/ou laboratorial: frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f), temperatura retal e contagem de leucócitos no sangue. Para o cão ser diagnosticado em SRIS é necessário apresentar dois dos quatros critérios expostos no quadro 1 (Kenney et al., 2010).

Quadro 1. Intervalo de valores de variáveis clínicas e laboratorial fisiológicas em cão para diagnóstico de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS).

Variável	Cão
Temperatura retal	< 38,1°C ou > 39,2°C

Frequência cardíaca	> 120 bpm
Frequência respiratória	> 20 mpm
Leucócitos totais; bastonetes	< 6 x 10 ³ /mm ³ ou > 16x10 ³ /mm ³ ; > 3%

°C – Graus Celcius; bpm – batimentos por minuto; mpm – movimento por minuto; mm³ – milímetros cúbicos. Adaptado de Hauptman et al. (1997).

A sepse em si é classificada como o paciente em SRIS acrescido da infecção presumível ou comprovada por bactérias, fungos ou vírus. A sepse grave engloba os pacientes em sepse porém apresentando decréscimo da perfusão tecidual e/ou uma disfunção orgânica, representadas no quadro 2. No choque séptico encontram-se os pacientes em sepse grave, cuja pressão arterial não é responsiva as estratégias de restituição volêmica, com adoção dos agentes vasopressores para manutenção da estabilidade hemodinâmica. A síndrome e disfunção de múltiplos órgãos (SDMO) é definida por presença de duas ou mais disfunções orgânicas em pacientes com sepse ou SRIS (Hauptman et al., 1997; Kenney et al., 2010; Sharp, 2019).

Quadro 2. Disfunções orgânicas associadas ao quadro de sepse grave em cão.

Hipotensão: PAM < 80mmHg ou PAS < 120mmHg
Hipotensão grave: queda abrupta de mais de 40mmHg na PAS ou PAM < 65mmHg
Oligúria (< 2ml/kg/h) ou Creatinina > 2mg/dL
Hiperbilirrubinemia: > 0,5mg/dL
Consciência alterada: Glasgow pediátrico modificado < 17 ou AVDN < A
Disfunção respiratória
Trombocitopenia : < 50.000/mm ³ ou queda de mais de 50% em 12 horas
Aumento de TP, TTPA/D-dímero ou queda de fibrinogênio
Íleo paralítico
Albumina < 2,5g/dL

PAM: pressão arterial média; PAS: pressão arterial sistólica; AVDN: alerta, responsivo a comando verbal, responsivo à dor, não responsivo; TP: tempo de protrombina; TTPA: tempo de tromboplastina ativada. Adaptado de Rabelo (2013).

A disfunção neurológica pode ser avaliada via escala de coma Glasgow modificada exposta no quadro 3 ou através da escala AVDN no quadro 4 abaixo.

Quadro 3. Escala de coma Glasgow modificada

	PONTUAÇÃO
ATIVIDADE MOTORA	
Deambulação normal, reflexos espinhais normais	6
Hemiparesia, tetraparesia ou rigidez descerebrada	5
Decúbito, rigidez extensora intermitente	4
Decúbito, rigidez extensora constante	3
Decúbito, rigidez extensora constante com opistótono	2
Decúbito, hipotonia muscular, diminuição ou ausência dos reflexos espinhais	1
REFLEXOS TRONCO ENCEFÁLICO	
Reflexo pupilar à luz e reflexo óculo-cefálico normais	6
Reflexo pupilar à luz reduzido e reflexo óculo-cefálico normal a reduzido	5
Miose arresponsiva bilateral com reflexo óculo-cefálico normal a reduzido	4
Pupilas pontuais com reflexo óculo-cefálico reduzido a ausente	3
Midríase arresponsiva unilateral com reflexo óculo-cefálico reduzido a ausente	2
Midríase arresponsiva bilateral com reflexo óculo-cefálico reduzido a ausente	1
NÍVEL DE CONSCIÊNCIA	
Períodos ocasionais de alerta e responsivo ao ambiente	6
Depressão ou delírio; capacidade de responder, porém resposta é inapropriada	5
Semicomatoso; responsivo a estímulo visual	4
Semicomatoso; responsivo a estímulo auditivo	3
Semicomatoso; responsivo somente a repetidos estímulos nocivos	2
Comatoso; arresponsivo a repetidos estímulos nocivos	1
Adaptado de Platt & Olby, 2004.	

Quadro 4. Escala neurológica AVDN

A	Alerta, responsivo a chamado.
V	Responsivo a comando verbal
D	Responsivo apenas à dor
N	Não responsivo a comando verbal ou estímulo doloroso

Adaptado de Rabelo, 2013.

A taxa de mortalidade decorrente da sepse em cães possui valores de 21% podendo chegar até 68%. Essa grande variação é multifatorial e inclui presença de co-morbidades, tipo bacteriano presente (gram positivo ou gram negativo), sítio infeccioso, desencadeamento da resposta sistêmica e desenvolvimento das disfunções orgânicas. A SDMO possui como definição a alteração da funcionalidade de dois ou mais órgãos do paciente crítico, de forma aguda e que exige intervenção

para manutenção da homeostasia (Kenney et al., 2010) Dentre os sistemas orgânicos que envolvem a SDMO estão: renal, cardiovascular, respiratório, hepático, hematológico, neurológico, gastrointestinal, endócrino e sistema imune. Dados de Kenney et al., (2010), que analisaram 114 cães sépticos, revelaram que a taxa de SDMO foi de 50%, com mortalidade de 70%, confirmando a gravidade da síndrome.

2.2.2 Sepsis 3

Em 1992, o *American College of Chest Physicians* em associação com *Society of Critical Care Medicine* (SCCM), desenvolveram os critérios da síndrome da resposta inflamatória sistêmica, sepse, sepse grave e choque séptico através dos achados clínicos e laboratoriais, ressaltando a continuidade da inflamação aguda e disfunção orgânica. Entretanto, esses critérios são questionáveis quanto à sensibilidade e especificidade, pois apresentam elevada sensibilidade e baixa especificidade, além da falta de correlação com a gravidade e pouco fundamento fisiopatológico, haja vista que no ano de 1992 ainda estava ocorrendo a descoberta das citocinas, havendo assim, pouco auxílio na prática clínica diária (Gotts & Matthay, 2016).

Churpek et al. (2015) demonstraram que 47% dos pacientes internados em enfermarias dos Estados Unidos desenvolveram dois critérios SRIS de forma simultânea, porém um pequeno número desenvolveu sepse. Em outro estudo desenvolvido na Austrália e Nova Zelândia com pacientes em unidade de terapia intensiva, com infecção e disfunção orgânica, revelou que um em cada oito pacientes gravemente enfermos não desenvolveram dois critérios de SIRS, ou seja, apesar da sua sensibilidade, 12% dos pacientes sépticos não apresentaram esses critérios (Kaukonen et al. 2015).

A reunião de médicos da SCCM e da Sociedade Europeia de Medicina Intensiva (ESICM), no ano de 2016, resultou nos novos critérios conhecido como Sepsis 3. A sepse agora é considerada disfunção de órgãos ameaçadora à vida, causada por resposta desregulada do organismo a infecção. Optou-se por retirar a variável inflamação e incluir a disfunção orgânica, com classificação do paciente em três grupos: infecção não complicada, sem presença de disfunção orgânica; sepse que é a infecção com disfunção orgânica ameaçadora a vida por resposta desregulada do organismo; choque séptico, que é um subgrupo da sepse associada com alterações hemodinâmicas, celulares e metabólicas com pior prognóstico (Singer et al., 2016).

Para classificar as disfunções orgânicas emprega-se o escore *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)*, com o paciente séptico apresentando valor ≥ 2 pontos, conforme demonstrado no quadro 5. Caso o paciente não apresente valor basal dos parâmetros avaliados o SOFA inicial é considerado zero. Como todo paciente em sepse é considerado grave, optou-se por retirar o termo sepse grave, e a classificação em choque séptico se dá nos pacientes que necessitam de vasopressor para manutenção da pressão arterial média (PAM) maior que 65 mmHg associado com aumento do lactato sérico ($>18\text{mg/dL}$) na ausência de hipovolemia, ressaltando a importância do lactato como marcador de disfunção celular metabólica (Singer et al., 2016).

Quadro 5. Escore Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) utilizado para diagnóstico da síndrome sepse em humanos.

PONTOS	0	1	2	3	4
NEUROLÓGICO GLASGOW	15	13-14	10-12	6-9	MENOR QUE 6
HEMODINÂMICO	PAM \geq 70 mmHg	PAM < 70 mmHg	DOBUTAMINA QUALQUER DOSE	NORADRENALINA < 0,1 mcg/kg/min	NORADRENALINA > 0,1 mcg/kg/min
RESPIRATÓRIO RELAÇÃO PaO₂/FiO₂	> 400	301-400	201-300	101-200 MAIS VENTILAÇÃO MECÂNICA	\geq 100 MAIS VENTILAÇÃO MECÂNICA
RENAL: CREATININA (mg/dL) DIURESE	< 1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-5,0 < 500 mL	> 5,0 < 200 mL
HEPÁTICO: BILIRRUBINA TOTAL (mg/dL)	< 1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	> 12
HEMATOLÓGICO PLAQUETAS (cels. X 10³)	> 150	100-150	51-100	21-50	\leq 20

PAM – pressão arterial média; cels.- células. Adaptado de Singer et al., 2016.

Como a escala SOFA exige tempo para ser realizada, e depende de parâmetros laboratoriais, foi sugerido o SOFA rápido ou *q-SOFA (quick-SOFA)*, ferramenta embasada em parâmetros clínicos, com a praticidade de ser realizada a beira do leito de forma rápida em pacientes com infecção mais propensos ao pior

prognóstico. Paciente é considerado positivo ao apresentar dois critérios de frequência respiratória de 22/min ou superior, alteração da Escala de Coma de Glasgow em valores inferiores a 15 ou pressão artéria sistólica de 100 mmHg ou menos (Singer et al., 2016).

Como vantagem da nova classificação observam-se a disfunção orgânica derivada da resposta desregulada à infecção, e não derivada da resposta inflamatória do hospedeiro. Além da questão orgânica, o consenso foi pautado em dados disponíveis e não somente opiniões de especialistas, associada a exclusão dos critérios de SRIS e alteração da nomenclatura para torna-la mais fácil principalmente ao público leigo. Como desvantagens observam-se desconhecimento do score SOFA inclusive por profissionais da saúde, a obrigatoriedade do lactato sérico para inclusão nos critérios de choque séptico, entre outros (Singer et al., 2016).

2.2.3 Patofisiologia

Definida inicialmente como resposta inflamatória exacerbada do organismo frente ao patógeno, seja bactérias, fungos, vírus ou protozoários o papel da inflamação foi utilizado para caracterizar sepse devido ao fato das pesquisas da década de 1980 a respeito das citocinas e seus receptores, em que a administração de citocinas pro-inflamatórias em grande quantidade desencadeia resposta clínica semelhante aos quadros de choque séptico. Esses achados contribuíram para que a primeira classificação da sepse na medicina humana utilizaria a síndrome da resposta inflamatória sistêmica como base (Mira et al., 2017).

A percepção da tentativa de equilíbrio entre citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias na sepse perdurou durante 20 anos, e mais de 150 ensaios clínicos tentaram inibir citocinas inflamatórias em sepse, porém sem sucesso. A evolução dos estudos permitiu a retirada do quesito inflamatório que em 2002, com lançamento da campanha “sobrevivendo a sepse”, esse questionamento foi disseminado, o que acarretou com o lançamento do sepse 3 no ano de 2016. Esse novo consenso definiu-a como disfunção orgânica grave, com potencial risco de vida, com gênese na resposta inadequada ou desregulada do hospedeiro à infecção (Mira et al., 2017).

Observa-se que, com a nova definição, a resposta sistêmica do sistema imunológico ao agente infeccioso ou seja, homeostase imunológica se torna fundamental no desfecho. O número de paradigmas e dúvidas a respeito da sepse é

motivo de estudos há 30 anos principalmente sobre, por exemplo, alguns pacientes recuperarem-se rapidamente do quadro séptico e outros não. Esses que não se recuperam, tornam-se pacientes críticos crônicos, com mais de sete dias de internação e maior morbidade e mortalidade (Mira et al., 2017).

Recentemente, a proposta síndrome da inflamação, imunossupressão e catabolismo persistente (PICS - Persistent Inflammation, Immune suppression and Catabolism Syndrome), acomete pacientes críticos crônicos que cursam com inflamação contínua, falência orgânica manejável, catabolismo proteico contínuo e nutrição pobre que resulta em caquexia, reduzida atividade cicatricial das feridas e imunossupressão possibilitando infecções secundárias. A PICS é comum em pacientes que foram exauridos pela sepse e continuam com o processo inflamatório e supressão imunológica nos órgãos continuando com sua disfunção, redução da qualidade de vida, aumento do tempo de internação, progredindo para morte indolente (Mira et al., 2017).

O processo de resposta do hospedeiro frente à infecção não se limita em alterações locais e imediatas, ela envolve um complexo de atividades mediadas por vários tipos celulares, em tempos variáveis e mobilização sistêmica mediadas por citocinas. Essa estimulação da liberação das citocinas recebe o nome de “tempestade de citocinas” (Chousterman et al., 2017).

Quando o patógeno penetra o hospedeiro observa-se a ativação da resposta imune inata, associado com resposta em nível humoral e celular, o que acarreta a resposta inflamatória inicialmente. As células responsáveis por desencadeamento das respostas são monócitos/macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos e células natural killers (NK) considerados atores chave da resposta inata, com ativação decorrente dos receptores de reconhecimento de padrão desencadeando eventos inflamatórios (Chousterman et al., 2017).

Segundo Alessandri et al., (2013) a ocorrência dos eventos inflamatórios e anti-inflamatórios de forma orquestrada e balanceada são salutares ao indivíduo, e visa eliminar e reparar os danos teciduais. Porém, quando ocorre lesão tecidual significativa, células epiteliais, macrófagos residentes, células dendríticas, sistema complemento e lipopolissacarídeos (LPS) bacterianos propiciam a desregulação entre as citocinas pro e anti-inflamatórias, desencadeando o quadro inflamatório agudo e sistêmico. Essa sinalização sistêmica é realizada por citocinas como as interleucina

(IL) 6 e 8, e a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), e sua gênese possui relação direta com a ativação do fator nuclear- κ B (NF- κ B) que transcreve mais de 100 genes, incluindo o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina-1 β (IL-1 β) e interleucina-6 (IL-6), responsáveis pelo recrutamento neutrofílico pulmonar (Bernard et al., 1994; Meduri & Yates, 2004; McClintock et al., 2008).

O NF- κ B está presente em todas as células e possui como constituição uma coleção heterogênea de dímeros, sendo o p65:p50 o mais abundante e o primeiro a ser descoberto nas células humanas. Encontra-se sequestrado no citoplasma celular na forma inativa por ligação com o inibidor de proteínas κ Bs (I κ Bs), sendo de maior importância a I κ B α . A ativação é feita de maneira rápida, levando cerca de minutos após estimulação do sistema imune inato por agentes como LPS, DNA de cadeia dupla, estresse físico ou químico, além de citocinas inflamatórias como TNF- α e IL-1 β . Quando esses estímulos chegam ao citoplasma celular, ocorre a fosforilação da junção NF- κ B: I κ B, levando a proteólise do fator inibitório, de caráter irreversível, ativando a transcrição pelo transporte do NF- κ B para o interior do núcleo (Ghosh et al., 2012).

No núcleo celular ocorre a ligação do NF- κ B nos κ B DNA/sítios propiciando a síntese de inúmeras citocinas e interleucinas como TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, moléculas de adesão celular como molécula de adesão intercelular-1 e selectina-E, interferons, receptores de reconhecimento imunológico, proteínas relacionadas a apresentação de antígenos, receptores responsáveis pela adesão e migração de neutrófilos, enzimas associados a inflamação como ciclo-oxigenase, fosfolipase A2, indução do óxido nítrico. Os fatores TNF- α , IL-1 β , fator estimulador de colônia granulócitos-macrófagos (GM-CSF), IL-8, IL-18 e adiponectina ativam e mantem a via do NF- κ B fazendo regulação positiva da inflamação. A regulação negativa e controle inflamatório é um evento complexo, que envolve a nova síntese dos I κ Bs (Meduri & Yates, 2004).

Na fase aguda da inflamação, observa-se uma série de mediadores inflamatórios como citocinas, quimiocinas, proteínas de fase aguda, radicais livres, moléculas de adesão, ativação da cascata de coagulação e sistema complemento dentre outros, com o objetivo de recrutamento de células leucocitárias para o sítio de inflamação. Assim como a cascata inflamatória é ativada, os mecanismos de controle e regulação também são. Esse mecanismo regulatório é chamado de cascata anti-

inflamatória e inclui glicocorticoides, citocinas como IL-1, IL-4 e IL-10 (Mammoto et al., 2013).

As moléculas de adesão celular, que são produzidas pela ativação do NF- κ B, permitem a interação dos leucócitos, sendo os neutrófilos os de destaque, com as células do endotélio vascular e são fundamentais na patogênese. As selectinas, integrinas e a superfamília das imunoglobulinas constituem essas moléculas, que aumentam sua expressão e afinidade com células brancas devido ao rolamento pelo endotélio vascular. A ocorrência do rolamento se desencadeia após a identificação dos fatores quimio-atraentes como fator complementar 5a (C5a), IL8/CXCL8, fator ativador plaquetário (PAF), eotaxim/CCL11 e leucotrienos (LT) B₄, que transformam os leucócitos suspensos em leucócitos aderentes (Alessandri et al., 2013).

As selectinas são glicoproteínas de superfície fundamentais para migração dos neutrófilos, sendo as E e P-selectinas presentes nas células endoteliais, além da L-selectina encontrada nos leucócitos. A superfamília das imunoglobulinas compreendem moléculas de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e molécula de adesão vascular-1 (VCAM-1) que fazem a ligação do neutrófilo com o endotélio, além da molécula de adesão plaquetária as células endoteliais-1 (PECAM-1), sendo ambas sintetizadas e potencializadas por interleucinas pró-inflamatórias e trombina. O neutrófilo pós-aderência libera dentre outros compostos dos seus grânulos, mieloperoxidases e elastases que acarretam injúrias endoteliais (Gando et al., 2004).

Quando os neutrófilos chegam ao tecido, eles reconhecem o padrão molecular associado ao patógeno (PAMPs) e o padrão molecular associado a danos (DAMPs) pelos receptores de reconhecimento de padrões presente na membrana celular como os receptores Toll-like, que propiciam a ligação e absorção do agente. Após fagocitose, uma série de substâncias são sintetizadas como o fator estimulador de colônia, citocinas, quimiocinas, peroxidação lipídica e espécies reativas de oxigênio como tentativa de eliminação e reparação da causa (Brazil & Parkos, 2016; El-Benna et al., 2016).

As células polimorfonucleares são fundamentais na resolução da inflamação e restauração da homeostase tecidual. Após intenso influxo tecidual dos neutrófilos para o tecido inflamado, observa-se a progressão para fase de transição, na qual inicia-se a produção do fator de crescimento endotelial vascular, resolvinas, lipoxinas e protectinas. Estas substâncias possuem como função promover a apoptose dos

neutrófilos e fagocitose por macrófagos teciduais pelo fenômeno da eferocitose, nesse evento os macrófagos se transformam do fenótipo tipo 1 em tipo 2 (Alessandri et al., 2013; Weiss & Schaible, 2015).

O macrófago tipo 2 possui capacidade de fagocitose bastante elevada, além de uma maior produção de citocinas anti-inflamatórias como IL10 e fator de transformação do crescimento (TGF- β), além de mediadores de pró-resolução. Esses fatores reduzem a migração dos neutrófilos, intensificam a migração dos monócitos, e amplificam a eferocitose. Os macrófagos tipo 2 se transformam em macrófagos de resolução, que possuem baixa capacidade de fagocitose, porém elevada produção de substâncias anti-oxidantes e anti-fibrótico, caracterizando a inflamação na fase de resolução. A apoptose dos macrófagos de resolução com a drenagem pelos vasos linfáticos e chegada no tecido linfóide, associado com chegada local de novos linfócitos, marca o fim da resposta inflamatória e retorno da homeostase tecidual (Alessandri et al., 2013; Weiss & Schaible, 2015).

Os eritrócitos também desencadeiam um importante papel nos quadros sépticos, haja vista que as alterações de membranas via estresse oxidativo sistêmico, fazem com que não consigam se deformar para passagem nos capilares, sofrendo lesões na membrana e liberação de espécies reativas. A SIRS desencadeia essas alterações, pois observa-se acometimentos microvasculares como reação vascular, agregação plaquetária e adesão dos leucócitos no endotélio vascular que, juntamente com as células vermelhas, acarretam em peroxidação lipídica da membrana, alteração das bombas presentes na membrana e influxo de cálcio (Janz & Ware, 2015).

Em associação, à baixa capacidade de deformação eritrocitária ocorre a ativação da coagulação levando a formação de microtrombos pois, o estado pró coagulante está ativado e aumentado enquanto o fibrinolítico encontra-se reduzido, acarretando com obstrução física dos pequenos leitos vasculares, elevação da permeabilidade vascular, ativação e estimulação das células endoteliais para produzir mediadores pro inflamatórios e aderência neutrofílica como consequência, e deposição de fibrina intravascular e extravascular (alvéolo), tendo como desfecho final a disfunção orgânica por coagulação intravascular disseminada (CID) (Gando et al., 2004).

A liberação do conteúdo citoplasmático do eritrócito acarreta na hemoglobina livre na circulação, piorando o quadro inflamatório sistêmico e elevação da

mortalidade. A hemoglobina em pacientes saudáveis é convertida em bilirrubina pela enzima heme-oxigenase – 1 (HO-1) que, atualmente vem sendo objetivos de estudos e destaque, pois encontra-se elevada nos pacientes em estados de estresse oxidativo como sepse e SARA, expressa por várias células pulmonares, reduzida nos quadros inflamatórios pulmonares em animais. A HO-1 está alterada em quadros de SARA, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), fibrose cística, fibrose pulmonar idiopática, tumores pulmonares. A elevação dos valores da HO-1 está diretamente relacionada com redução dos quadros de lesão pulmonar (Janz & Ware, 2015).

A hemoglobina livre atua de quatro formas na contribuição das lesões orgânicas, são eles: consumo de óxido nítrico (NO), destruição endotelial, inflamação e injúria oxidativa. A hemoglobina não desencadeia alterações nos níveis de NO sistêmico quando encontra-se compartimentalizada no interior das hemácias íntegras, porém em quadros de anemia falciforme em que verifica-se intensa hemólise intravascular, com extravasamento de hemoglobina livre no plasma, observa-se um considerável consumo de NO sistêmico, com quadros de vasoconstrição periférica. Verifica-se extensa lesão endotelial principalmente renal. Células do epitélio pulmonar liberam mediadores inflamatórios por estímulo de NF-κB pela oxidação do ferro livre junto com a hemoglobina, associado com a oxidação do ferro livre, levando a injúrias oxidativas dos lipídeos das membranas celulares (Janz & Ware, 2015).

A elevação dos valores de hemoglobina livre decorrente da ruptura das hemácias se faz presente em 80% dos casos de SARA, elevando o risco de mortalidade. Nos pacientes sépticos dois fatores contribuem para essa elevação, o primeiro é a baixa atividade do sistema antioxidante para detoxificação, associado ao ambiente propício ao estresse oxidativo contribuindo para oxidação do ferro presente. Porém, novos estudos são necessários para esclarecimento dessas alterações (Janz & Ware, 2015).

2.2.4 Disfunção renal

A sepse associada a injúria renal aguda (S-IRA) é a complicação mais comum observada nos pacientes humanos, com elevada taxa de mortalidade. A sepse é o fator contribuinte para desenvolvimento da IRA, porém a IRA também é um fator predisponente a sepse. O diagnóstico da IRA geralmente é feito por elevação da creatinina sérica e decréscimo do débito urinário (DU). A primeira é um marcador de

baixa sensibilidade, com elevação tardia, sofre interferência das secreções tubulares e fármacos utilizados, dilui-se com grandes quantidades de volume administrado ao paciente e sofre interferência do estado metabólico proteico e estado nutricional. Nos pacientes sépticos a elevação da creatinina é menos intensa devido a hipoperfusão muscular reduzindo a síntese muscular da creatinina, tornando ainda menos confiável. Os quadros oligúricos podem ser observados entre 3 a 5 horas após admissão, a monitoração intensiva permite prever resultados a curto e longo prazo (Siew et al., 2010; Kellum et al., 2015).

Os mecanismos fisiopatológicos da S-IRA podem ser divididos em hemodinâmicos sistêmicos e regionais e mecanismos não hemodinâmicos (Alobaidi et al., 2015):

- Mecanismos hemodinâmicos sistêmicos e regionais: devido ao quadro circulatório do paciente sépticos com hipoperfusão e choque, o resultado é redução do fluxo sanguíneo global renal, com secundária morte das células do epitélio tubular e necrose tubular aguda.
- Mecanismos não hemodinâmicos: comum em pacientes precocemente reanimados volêmicamente e que não encontram-se em quadros de hipotensão apresentam piora da função renal. Esse fato deve-se a mecanismos intra-renais de inflamação, disfunção microcirculatória e reprogramação metabólica renal.

Durante a sepse os PAMP's e DAMP's são liberados na corrente sanguínea, que ao encontrarem as células tubulares renais, se ligam aos receptores *Toll-Like 2* e *4* acarretando na ativação do estresse oxidativo, produção de espécies reativas de oxigênio e injúria mitocondrial. Essa cascata liberada induz o epitélio tubular renal, em sinalização paracrina, a redução da atividade celular visando menor grau de apoptose (Peerapornratana et al., 2019).

A microcirculação renal também desempenha papel contribuinte na S-IRA. O fluxo sanguíneo fica heterogêneo, com redução da densidade capilar renal, redução dos capilares com fluxo contínuo e aumento dos capilares com fluxo intermitente e parado. A heterogeneidade deve-se as lesões endoteliais, resposta do sistema nervoso autônomo, alteração do glicocálix renal e ativação da cascata de coagulação associado ao infiltrado de leucócitos e plaquetas obstruindo os capilares. Associado a injúria do endotélio vascular, com vasodilatação mediada por sistema autônomo,

verifica-se elevação da permeabilidade vascular acarretando em edema intersticial peritubular, com impacto direto na perfusão celular e oferta de oxigênio (Peerapornratana et al., 2019).

A taxa de filtração glomerular é determinada pela pressão hidrostática intra-glomerular, arteríola renal aferente com vasoconstrição em conjunto com vasodilatação da arteríola renal eferente. Nos quadros sépticos observa-se redistribuição do fluxo sanguíneo renal para fora da região medular, além disso a existência de capilares glomerulares de by-pass que conectam a arteríola aferente com eferente diretamente propicia ainda mais a redução do fluxo sanguíneo por aumento dos shunts circulatórios (Peerapornratana et al., 2019).

As mitocôndrias presentes nas células tubulares renais propiciam a ocorrência da reprogramação metabólica durante a sepse. O objetivo visa otimizar ao máximo o consumo de energia apenas para atividades celulares vitais como a bomba de membrana Na^+/K^+ adenosina trifosfato, reprogramação do substrato energético utilizado, parada do ciclo mitótico e neutralização dos mecanismos pro-apoptóticos (Peerapornratana et al., 2019).

Nos cães, a injúria renal aguda está presente em 12% dos pacientes sépticos com foco abdominal porém apenas 14% recebem alta hospitalar. O estadiamento desses pacientes é fundamental para melhoria prognóstica e direcionamento terapêutico. A Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS) propões critério de classificação dos cães e gatos (Keir & Kellum, 2015; Cowgill, 2016).

De acordo com a Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS) (Cowgill, 2016), há 5 graus de IRA, baseados na concentração sérica de creatinina, conforme o quadro 6 a seguir:

Quadro 6: Classificação da Injúria Renal Aguda (IRA) em cães, segundo a sociedade de interesse renal (IRIS) de acordo com a concentração sérica de creatinina.

Grau IRA	Creatinina Sérica	Descrição Clínica
		IRA não azotêmica:

Grau I	< 1,6 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> a. Histórico, sinais clínicos, laboratoriais, ou de imagem com evidências de IRA, oligúria/anúria e volume \nless responsivo b. Aumento não azotêmico progressivo de creatinina sérica; ≥ 0.3 mg / dl (≥ 26.4 mmol/l), dentro de 48 horas c. Oligúria mensurada (< 1 ml/Kg/h) ou anúria por mais de 6 horas
Grau II	1,7 – 2,5 mg/dL	<p>IRA leve:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. IRA documentada e azotemia estática ou progressiva b. Aumento azotêmico progressivo da creatinina sérica; ≥ 0.3 mg / dl (≥ 26.4 mmol/l) dentro de 48 h, ou volume \nless responsivo c. Oligúria (< 1 ml/kg/h) ou anúria ao longo de 6 h
Grau III	2,6 – 5,0 mg/dL	<p>Moderada a Grave IRA:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. IRA documentada, gravidade crescente de azotemia e insuficiência renal funcional
Grau IV	5,1 – 10,0 mg/dL	
Grau V	>10,0 mg/dL	

Volume \nless responsivo é um aumento na produção de urina em > 1 ml/kg/h durante 6 horas, e/ou redução da creatinina sérica da linha de base ao longo de 48 horas. Adaptado de IRIS (2016).

O diagnóstico precoce é vital para melhores prognósticos, ganhando importância os marcadores precoces. Dentre eles a lipocalina associada à gelatinase neutrofílica (NGAL) em cães está sendo amplamente estudada, e possui origem e ativação em neutrófilos e células epiteliais renais em resposta inflamatória comportando como marcador renal precoce de lesão. Mensurada no plasma, soro ou urina a concentração aumenta 24-72 horas antes do que a creatinina sérica. O aumento da NGAL indica lesão de origem tubular renal, que precede a redução da função renal (Cortellini et al., 2015; Kim et al., 2019).

O tratamento da disfunção renal aguda envolve basicamente terapia suporte com intervenção clínica visando minimizar as lesões. O suporte hemodinâmico é fundamental para manter a autoregulação sanguínea, restaurar o volume sistólico, pressão arterial e débito cardíaco na primeira hora com solução cristalóide e/ou vasopressor é fundamental para o sucesso. Soluções cristalóides com baixo cloro tem

demonstrado menor incidência de lesão renal e melhor desfecho clínico. Cuidado para evitar sobrecarga de fluidoterapia é de fundamental importância para evitar edema renal e o emprego de coloides deve ser evitado (Keir & Kellum, 2015).

O emprego da noradrenalina não prejudica a função renal, acarreta elevação da filtração glomerular e/ou débito urinário, sendo a pressão arterial fator independente pra isso. Redfors et al. (2010) demonstraram que a noradrenalina eleva a oferta de oxigênio renal e a taxa de filtração glomerular. A dopamina, historicamente utilizada para elevar a diurese, não deve ser utilizada com essa finalidade pois os efeitos adversos são significativos (Keir & Kellum, 2015).

2.2.5 Disfunção cardiovascular

A sepse está inclusa no quadro de choque distributivo, definido como aumento da capacitância vascular de forma aguda, levando a vasodilatação e shunts capilares e arterial. Inicialmente o choque apresenta-se de forma hiperdinâmico ou quente, com elevação do débito cardíaco, redução da resistência vascular e extremidades quentes que evolui para hipotensão, hipodinâmica circulatória (choque frio), baixo débito cardíaco, pobre perfusão periférica cursando em extremidades frias e evolução para óbito. (Kakihana et al., 2016).

Na fase hipodinâmica verifica-se hipovolemia relativa e diminuição da pós-carga, que são os pilares do choque hipodinâmico. Devido a fisiopatologia, a restituição volêmica deve ser adotada, pois eleva o índice cardíaco. Mesmo após restituição volêmica adequada observa-se, de forma significativa, a presença da cardiomiopatia séptica com alterações da fração de ejeção e volume diastólico final. Nos pacientes sobreviventes observa-se menor fração de ejeção e maior volume diastólico final, sugerindo que a dilatação ventricular poderia ser mecanismo compensatório. A disfunção miocárdica na sepse é responsável por taxa de mortalidade entre 70-90% na medicina humana. As alterações encontradas na fração de ejeção quando não levam ao óbito tem caráter reversível, com resolução entre 7 a 10 dias (Kakihana et al., 2016).

O choque distributivo derivado da sepse altera a oferta de oxigênio global e compromete a eficiência cardíaca. No paciente em choque séptico estabilizado observa-se aumento do fluxo sanguíneo coronariano e na macrocirculação, porém a microcirculação encontra-se com endotélio alterado predispondo a ativação da

cascata de coagulação e migração de neutrófilos ao interstício reduzindo a oxigenação cardíaca e elevando as troponinas cardíacas. Todas essas alterações no cardiomiócito atenuam a resposta cardíaca aos agentes adrenérgicos, com redução da regulação dos receptores β -adrenérgicos e depressão pós-receptor das vias de sinalização. O fator depressor do miocárdio, produzido no pâncreas, não produz efeito direto no miocárdio porém induz produção de citocinas que reduzem a função cardíaca (Kakihana et al., 2016).

A identificação precoce da cardiomiopatia séptica é fundamental para sucesso terapêutico, porém ainda falta consenso e marcadores precoces. O tratamento envolve suporte básico ao coração, com reposição volêmica guiada por metas sem sobrecarga de volume. Os vasopressores não devem ser utilizados visando valor pressórico supraestimado pois a estimulação adrenérgica excessiva aumenta o dano miocárdico e pós-carga. Como ocorre dessensibilização aos receptores β -adrenérgicos, agentes inodilatadores como levosimendan torna-se opção aos inotrópicos beta-adrenérgicos, porém faltam trabalhos (Sato & Nasu, 2015).

2.2.6 Disfunção respiratória

O pulmão é um órgão que frequentemente evolui com disfunção nos animais em sepse, mesmo que o foco infeccioso não seja pulmonar. Isso ocorre pela presença de mediadores inflamatórios na circulação sistêmica durante os quadros inflamatórios acentuados como os sépticos. A barreira alvéolo-capilar, composta pelo íntimo contado dos pneumócitos tipo 1 com as células do endotélio capilar alveolar, passa a permitir a passagem de células inflamatórias e proteínas para o interior do alvéolo, além da ocorrência de lesões por radicais livres aos pneumócitos tipo 1 e 2, diluição e inativação do surfactante pulmonar e infiltrado de exsudato proteico e celular. O resultado dessa invasão alveolar é acentuada hipóxia originando a Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA) ou síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (Caldeira Filho e Westphal, 2010; Angus, 2012).

Seu relato inicial na medicina humana ocorreu no ano de 1967, em que 12 pacientes em unidades de terapia intensiva foram admitidos no setor com os mesmos sinais clínicos de intensa taquipneia, hipoxemia refratária a oxigenoterapia, dispneia, e um aumento da radiopacidade bilateral dos lobos pulmonares via exame radiográfico do tórax, sendo que os insultos não eram oriundos dos pulmões inicialmente. Porém

somente em 1994, na cidade de Berlim, a *American European Consensus Conference* (AECC) determinou os critérios básicos para classificação do paciente na síndrome. O primeiro critério é que o surgimento do quadro seja de caráter agudo, o segundo é o índice de oxigenação derivado da relação da pressão parcial de oxigênio arterial (PaO_2) com a fração inspirada de oxigênio (FiO_2) se menor ou igual a 200 seria um forte indicativo da síndrome, sendo que em pessoas saudáveis esse valor deveria ser maior que 450. Outro ponto seria infiltrados bilaterais pulmonares visibilizados ao exame radiográfico, e por último ausência de hipertensão atrial esquerda por exames clínicos ou pressão capilar da artéria pulmonar menor ou igual a 18 cmH_2O (Caldeira Filho e Westphal, 2010; Angus, 2012).

A SARA era considerado, pelas definições de Berlim, o quadro mais acentuado da lesão pulmonar aguda (LPA) que apresenta os mesmos achados, porém uma relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor ou igual a 300. Algumas limitações ocorrem nessa classificação de Berlim, dentre elas a não limitação do tempo para se caracterizar um episódio agudo; variação da relação dos pacientes que se encontram em ventilação mecânica com pressão positiva ao final da expiração (PEEP) ou em taxas diferentes de fração inspirada; subjetividade na identificação dos infiltrados pulmonares via radiografia; e as falhas em classificar hipertensão atrial esquerda. Com isso em 2011 foram realizadas outras reuniões para adequação do quadro de SARA (Del Sorbo et al., 2016).

Segundo essa atualização de Berlim 1994 no ano de 2011, definiu-se que a SARA seria uma forma acentuada de LPA sendo, portanto, excluído esse termo das definições. Houve a determinação do prazo de tempo caracterizado como agudo, sendo de até uma semana após uma injúria conhecida ou não, além da piora do quadro respiratório; presença de aumento da radiopacidade pulmonar bilateral ao exame radiográfico do tórax sendo não derivado de efusões, colapso de lobo pulmonar ou nódulos; remoção do cateter de Swan-Ganz como ferramenta para exclusão de edema cardiogênico por ser uma técnica pouco empregada, invasiva e elevado custo, associado ao fato de pacientes em falência cardíaca ou sobrecarga de fluido também poderem apresentar a síndrome, surgindo como sugestão à realização do ECO Dopplercardiograma; presença de hipoxemia pelo índice de oxigenação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ com a seguinte classificação:

$$200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg} - \text{Leve}$$

100 mmHg < PaO₂/FiO₂ ≤ 200 mmHg – Moderada

PaO₂/FiO₂ ≤ 100 mmHg – Grave

Ressalta-se que para paciente em ventilação mecânica, a PEEP requerida é de ≥ 5 cmH₂O se tornando de caráter irrelevante (Bernard e Artigas, 2016; Del Sorbo et al., 2016).

Em Medicina Veterinária a caracterização do quadro de SARA ainda se assemelha com a classificação de Berlim de 1994, ou seja, exposição aos fatores de riscos tanto as desordens respiratórias primárias quanto as afecções sistêmicas; sinais com desenvolvimento agudo; radiografias torácica apresentando um padrão de infiltrados pulmonares bilaterais; relação PaO₂/FiO₂ menor 300 mmHg para LPA, que ainda permanece, e PaO₂/FiO₂ menor 200 mmHg para SARA e ausência de evidências clínicas de hipertensão atrial esquerda (DeClue & Cohn, 2007).

A IL-8 é a citocina mais importante no recrutamento de células polimorfonucleares para o espaço alveolar, causando dano endotelial em humanos e cães. Tal fato resulta em aumento de permeabilidade, influxo de proteínas plasmáticas e células sanguíneas, elevando a pressão osmótica atraindo líquido para o local que deveria estar ocupado por ar, além de diluição e inativação do surfactante pulmonar e os quadros de SARA (Caldeira Filho & Westphal, 2010). Sabe-se que são altas as taxas de mortalidade em medicina humana, porém em medicina veterinária está em fase de estudo, com ampla variação entre 21-100% de mortalidade (Kitsis, 2011).

O tratamento das disfunções respiratórias decorrentes da sepse é inespecífico e sem terapias direcionadas para seu controle. Em medicina humana aplica-se a ventilação mecânica, substâncias surfactantes, substâncias anti-inflamatórias (ácidos graxos ricos em ômega 3) e a solução salina hipertônica, porém se faz necessário mais estudos (Ísola, 2013), principalmente em Medicina Veterinária.

2.2.7 Disfunção hepática

O fígado do paciente séptico se comporta como vítima e autor. A vítima por receber 25% do débito cardíaco que está reduzido pelo choque distributivo da sepse, associado com vasoconstrição predispondo translocação bacteriana. Já quanto ao autor, deve-se a sua grande quantidade de células do sistema imune, como as células de Kupffer, com intensa produção de mediadores inflamatórios (Dhainaut et al., 2001).

Como consequência dessa celularidade imunogênica observa-se alterações metabólicas dos aminoácidos e gliconeogêneses, aumento da liberação e síntese dos

fatores de coagulação, fator complemento e enzimas antiproteolítica chamadas proteínas de fase aguda (PFA) que contribuem para estado procoagulante e inibição da fibrinólise. As disfunções hepáticas podem desenvolver-se nas primeiras horas, cursando com sangramento ativo e difuso decorrente da coagulação intravascular disseminada (CID), ou serem silenciosas mantendo as funções intactas (Dhainaut et al., 2001).

Como órgão responsável por entrada direta da circulação derivada do trato gastrointestinal, o fígado é a segunda barreira protetora contra as enterobactérias. A primeira barreira é a integridade dos enterócitos e mecanismos de defesa intestinal que, caso alterada, as bactérias intestinais podem ascender sistemicamente o que exige integridade e funcionalidade imunológica para evitar sepse por translocação, haja vista ocorrência de bacteremia em mais de 80% dos pacientes humanos com falência aguda hepática, principalmente por bactérias gram negativas e cândida (Weingarten & Sander, 2015; Nessler et al., 2016).

A reação hepatocelular decorrente das citocinas inflamatórias IL-6 e IL-1 dos monócitos e macrófagos, estimulam a liberação das proteínas de fase aguda, que podem chegar a mais de 30, com finalidade da ativação sistêmica da resposta imune atuando como opsoninas, ativação de macrófagos ou neutrófilos aos DAMP's ou efeito antimicrobiano do sistema complemento (Strnad et al., 2016).

Dentre as proteínas de fase aguda, a hepcidina é a principal específica do fígado, acarretando no sequestro dos íons ferro para o interior dos macrófagos. Deficiência da hepcidina acarreta em aumento do ferro sérico e saturação da transferrina, fatores que elevam a mortalidade. Com isso se torna marcador de prognóstico em sepse (Strnad et al., 2016).

O choque distributivo contribui para ocorrência da hepatite hipóxica, por redução da oferta de oxigênio que, associado a formação dos microtrombos, agrava o quadro clínico. Apresenta ocorrência em 10% dos pacientes humanos em sepse, contribuindo com uma taxa de mortalidade em torno de 50%. Elevação da alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) podem ser detectadas nas primeiras horas da lesão, podendo estar associada com elevação da atividade enzimática lactato aminotransferase (Strnad et al., 2016).

Ocorrência da colestase é complicação comum no paciente séptico, pode ser classificada como colestase hepatocelular na qual a produção da bile é prejudicada,

ou colestase ductular, na qual a produção continua porém não consegue ser eliminada acarretando em obstrução biliar. Em ambos os casos observa-se elevação da bilirrubina sérica. Colestase e icterícia propiciam a ocorrência de infecção, incluindo translocação bacteriana, complicações gastrointestinais e falência renal (Strnad et al., 2016).

2.2.8 Disfunção hematológica

Comumente observada com anemia, leucocitose, trombocitopenia e ativação da cascata de coagulação, a disfunção hematológica na sepse é observada em praticamente todos os pacientes (Goyette et al., 2004).

A anemia da doença inflamatória, caracterizada como hipoproliferativa, com intensidade leve a moderada e associação com distúrbios inflamatórios, infecções, doenças imunomediadas e neoplásicas. Observa-se bloqueio reticuloendotelial do transporte dos íons de ferro, baixa sensibilidade a eritropoietina e menor tempo de vida das hemácias. As consequências observadas são baixos níveis do ferro sérico, transferrina e transferrina saturada associada com elevadas concentrações de ferritina. Essas características são fundamentais para a instalação e manutenção do quadro anêmico (Goyette et al., 2004; Chikazawa & Dunning 2016).

Chervier et al. (2012) analisaram anemia em 456 cães sem perda aguda de sangue e com o volume globular menor que 37%. Como resultado encontraram que 28,5% dos animais apresentavam anemia da doença inflamatória, ficando atrás apenas da anemia decorrente do câncer (33,1%). Nos felinos não se observam trabalhos na área epidemiológica do achado (Chikazawa & Dunning 2016).

A intensa liberação de interleucinas impregnam os eritrócitos reduzindo a vida dessas células, que são eritrofagocitadas por macrófagos teciduais. A hipoferremia é um achado comum, mesmo com o estoques de ferro corpóreo adequado, o objetivo de reduzir o ferro sérico circulante é impedir o acesso de bactérias a ele para evitar multiplicação excessiva. Com isso a absorção intestinal de ferro é reduzida associado com aumento do estoque férrico no interior dos macrófagos. Não há consenso do tratamento, podendo ser realizado com transfusão sanguínea, terapia com suplementação de ferro parenteral e administração da eritropoietina recombinante humana (Chikazawa & Dunning 2016).

Alterações na coagulação sanguínea são comumente observados nos pacientes sépticos, variando desde trombocitopenia até coagulação intravascular

disseminada (CIVD). Os marcadores da coagulação como trombocitopenia, prolongamento no tempo de coagulação, redução dos inibidores da coagulação e elevação dos produtos oriundos da fibrinólise são comumente observados na sepse (Laforcade et al., 2003; Levi & Opal 2016).

A trombocitopenia não possui seus mecanismos totalmente elucidados. Observam-se fatores como redução da síntese, elevação do consumo e destruição ou sequestro pelo baço como determinantes. Na medula óssea a fagocitose de megacariócito é verificada, sendo a hipótese sugerida a grande quantidade dos fatores estimulantes das colônias dos macrófagos observados na sepse (Tsujikawa et al., 2000).

A coagulação intravascular disseminada é frequente no paciente séptico, decorrente do desequilíbrio entre sistema de coagulação com o fibrinolítico, com formação excessiva de trombina incluindo a ativação intravascular de maneira intensa com deposição acentuada e generalizada de fibrina. A fibrina depositada obstrui os pequenos vasos sanguíneos levando-os à disfunção com lesão isquêmica em diversos sistemas orgânicos contribuindo com a síndrome de disfunção de múltiplos órgãos. A CIVD é sempre secundária a resposta inflamatória exacerbada, como no caso da sepse, e é preditor de mortalidade (Goggs et al., 2018).

O diagnóstico da CIVD em medicina veterinária ainda encontra-se em discussão, não havendo consenso sobre o tema. Sugere-se a presença do distúrbio quando há presença de três alterações dos seguintes parâmetros: trombocitopenia, elevação dos produtos degradados da fibrina, prolongamento do tempo de protrombina e/ou tempo de tromboplastina parcial ativado. Nos quadros suspeitos apenas duas alterações são necessárias (Rimpo et al., 2018).

2.2.9 Encefalopatia associada à sepse

Com instalação precoce e diagnóstico pouco frequente, a encefalopatia associada à sepse (EAS), os quadros de *delirium* e disfunção cerebral possuem impacto cognitivo mesmo após alta hospitalar, além de estar associado com pior prognóstico. Anormalidades eletrofisiológicas e alterações visibilizadas nos exames de imagens estão presentes, com mudança no eletroencefalograma (Heming et al., 2017).

A fisiopatologia não é totalmente elucidada, sugerindo desequilíbrio energético, disfunção mitocondrial e vascular, lesão oxidativa, alterações nos

neurotransmissores, neuroinflamação e morte celular como principais pontos. Não há tratamento específico, e deve ser direcionada para causa base, no caso a sepse. Caso intervenção farmacológica seja necessário deve-se evitar os benzodiazepínicos e suspensão precoce do sedativo parenteral, e priorizar os fármacos analgésicos como a dexmedetomidina (Wu et al., 2014; Andonegui et al., 2018).

2.2.10 Disfunção gastrointestinal

A motilidade do trato gastrointestinal (TGI) é dependente da atividade mioelétrica, contratilidade, tônus, complacência e trânsito. Qualquer alteração observa-se a ocorrência da dismotilidade gastrointestinal muito comum no paciente séptico, haja vista que a motilidade é alterada por peptídeos vasoativos, óxido nítrico e interleucina (Haak & Wiersinga, 2017).

O TGI é o sistema com maior número de células linfoides. Quando ocorre a ativação imune observam-se consequências sistêmicas, além da perpetuação da resposta inflamatória (Cabrera-Perez et al., 2016). Os sinais clínicos podem variar, sendo comum a redução dos ruídos hidroaéreos, vômitos e refluxo gástrico em 23% dos cães em condições críticas, diarreia, distensão abdominal e sangramento digestivo (Whitehead et al., 2016).

A reduzida oferta de oxigênio tecidual nos quadros sépticos acarreta impactos direto no enterócitos, com redução do número e função. As consequências observadas são intolerância a nutrição enteral e síntese de substâncias produzidas por essas células além de gastroparesia e ileoparesia. O muco protetor da mucosa também reduz o volume e não se torna mais uniforme, associado com afastamento das junções comunicantes entre as células acarretando em translocação bacteriana (Otani & Coopersmith, 2019).

2.2.11 Disfunção endócrina

As alterações no sistema nervoso central acabam atuando no eixo hipotalâmico-pituitária-adrenal, o que resulta na liberação do hormônio liberador de corticotropina além da arginina vasopressina. A ativação do eixo eleva a liberação do cortisol endógeno por glândulas adrenais, que inicialmente apresentam-se de forma vigorosa por liberar o estoque de armazenagem, porém com a persistência do quadro séptico evolui para insuficiência adrenal do paciente crítico (Gheorghită et al., 2015).

A síntese da arginina vasopressina é determinada por uma série de fatores, dentre eles o volume sanguíneo circulante já que possui efeitos vasopressores e de retenção de líquido. Nos quadros de sepse, 15 minutos após instalação, já é verificado a elevação maciça do hormônio entre 20-200 vezes, seguido por seu esgotamento (Ingels et al., 2018).

O metabolismo da glicose também é uma alteração importante nos pacientes sépticos. Os quadros de hiperglicemia podem se fazer presentes pois a liberação intensa de citocinas atuam como fator de resistência insulínica, além da ativação da glicogenólise e gliconeogênese, ativação do ciclo de Cori que converte o lactato sérico em glicose, entre outros. Os quadros de hiperglicemia estão associados ao pior prognóstico pois alteram a resposta do hospedeiro ao patógeno, com redução da quimiotaxia dos leucócitos e fagocitose, aumento da concentração das citocinas pró-inflamatórias, formação de espécies reativas de oxigênio e efeitos pró-trombóticos (Ingels et al., 2018).

A leptina, hormônio sintetizado por tecido adiposo, apresenta como função controle energético e do centro da saciedade. Nos indivíduos sépticos verifica-se seu valores séricos aumentados elevando a inflamação sistêmica. Verifica-se correlação positiva entre leptina, IL-6 e TNF- α com pior prognóstico (Ingels et al., 2018).

2.2.12 Estratégias terapêuticas

As estratégias de intervenção do paciente séptico são derivadas das diretrizes da Campanha de Sobrevivência a Sepse desde o ano de 2004. No ano 2018, os pacotes de três e seis horas foram agrupados no pacote da primeira hora, por se tratar de uma afecção emergencial. O tempo começa a ser contado a partir da triagem do paciente, sendo que na primeira hora deve ser instituído a mensuração do lactato, obtenção da cultura e antibiograma associado com administração dos agentes antimicrobianos de amplo espectro de ação, rápida administração de solução cristalóide em caso de hipotensão ou lactato maior ou igual a 4 mmol/L e, administração do vasopressor em pacientes hipotensos durante a restituição volêmica para manutenção da pressão arterial média acima ou igual a 65 mmHg (Levy et al., 2018).

A mensuração do lactato é importante, haja vista que é um marcador da presença do metabolismo anaeróbico sistêmico em decorrência da hipóxia tecidual e excesso de estimulação adrenérgica. A hiperlactatemia está associado ao pior

prognóstico com mortalidade em média de 29%, caso não ocorrer resolução entre 6-12 horas. A restituição volêmica é a ferramenta primordial para resolução dos quadros de hiperlactatemia, preconizando redução de 50% entre 1-2 horas após terapêutica, buscando estar na faixa de normalidade menor que 2 mmol/L (Rosenstein et al., 2018).

A coleta da cultura para realização da diferenciação etiológica idealmente deve ser realizada anterior a administração do agente antimicrobiano, para cultura de organismos aeróbios e anaeróbios porém, não deve-se atrasar a administração do antimicrobiano em decorrência da coleta de material (Levy et al., 2018).

O agente antimicrobiano escolhido é embasado na forma empírica porém racional, com foco nos quatro quadrantes para englobar gram positivo, gram negativo, aeróbio e anaeróbio. Caso após a primeira hora for descartado o caso séptico, a administração deverá ser descontinuada. A escolha de mais de uma base geralmente é necessário, de forma exclusiva intravenosa e de preferência na forma de infusão contínua obedecendo o programa antimicrobiano Stewardship, escalonando ou descalonando embasado por antibiograma. O foco da infecção é de fundamental importância para escolha do agente, assim como a avaliação da retirada do nicho infeccioso. Considerar também o local da aquisição do agente (hospitalar ou comunidade), infecções prévias ou uso de antimicrobianos recente (Pulia et al., 2017; Norris et al., 2019).

A sepse enquadra-se no quadro de choque distributivo, sendo fundamental a restituição volêmica. Nesse caso a hipovolemia se faz presente com taquicardia, rebaixamento do nível de consciência, pulso periférico fraco, ausência da distensão venosa após obstrução do fluxo, além dos sinais clássicos de desidratação como enoftalmia, aumento do tempo de preenchimento capilar (TPC) e retardo no retorno da prega cutânea. Nos casos de hipovolemia, como ocorre na sepse, a restituição volêmica é de forma rápida, sendo que em cães emprega-se a taxa de choque de 90 ml/kg/h, na quais alíquotas de 20 ml/kg pode ser iniciado como prova de carga durante 15 minutos afim de restauração rápida do volume perdido, não ultrapassando o valor de três cargas. Após retirada do quadro de hipovolemia, a classificação da desidratação deve ser realizada e corrigida entre 4-24 horas (Byers, 2017).

As metas da restituição volêmica são restauração dos sinais vitais, normalização do estado de consciência, normalização da pressão arterial e lactato sérico, saturação venosa central de oxigênio maior que 70%, volume globular acima

de 25%, débito urinário (DU) maior que 1 ml/kg/h, oximetria de pulso maior que 93% em fração inspirada de oxigênio de 21% e pressão venosa central (PVC) entre 5-10 cmH₂O (Byers, 2017).

A hiporresponsividade vascular decorrente dos quadros sépticos é o fator predominante para quadros hipotensivos, mesmo com restituição volêmica. A existência de hipotensão não responsiva a fluidoterapia deve ser corrigida de forma imediata, com administração do hemitartato de noradrenalina. A utilização desse fármaco propicia potente efeito nos receptores α 1-adrenérgicos porém baixa atuação cronotrópica e inotrópica diminuindo a incidência de arritmias. Pacientes reanimados volêmicamente, que recebem norepinefrina, apresentam elevação na taxa de filtração glomerular, ritmo de diurese, melhora da função renal, aumento do fluxo esplâncnico e cerebral na dose de 0,1-1,5 mcg/kg/min (Silverstein & Santoro Beer, 2015; Levy et al., 2018).

2.3 Solução salina hipertônica

A solução salina hipertônica (SSH) foi, primeiramente utilizada pelo cirurgião militar Penfield em 1917, na concentração de 1,8% em cães para o tratamento de hemorragia aguda com sucesso na reversão do quadro. Cientificamente, os primeiros estudos surgiram após Velascos e colaboradores utilizarem a salina hipertônica a 7,5% em cães com perda de 50% de volemia oriunda de choque hipovolêmico hemorrágico (Velasco, et al., 1980; Oliveira, 2002). A solução hipertônica de NaCl a 7,5% é obtida com a adição de 35 mL de NaCl a 20% a 65 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9%, resultando em uma composição com 1283mEq/L de íons Na⁺ e 1283 mEq/L de íons Cl⁻ (Bulger & Hoyt, 2012).

De acordo com Friedman et al., (2008), a SSH promove efeitos multissistêmicos no organismo animal, como restituição volêmica e pressórica; elevação da pré-carga e, como consequência, débito cardíaco; redução do edema endotelial e tecidual; vasodilatação arteriolar; reversão do choque hemorrágico refratário; atenuação dos quadros de acidose metabólica; controle de interleucinas; restauração do fluxo sanguíneo, em destaque para rins, fígado e intestinos; melhora significativa da microcirculação; e agente anti-inflamatório principalmente no complexo leucócito-endotélio.

Inicialmente a sua administração, a elevação da pressão arterial é observada devido ao componente osmótico, com atração osmótica do líquido extravascular para intravascular, propiciando melhor e maior oferta de oxigênio, débito cardíaco e taxa de extração de oxigênio, ambos de forma transitória (Oliveira et al., 2002). Segundo Oliveira (2002), após observa-se uma osmolaridade de 2.400 mOsm/L, o que garante um efeito positivo sobre o quadro pressórico durante 45 minutos. Quando se administra a SSH 7,5% no volume de 4 mL/kg ocorre, segundo Friedman, et al. (2008), ocorre uma sobrecarga de sódio sérico de 5,12 mEqNa+ /kg de peso corpóreo, sendo que elevaria de forma considerável os níveis desse íon no organismo, mas não é comum verificar este efeito clínico pois os íons sódio se dirigem continuamente para o interstício celular na tentativa de equilibrar o gradiente de concentração.

Em sepse, essa solução foi inicialmente testada em cobaias cursando com choque séptico por ligação e perfuração cecal (Coimbra et al., 1995). Os resultados observados neste estudo incluíram um menor número de bactérias encontradas no soro das cobaias, associado com um menor número de abscessos presentes no fígado e pulmões, além de uma menor injúria nesses órgãos, sugestivo que a solução hipertônica atuou de forma modulatória na resposta imune. Além disso, segundo Friedman, et al. (2008), algumas características da SSH a tornam importante ferramenta nos pacientes em quadros sépticos, pois eleva de forma rápida o volume intravascular, melhora as funções cardiovasculares e hemodinâmicas, melhora a distribuição sanguínea global e principalmente microcirculatória e atua como agente anti-inflamatório, atenuando os quadros da SDMO e SRIS.

Hannemann et al. (1996), no qual os autores utilizaram a SSH a 7,5% em homens com sepse, obteve-se melhoria no débito cardíaco de 24%, no transporte de oxigênio, na elevação da pressão alvéolo-capilar, e na oxigenação tecidual. Algumas hipóteses para esses achados são de elevação do volume circulante, efeito inotrópico positivo nos miócitos, redução da pós-carga devido a sua atividade vasodilatadora alveolar, dilatação pré-capilar. O aumento na oferta de oxigênio tem como gêneses a redução do edema endotelial e intersticial, redução do tamanho das hemácias e elevação do fluxo sanguíneo mesentérico. Além disso, como as células do miocárdio também ficam edematosas nos quadros de sepse, a SSH acaba reduzindo o inchaço celular, restaurando o potencial de membrana, esse evento eleva a contratilidade cardíaca (Mazzoni et al., 1989; Oliveira et al., 2002).

Sabe-se que a SSH pode apresentar ação anti-inflamatória, reduzindo os níveis de citocinas pró-inflamatórias circulantes, redução do edema das células endoteliais, permitindo assim um maior fluxo sanguíneo aos tecidos (Junger et al., 1994; Coimbra et al., 1995), melhora da função cardíaca, via redução do edema dos miócitos e controle dos quadros de acidose metabólica (Oliveira, 2002; Velasco, et al., 1980). Com a administração da SSH observa-se uma redução da interação entre leucócitos e células endoteliais, sugerindo um importante efeito na patogênese da SARA (Banerjee et al., 2013).

2.4 Procalcitonina e AAS

A procalcitonina, que é um pró-hormônio da calcitonina, apresenta em sua constituição 116 aminoácidos. O pró-hormônio é produzido pelas células C da glândula tireoide e uma pequena parte nos pulmões. Em indivíduos saudáveis, a concentração sérica é mínima, estando presente apenas no meio intracelular dessas células, porém em indivíduos com quadros sépticos graves observa-se níveis significativos na circulação sistêmica, superior a mil vezes o valor da normalidade. Apresenta sensibilidade de 94% como indicador de sepse, e importante biomarcador para retirada dos agentes antimicrobianos. Pacientes humanos que apresentaram redução maior igual a 80% em 72 horas apresentaram melhor prognóstico (Hansen et al., 2018; Iankova et al., 2018).

A procalcitonina apresenta maior sensibilidade e especificidade para diagnóstico de sepse em comparação com a proteína C reativa, com 79% de sensibilidade e 84% de especificidade, contra 69% de sensibilidade e 77% de especificidade da proteína C reativa. O estímulo para sua produção é decorrente das IL-6, IL-1 β , TNF- α e diretamente lipopolissacarídeos das membranas bacterianas. Inicia-se a produção duas horas após estímulo, com pico entre 12-24 horas, e meia-vida cerca de 24 horas (Eschborn & Weitkamp, 2019).

Atualmente existem poucas informações a respeito da procalcitonina em cães. A expressão gênica do polipeptídeo alfa relacionado a calcitonina ocorre no baço, fígado e pulmão ou seja, extra-tireoidiana, com elevação significativa nos quadros de parvovirose canina, atuando como proteína de fase aguda em cães e em equinos, com estabilidade prolongada quando congelada a -80°C (Goggs et al., 2018).

Segundo Troia et al., (2018), utilizaram 53 cães sépticos na admissão com classificação embasada nos critérios de SIRS mais foco infeccioso comprovado, com

18 animais sem sinais de disfunção orgânica, 24 em sepse grave e 11 em choque séptico. As mensurações foram realizadas no tempo 0 (zero), 24 e 48 horas. Como resultado observado, verificaram a redução em 48 horas dos níveis séricos dos sobreviventes, sendo que nos animais com redução nas primeiras 24 horas altas taxas de sobrevivência comparada aos não sobreviventes. Os valores para cães saudáveis foram de 0,0416 ng/mL e 0,1030 ng/mL para cães sépticos.

A amiloide A sérica (AAS) é uma proteína pequena composta por 104 aminoácidos. A sua síntese ocorre no fígado que pode apresentar elevação sérica, em 24 horas, acima 1000 vezes o valor normal em quadros inflamatórios nos pacientes humanos (Sack, 2018). Em cães observa-se o aumento durante resposta de fase aguda decorrente do parvovírus (Yule et al., 1997) associado com rápido declínio (Cerón et al., 2005). Cadelas com piometra apresentam valores elevados de AAS, derivada de intensa quantidade de citocina inflamatória circulante decorrente do quadro de leucocitose (Dąbrowski et al., 2007). Valor de referência para cães saudáveis é menor que 1,06 mg/L (Christensen et al., 2014).

2.5 Referências Bibliográfica

Alessandri, A. L., Sousa, L. P., Lucas, C. D., Rossi, A. G., Pinho, V., & Teixeira, M. M. (2013). Resolution of inflammation: Mechanisms and opportunity for drug development. *Pharmacology & Therapeutics*, 139(2), 189–112. doi:10.1016/j.pharmthera.2013.04.006

Alobaidi, R., Basu, R. K., Goldstein, S. L., & Bagshaw, S. M. (2015). Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. *Seminars in Nephrology*, 35(1), 2–11. doi:10.1016/j.semnephrol.2015.01.002

Andonegui, G., Zelinski, E. L., Schubert, C. L., Knight, D., & Kubes, P. (2018). Targeting inflammatory monocytes in sepsis-associated encephalopathy and long-term cognitive impairment. *JCI Insight*, 3(9), 1-20. doi:10.1172/jci.insight.99364

Angus, D. C. (2012). The Acute Respiratory Distress Syndrome What's in a Name?. *Journal of the American Medical Association*, 307(23), 2542-2544. doi:10.1001/jama.2012.676

Banerjee, A., Moore, E. E., McLaughlin, N. J., Lee, L., Jones, W. L., Johnson, J. L., Silliman, C. C. (2013). Hyperosmolarity Attenuates TNF- α -Mediated Proinflammatory Activation of Human Pulmonary Microvascular Endothelial Cells. *Shock*, 39(4), 366–372. doi:10.1097/shk.0b013e3182894016

Barbosa, B. C., Freitas, P. M. C., Alves, F. S., Salvato, L. A., Luz, M. R., Paes, P. R. O., ... Faleiros, R. R. (2017). Administração seriada de salina hipertônica 7,5% na terapia para sepse grave decorrente da síndrome da diarreia hemorrágica aguda em cães. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 37(9), 963–970. doi:10.1590/s0100-

736x2017000900011

- Bernard, G. R., & Artigas, A. (2016). The definition of ARDS revisited: 20 years later. *42(5)*, 640-642. doi:10.1007/s00134-016-4281-z
- Bernard, G. R., Artigas, A., Brigham, K. L., Carlet, J., Falke, K., Hudson, L. (1994). Report of the American-European consensus conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Intensive Care Medicine*, *20(3)*, 225–232. doi:10.1007/bf01704707
- Brazil, J. C., & Parkos, C. A. (2016). Pathobiology of neutrophil-epithelial interactions. *Immunological Reviews*, *273(1)*, 94–111. doi:10.1111/imr.12446
- Bulger, E. M., & Hoyt, D. B. (2012). *Hypertonic Resuscitation After Severe Injury*. *Advances in Surgery*, *46(1)*, 73–85. doi:10.1016/j.yasu.2012.03.001
- Byers, C. G. (2017). Fluid Therapy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, *47(2)*, 359–371. doi:10.1016/j.cvsm.2016.09.007
- Cabrera-Perez, J., Badovinac, V. P., & Griffith, T. S. (2016). Enteric immunity, the gut microbiome, and sepsis: Rethinking the germ theory of disease. *Experimental Biology and Medicine*, *242(2)*, 127–139. doi:10.1177/1535370216669610
- Caldeira Filho, M., Westphal, G. A. Fisiopatologia da sepse e do choque séptico. In.: GUIMARÃES, H.P., LOPES, R.D., LOPES, A.C. *Tratado de medicina de urgência, emergência, pronto-socorro e UTI*. São Paulo: Editora Atheneu, v. 2, p.1211- 1225, 2010.
- Cerón,, J. J., Eckersall,, P. D., & Martínez-Subiela, S. (2005). Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Veterinary Clinical Pathology*, *34(2)*, 85–99. doi:10.1111/j.1939-165x.2005.tb00019.x
- Chervier, C., Cadoré, J. L., Rodriguez-Piñeiro, M. I., Deputte, B. L., & Chabanne, L. (2012). Causes of anaemia other than acute blood loss and their clinical significance in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, *53(4)*, 223–227. doi:10.1111/j.1748-5827.2011.01191.x
- Chikazawa, S., & Dunning, M. D. (2016). A review of anaemia of inflammatory disease in dogs and cats. *Journal of Small Animal Practice*, *57(7)*, 348–353. doi:10.1111/jsap.12498
- Chousterman, B. G., Swirski, F. K., & Weber, G. F. (2017). Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Seminars in Immunopathology*, *39(5)*, 517–528. doi:10.1007/s00281-017-0639-8
- Christensen, B. M., Langhorn, R., Goddard, A., Andreasen, B. E., Tvarijonaviciute, A., Kirpensteijn, J., . . . Kjelgaard-Hansen, M. (2014). Comparison of serum amyloid A and C-reactive protein as diagnostic markers of systemic inflammation in dogs. *Canadian Veterinary Journal*, *2(55)*, 161-168.
- Churpek, M. M., Zdravetz, F. J., Winslow, C., Howell, M. D., & Edelson, D. P. (2015). Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients. *American Journal of*

Respiratory and Critical Care Medicine, 192(8), 958-964. doi:10.1164/rccm.201502-0275OC

Coimbra, R., Junger, W. G., Liu, F. C., Loomis, W. H., & Hoyt, D. B. (1995). Hypertonic/hyperoncotic fluids reverse prostaglandin E2 (PGE2)-induced T-cell suppression. *Shock*, 45(4), 45-49. doi:10.1097/00024382-199507000-00007

Coimbra, R., Junger, W. G., Liu, F. C., Loomis, W. H., & Hoyt, D. B. (1995). Hypertonic/Hyperoncotic Fluids Reverse Prostaglandin E2 (PGE2)-Induced T-Cell Suppression. *Shock*, 4(1), 45–49. doi:10.1097/00024382-199507000-00007

Cortellini, S., Pelligand, L., Syme, H., Chang, Y. M., & Adamantos, S. (2015). Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Dogs With Sepsis Undergoing Emergency Laparotomy: A Prospective Case-Control Study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(6), 1595–1602. doi:10.1111/jvim.13638

Cotmore, S. F., Agbandje-McKenna, M., Canuti, M., Chiorini, J. A., Eis-Hubinger, A., & Tijssen, P. (2019). ICTV Virus Taxonomy Profile: Parvoviridae. *Journal of General Virology*, 100, 367-368. doi: 10.1099/jgv.0.001212

Cowgill, L. Grading of acute kidney injury. International Renal Interest Society, 2016. Disponível em: www.iris-kidney.com/pdf/4_Idc-revised-grading-of-acute-kidney-injury.pdf; acessado em 24/11/2019.

Dąbrowski, R., Kostro, K., Lisiecka, U., Szczubiał, M., & Krakowski, L. (2009). Usefulness of C-reactive protein, serum amyloid A component, and haptoglobin determinations in bitches with pyometra for monitoring early post-ovariohysterectomy complications. *Theriogenology*, 72(4), 471–476. doi:10.1016/j.theriogenology.2009.03.017

Declue, A. E., & Cohn, L. A. (2007). Acute respiratory distress syndrome in dogs and cats: a review of clinical findings and pathophysiology. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 17(4), 340-347. doi:10.1111/j.1476-4431.2007.00247.x

Del Sorbo, L., Ranieri, V. M., & Ferguson, N. D. (2016). The Berlin definition met our needs: yes. *Intensive Care Medicine*, 42(5), 643-647. doi:10.1007/s00134-016-4286-7

Dhainaut, J. F., Marin, N., Mignon, A., & Vinsonneau, C. (2001). Hepatic response to sepsis: Interaction between coagulation and inflammatory processes. *Critical Care Medicine*, 29(1), 42–47. doi:10.1097/00003246-200107001-00016

El-Benna, J., Hurtado-Nedelec, M., Marzaioli, V., Marie, J.-C., Gougerot-Pocidallo, M.-A., & Dang, P. M.-C. (2016). Priming of the neutrophil respiratory burst: role in host defense and inflammation. *Immunological Reviews*, 273(1), 180–193. doi:10.1111/imr.12447

Eschborn, S., & Weitkamp, J.-H. (2019). Procalcitonin versus C-reactive protein: review of redetics and. *Journal of Perinatology*, 1-11. doi:10.1038/s41372-019-0363-4

- Friedman, G., Soriano, F. G., & Rios, E. C. (2008). Reposição de volume na sepse com solução salina hipertônica. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 20(3), 267-277.
- Gando, S., Kameue, T., Matsuda, N., Sawamura, A., Hayakawa, M., & Kato, H. (2004). Systemic Inflammation and Disseminated Intravascular Coagulation in Early Stage of ALI and ARDS: Role of Neutrophil and Endothelial Activation. *Inflammation*, 28(4), 237–244. doi:10.1023/b:ifla.0000049049.81688.fe
- Gheorghiuță, V., Barbu, A. E., Gheorghiu, M. L., & Căruntu, F. A. (2015). Endocrine dysfunction in sepsis: a beneficial or deleterious host response? *GERMS*, 5(1), 17–25. doi:10.11599/germs.2015.1067
- Ghosh, G., Wang, V. Y.-F., Huang, D.-B., & Fusco, A. (2012). NF-κB regulation: lessons from structures. *Immunological Reviews*, 246(1), 36–58. doi:10.1111/j.1600-065x.2012.01097.x
- Goddard, A., & Leisewitz, A. L. (2010). Canine Parvovirus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(6), 1041–1053. doi:10.1016/j.cvsm.2010.07.007
- Goggs, R., Mastrocco, A., & Brooks, M. B. (2018). Retrospective evaluation of 4 methods for outcome prediction in overt disseminated intravascular coagulation in dogs (2009-2014): 804 cases. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care.*, 00(0), 1-10. doi:10.1111/vec.12777
- Goggs, R., Milloway, M., Troia, R., & Giunti, M. (2018). Plasma procalcitonin concentrations are. *Veterinary Record Open*, 1(5), 1-10. doi:10.1136/vetreco-2017-000255
- Gotts, J. E. & Matthay, M. A. (2016). Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ*, 353-373. doi:10.1136/bmj.i1585
- Goyette, R. E., Key, N. S., & Ely, E. W. (2004). Hematologic Changes in Sepsis and Their Therapeutic Implications. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 25(6), 645–659. doi:10.1055/s-2004-860979
- Guarda, I. F. M. S. Estudo dos efeitos do etil-piruvato, salina hipertônica e do Ringer lactato sobre a resposta da microcirculação mesentérica em modelo de sepse induzida por Escherichia coli em ratos. 2014. 61f. Tese (Doutorado em Ciências). Universidade de São Paulo, São Paulo.
- Haak, B. W., & Wiersinga, W. J. (2017). The role of the gut microbiota in sepsis. *he Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2(2), 135–143. doi:10.1016/s2468-1253(16)30119-4
- Hannemann, L., Reinhart, K., Korell, R., Spies, C., & Bredle, D. L. (1996). Hypertonic Saline In Stabilized Hyperdynamic Sepsis. *Shock*, 5(2), 130–134. doi:10.1097/00024382-199602000-00008
- Hansen, C., Scupp, T., Nelson, J., & Brainard, J. (2018). Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results from. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.*, 1-10. doi:10.1164/rccm.201712-2544rr

Hauptman, J. V., Walshaw, R., & Olivier, N. B. (1997). Evaluation of the Sensitivity and Specificity of Diagnostic Criteria for Sepsis in Dogs. *Veterinary Surgery*, 26(5), 393–397. doi:10.1111/j.1532-950x.1997.tb01699.x

Heming, N., Mazeraud, A., Verdonk, F., Bozza, F. A., Chrétien, F., & Sharshar, T. (2017). Neuroanatomy of sepsis-associated encephalopathy. *Critical Care*, 2-6. doi:10.1186/s13054-017-1643-z

Iankova, I., Thompson-Leduc, P., Kirson, N. Y., Rice, B., Hey, J., Krause, A., Schuetz, P. (2018). Efficacy and Safety of Procalcitonin Guidance in Patients With Suspected or Confirmed Sepsis. *Critical Care Medicine*, 46(5), 691–698. doi:10.1097/ccm.0000000000002928

Ingels, C., Gunst, J., & Van den Berghe, G. (2018). Endocrine and Metabolic Alterations in Sepsis and Implications for Treatment. *Critical Care Clinics*, 34(1), 81–96. doi:10.1016/j.ccc.2017.08.006

Ísola, A. M. (2013). Ventilação mecânica na síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) e choque séptico: Como cuidar? Em R. A. Viana, *SEPSE para enfermeiros: as horas de ouro: identificando e cuidando do paciente séptico* (Vol. 2º). São Paulo: Atheneu

Janz, D. R., & Ware, L. B. (2015). The role of red blood cells and cell-free hemoglobin in the pathogenesis of ARDS. *Journal of Intensive Care*, 3(1). doi:10.1186/s40560-015-0086-3

Jitpean, S., Pettersson, A., Höglund, O. V., Holst, B. S., Olsson, U., & Hagman, R. (2014). Increased concentrations of Serum amyloid A in dogs with sepsis caused by pyometra. *BMC Veterinary Research*, 10(1). doi:10.1186/s12917-014-0273-9

Junger, W. G., Liu, F. C., Loomis, W. H., & Hoyt, D. B. (1994). Hypertonic saline enhances cellular immune function. *Circulatory shock*, 42(4), 190-196.

Kakahana, Y., Ito, T., Nakahara, M., Yamaguchi, K., & Yasuda, T. (2016). Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management. *Journal of Intensive Care*, 4(1), 22-32. doi:10.1186/s40560-016-0148-1

Kaukonen, K. M., Bailey, M., Pilcher, D., Cooper, D. J., & Bellomo, R. (2015). Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. *New England Journal of Medicine*, 372(17), 1629–1638. doi:10.1056/nejmoa1415236

Keir, I., & Kellum, J. A. (2015). Acute kidney injury in severe sepsis: Pathophysiology, diagnosis, and treatment recommendations. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 25(2), 200–209. doi:10.1111/vec.12297

Kenney, E. M., Rozanski, E. A., Rush, J. E., deLaforcade-Buress, A. M., Berg, J. R., Silverstein, D. C. (2010). Association between outcome and organ system dysfunction in dogs with sepsis: 114 cases (2003–2007). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 236(1), 83-87. doi: 10.2460/javma.236.1.83

Kilian, E., Suchodolski, J. S., Hartmann, K., Mueller, R. S., Wess, G., & Unterer, S. (2018). Long-term effects of canine parvovirus infection in dogs. *PLOS ONE*, 13(3), 1-11. doi:10.1371/journal.pone.0192198

Kim, Y. M., Polzin, D. J., Rendahl, A., & Granick, J. L. (2019). Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in dogs with stable or progressive kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1-8. doi:10.1111/jvim.15428

Kitsis, M. *Avaliação de complicações pulmonares em cães com sepse grave submetidos á terapia intensiva*. 2011. 94f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. São Paulo, 2011.

Laforcade, A. M., Freeman, L. M., Shaw, S. P., Brooks, M. B., Rozanski, E. A., & Rush, J. E. (2003). Hemostatic Changes in Dogs with Naturally Occurring Sepsis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(5), 674–679. doi:10.1111/j.1939-1676.2003.tb02499.x

Letendre, J. A., Goggs, R. (2018). Determining prognosis in canine sepsis by bedside measurement of cell-free DNA and nucleosomes. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 28(6), 503-511. doi: 10.1111/vec.12773

Levi, M., & Opal, S. M. (2016). Coagulation Abnormalities in Critically Ill Patients. *Surgical Intensive Care Medicine*, 463–471. doi:10.1007/978-3-319-19668-8_34

Levy, M. M., Evans, L. E., & Rhodes, A. (2018). The Surviving Sepsis Campaign Bundle. *Critical Care Medicine*, 46(6), 997–1000. doi:10.1097/ccm.0000000000003119

Mammoto, A., Mammoto, T., Kanapathipillai, M., Wing Yung, C., Jiang, E., Jiang, A., Ingber, D. E. (2013). Control of lung vascular permeability and endotoxin-induced pulmonary oedema by changes in extracellular matrix mechanics. *Nature Communications*, 4(1). doi:10.1038/ncomms2774

Martella, V., Lanave, G., Mihalov-Kovács, E., Marton, E., Varga-Kugler, R., Kaszab, E., & Bányai, K. (2018). Novel Parvovirus Related to Primate Bufaviruses in Dogs. *Emerging Infectious Diseases*, 24(6), 1061–1068. doi:10.3201/eid2406.171965

Mazzoni, M. C., Borgstrom, P., Afors, K.-E., & Intaglietta, M. (1989). Dynamic fluid redistribution in hyperosmotic resuscitation of hypovolemic hemorrhage. *Resuscitation*, 18(1), 112–113. doi:10.1016/0300-9572(89)90123-8

McClintock, D., Zhuo, H., Wickersham, N., Matthay, M. A., & Ware, L. B. (2008). Biomarkers of inflammation, coagulation and fibrinolysis predict mortality in acute lung injury. *Critical Care*, 12(2), R41. doi:10.1186/cc6846

- Meduri, G. U., & Yates, C. R. (2004). Systemic Inflammation-Associated Glucocorticoid Resistance and Outcome of ARDS. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1024(1), 24–53. doi:10.1196/annals.1321.004
- Mira, J. C., Gentile, L. F., Mathias, B. J., Efron, P. A., Brakenridge, S. C., Mohr, A. M., Moldawer, L. L. (2017). Sepsis Pathophysiology, Chronic Critical Illness, and Persistent Inflammation-Immunosuppression and Catabolism Syndrome. *Critical Care Medicine*, 45(2), 253–262. doi:10.1097/ccm.0000000000002074
- Miranda, C., Parrish, C. R., & Thompson, G. (2016). Epidemiological evolution of canine parvovirus in the Portuguese domestic dog population. *Veterinary Microbiology*, 183(1), 37–42. doi:10.1016/j.vetmic.2015.11.037
- Nessler, N., Launey, Y., Aninat, C., White, J., Corlu, A., Pieper, K., & Seguin, P. (2016). Liver Dysfunction Is Associated with Long-Term Mortality in Septic Shock. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 193(3), 335–337. doi:10.1164/rccm.201508-1660le
- Norris, J., Heller, J., Gibson, J., Hardefeldt, L., Hyndman, T., Nielsen, T., & Britton, S. (2019). Development of a veterinary antimicrobial stewardship online training program for Australian veterinarians: a national collaborative effort. *Australian Veterinary Journal*, 97(1), 290-291. doi:10.1111/avj.12821
- Oliveira, R. P., Velasco, I., Soriano, F., & Friedman, G. (2002). *Critical Care*, 6(5), 418. doi:10.1186/cc1541
- Otani, S., & Coopersmith, C. M. (s.d.). Gut integrity in critical illness. *Journal of Intensive Care*, 7(1), 7-17. doi:10.1186/s40560-019-0372-6
- Parrish, C. R., Have, P., Foreyt, W. J., Evermann, J. F., Senda, M., & Carmichael, L. E. (1988). The Global Spread and Replacement of Canine Parvovirus Strains. *Journal of General Virology*, 69(5), 1111–1116. doi:10.1099/0022-1317-69-5-1111
- Peerapornratana, S., Manrique-Caballero, C. L., Gómez, H., & Kellum, J. A. (2019). Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney International*, 96(1), 1083-1099. doi:10.1016/j.kint.2019.05.026
- Platt, S. R., & Olby, N. J. (2004). Neurological Emergencies. Em S. R. Platt, & N. J. Olby, *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology*. (pp. 320-336.). England: BSAVA.
- Pulia, M. S., Redwood, R., & Sharp, B. (2017). Antimicrobial Stewardship in the Management of Sepsis. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 35(1), 199–217. doi:10.1016/j.emc.2016.09.007
- Rabelo, R. C. (2013). *Emergências em pequenos animais: condutas clínicas e cirúrgicas no paciente grave*. São Paulo: Elsevier.
- Redfors, B., Bragadottir, G., Sellgren, J., Swärd, K., & Ricksten, S. E. (2010). Effects of norepinephrine on renal perfusion, filtration and oxygenation in vasodilatory shock and acute kidney injury. *Intensive Care Medicine*, 37(1), 60–67. doi:10.1007/s00134-010-2057-4

- Rimpo, K., Tanaka, A., Ukai, M., Ishikawa, Y., Hirabayashi, M., & Shoyama, T. (2018). Thrombin-antithrombin complex measurement using a point-of-care testing device for diagnosis of disseminated intravascular coagulation in dogs. *PLOS ONE*, *13*(10), 1-12. doi:10.1371/journal.pone.0205511
- Rosenstein, P. G., Tennent-Brown, B. S., & Hughes, D. (2018). Clinical use of plasma lactate concentration. Part 2: Prognostic and diagnostic utility and the clinical management of hyperlactatemia. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, *28*(2), 106–121. doi:10.1111/vec.12706
- Sato, R., & Nasu, M. (2015). A review of sepsis-induced cardiomyopathy. *Journal of Intensive Care*, *3*(1). doi:10.1186/s40560-015-0112-5
- Sack, G. H. (2018). *Serum amyloid A – a review*. *Molecular Medicine*, *24*(1). doi:10.1186/s10020-018-0047-0
- Sharp, C. R. (2019). Systemic Inflammatory Response Syndrome, Sepsis, and Multiple Organ Dysfunction Syndrome. Em K. J. Drobatz, K. Hopper, E. Rozanski, & D. C. Silverstein, *Textbook of Small Animal Emergency Medicine* (pp. 1030-1037). John Wiley & Sons. doi:10.1002/9781119028994.ch159
- Siew, E. D., Ware, L. B., & Ikizler, T. A. (2011). Biological Markers of Acute Kidney Injury. *Journal of the American Society of Nephrology*, *22*(5), 810–820. doi:10.1681/asn.2010080796
- Silverstein, D. C., & Santoro Beer, K. A. (2015). Controversies regarding choice of vasopressor therapy for management of septic shock in animals. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, *25*(1), 48-54. doi:10.1111/vec.12282
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, *315*(8), 801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287
- Strnad, P., Tacke, F., Koch, A., & Trautwein, C. (2016). Liver — guardian, modifier and target of sepsis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *14*(1), 55–66. doi:10.1038/nrgastro.2016.168
- Suchodolski, J. S. (2016). Diagnosis and interpretation of intestinal dysbiosis in dogs and cats. *The Veterinary Journal*, *215*(1), 30–37. doi:10.1016/j.tvjl.2016.04.011
- Sullivan, L. A., Lenberg, J. P., Boscan, P., Hackett, T. B., & Twedt, D. C. (2018). Assessing the Efficacy of Maropitant Versus Ondansetron in the Treatment of Dogs with Parvoviral Enteritis. *Journal of the American Animal Hospital Association*, *54*(1), 338-343. doi:10.5326/jaaha-ms-6650
- Troia, R., Giunti, M., & Goggs, R. (2018). Plasma procalcitonin concentrations predict. *BMC Veterinary Research*, *1*(14), 1-9. doi:10.1186/s12917-018-1427-y
- Tsujikawa, A., Kiryu, J., Yamashiro, K., Nonaka, A., Nishijima, K., Honda, Y., & Ogura, Y. (2000). Interactions Between Blood Cells and Retinal Endothelium in Endotoxic Sepsis. *Hypertension*, *36*(2), 250–258. doi:10.1161/01.hyp.36.2.250

- Velasco, I. T., Pontieri, V., Rocha Jr, S., & Lopes, A. U. (1980). Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. *American Journal of Physiology*, 239(5), 664-673.
- Weingarten, M. A., & Sande, A. A. (2015). Acute liver failure in dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 25(4), 455-473. doi:10.1111/vec.12304
- Weiss, G., & Schaible, U. E. (2015). Macrophage defense mechanisms against intracellular bacteria. *Immunological Reviews*, 264(1), 182-203. doi:10.1111/imr.12266
- Whitehead, K., Cortes, Y., & Eirmann, L. (2016). Gastrointestinal dysmotility disorders in critically ill dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 26(2), 234-253. doi:10.1111/vec.12449
- Wu, J., Zhang, M., Hao, S., Jia, M., Ji, M., Qiu, L., Li, K. (2014). Mitochondria-Targeted Peptide Reverses Mitochondrial Dysfunction and Cognitive Deficits in Sepsis-Associated Encephalopathy. *Molecular Neurobiology*, 52(1), 783-791. doi:10.1007/s12035-014-8918-z
- Xie, L., Liu, Y., & ZHAO, X. (2004). Effects of prone position ventilation on inflammatory factors in blood and bronchial alveolar lavage fluid of acute respiratory distress syndrome dogs caused by pulmonary and extrapulmonary insults. *Chinese Medical Journal*, 84(14), 1200-1204.
- Yalcin, E., & Keser, G. O. (2017). Comparative efficacy of metoclopramide, ondansetron and maropitant in preventing parvoviral enteritis-induced emesis in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 40(6), 509-606. doi:10.1111/jvp.12396
- Yule, T. D., Roth, M. B., Dreier, K., Johnson, A. F., Palmer-Densmore, M., Simmons, K., & Fanton, R. (1997). *Canine parvovirus vaccine elicits protection from the inflammatory and clinical consequences of the disease*. *Vaccine*, 15(6-7), 720-729. doi:10.1016/s0264-410x(96)00232-0

3. CAPÍTULO II

Impacto da administração sequencial de solução salina hipertônica 7,5% sobre parâmetros clínicos, hematológicos e bioquímicos séricos de cães em sepse grave por parvovírus canino

INTRODUÇÃO

A infecção por parvovírus canino tipo 2 (PVC-2) é a principal causa de admissão em hospitais veterinários de cães filhotes cursando com quadros de gastroenterite hemorrágica aguda. A afecção não apresenta predileção por raça, sexo ou idade, sendo os animais inferiores a seis meses mais susceptíveis. O vírus possui tropismo para células com elevada capacidade mitótica como os enterócitos e células progenitoras mieloide. Os principais achados clínicos são gastrointestinais e hematológicos como de diarreia profusa, aspecto mucoide e sanguinolenta, associado com intenso quadro emético e os quadros de marcada leucopenia (Kilian et al., 2018). Além desses achados clínicos e laboratoriais, pode-se observar o desenvolvimento de quadros sépticos e suas variações, com evolução para sepse grave e até mesmo choque séptico, decorrente da profusa perda hídrica eletrolítica e por translocação bacteriana derivada da lesão do epitélio intestinal (Goddard & Leisewitz, 2010).

Segundo Kilian et al. (2018), a resolução do quadro leucopênico é considerado fator prognóstico nessa afecção, com melhor desfecho quando revertida nas primeiras 24 horas. Não é comum a presença de quadros anêmicos devido ao tempo de vida prolongado das células eritroides, porém se estiver presente pode apresentar sua gênese nos quadros hemorrágicos intestinais, restituição volêmica maciça e anemia da doença inflamatória. A trombocitopenia pode estar presente devido a replicação viral nos megacariócitos.

Não existe tratamento direcionado especificamente ao parvovírus canino, com terapêutica embasada apenas no suporte das alterações clínicas. O mesmo constitui de fluidoterapia em grandes volumes, antibioticoterapia adequada, controle dos quadros eméticos e algícos (Goddard & Leisewitz 2010). O emprego da solução salina hipertônica (SSH) 7,5% demonstrou potencialidade ao ser pesquisada em reverter quadros leucopênicos (Barbosa et al., 2017), por reduzir a migração e perda neutrofílica em casos de parvovírus (Reilly et al., 2016).

Dessa forma, objetivou-se com este estudo comparar o efeito da SSH 7,5% em parâmetros clínicos e laboratoriais entre dois grupos de cães em sepse grave por parvovírus canino tipo-2 naturalmente infectados.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da UFMG sob o número de protocolo 30/2017. Foi um ensaio clínico de centro único, desenvolvido no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Minas Gerais (HV-UFMG), e aleatorizado.

Foram utilizados 24 cães divididos igualmente em dois grupos, grupo controle (CON) e grupo solução salina hipertônica (SSH), diagnosticados com parvovírus canino por teste rápido positivo de fezes (Alere® Parvovirose Ag. Test Kit) obtido via *swab* retal. Os pacientes selecionados apresentaram início do quadro clínico agudo, com ausência de administração farmacológica recente, idade média de $3,0 \pm 0,1$ meses para o grupo CON e $3,2 \pm 1,4$ meses no grupo SSH, sem especificidade para raça e peso médio do grupo CON e SSH de $8,26 \pm 6$ Kg e $10,17 \pm 6$ Kg respectivamente, sem diferença significativa entre os grupos para essas variáveis.

Todos os cães incluídos estavam em sepse grave com ao menos dois critérios da SRIS (quadro 1), foco infeccioso de origem gastrointestinal e ao menos uma disfunção orgânica (quadro 2). A disfunção neurológica foi avaliada via escala Glasgow modificada (quadro 3) e escala AVDN (A- alerta; V- responsivo a voz; D- responsivo a dor; N- não responsivo). Animais que evoluíram para necessidade do vasopressor (choque séptico) foram excluídos.

Quadro 1. Intervalo de valores de variáveis clínicas e laboratorial fisiológicas em cão para diagnóstico de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS).

Variável	Cão
Temperatura retal	< 38,1°C ou > 39,2°C
Frequência cardíaca	> 120 bpm
Frequência respiratória	> 20 mpm
Leucócitos totais; bastonetes	< $6 \times 10^3/\text{mm}^3$ ou > $16 \times 10^3/\text{mm}^3$; > 3%

°C – Graus Celcius; bpm – batimentos por minuto; mpm – movimento por minuto; mm^3 – milímetros cúbicos. Adaptado de Hauptman et al. (1997).

Quadro 2. Disfunções orgânicas associadas ao quadro de sepse grave em cão.

Hipotensão: PAM < 80mmHg ou PAS < 120mmHg
Hipotensão grave: queda abrupta de mais de 40mmHg na PAS ou PAM < 65mmHg
Oligúria (< 2ml/kg/h) ou Creatinina > 2mg/Dl

Hiperbilirrubinemia: > 0,5mg/Dl
Consciência alterada: Glasgow pediátrico modificado < 17 ou AVDN < A
Disfunção respiratória
Trombocitopenia : < 50.000/mm ³ ou queda de mais de 50% em 12 horas
Aumento de TP, TTPA/D-dímero ou queda de fibrinogênio
Íleo paralítico
Albumina < 2,5g/Dl

PAM: pressão arterial média; PAS: pressão arterial sistólica; AVDN: alerta, responsivo a comando verbal, responsivo à dor, não responsivo; TP: tempo de protrombina; TTPA: tempo de tromboplastina ativada. Adaptado de Rabelo (2013).

Quadro 3. Escala de coma Glasgow modificada

	PONTUAÇÃO
ATIVIDADE MOTORA	
Deambulação normal, reflexos espinhais normais	6
Hemiparesia, tetraparesia ou rigidez descerebrada	5
Decúbito, rigidez extensora intermitente	4
Decúbito, rigidez extensora constante	3
Decúbito, rigidez extensora constante com opistótono	2
Decúbito, hipotonia muscular, diminuição ou ausência dos reflexos espinhais	1
REFLEXOS TRONCO ENCEFÁLICO	
Reflexo pupilar à luz e reflexo óculo-cefálico normais	6
Reflexo pupilar à luz reduzido e reflexo óculo-cefálico normal a reduzido	5
Miose arresponsiva bilateral com reflexo óculo-cefálico normal a reduzido	4
Pupilas pontuais com reflexo óculo-cefálico reduzido a ausente	3
Midríase arresponsiva unilateral com reflexo óculo-cefálico reduzido a ausente	2
Midríase arresponsiva bilateral com reflexo óculo-cefálico reduzido a ausente	1
NÍVEL DE CONSCIÊNCIA	
Períodos ocasionais de alerta e responsivo ao ambiente	6
Depressão ou delírio; capacidade de responder, porém resposta é inapropriada	5
Semicomatoso; responsivo a estímulo visual	4
Semicomatoso; responsivo a estímulo auditivo	3
Semicomatoso; responsivo somente a repetidos estímulos nocivos	2
Comatoso; arresponsivo a repetidos estímulos nocivos	1

Adaptado de Platt & Olby, (2004).

Os cães admitidos foram submetidos a exame físico, no qual avaliou-se estado mental via escala AVDN, e escala de coma via Glasgow modificada, identificação do nível de desidratação por meio de coloração de mucosas orais e oculares via inspeção, turgor cutâneo, lubrificação de mucosas e tempo de preenchimento capilar (TPC); avaliação da frequência e ritmo cardíacos pela auscultação e qualidade de pulso por palpação digital em artérias femorais bilaterais, frequência respiratória e

sons adventícios, pressão arterial sistólica por doppler vascular, palpação abdominal, temperatura retal por termômetro digital.

A coleta de sangue para a avaliação hematológica foi realizada por meio da punção da veia jugular externa para obtenção de 5 mL de sangue venoso, desses um volume de 1,5 mL armazenado em tubo (SARSTEDT Monovette®) com ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) e o volume restante em sem anticoagulante afim de realização da bioquímica sérica. Para a avaliação hemogasométrica, o sangue foi obtido da artéria metatarsiana, onde após tricotomia e antissepsia da área correspondente a artéria, realizou-se o bloqueio local com lidocaína sem vasoconstritor (2,0 mg/kg), seguido de sua arteriopunção, onde coletou-se 0,5 mL de sangue arterial com a seringa para gasometria (A-Line SLIP 1 mL BD®) com heparina lítica.

Após coletas dos materiais, procedeu-se o processamento. O hemograma foi realizado, em Analisador Hematológico Veterinário (Abacus®) pelo método de impedância, que forneceu a contagem automática de leucócitos totais, hemácias, plaquetas, concentração de hemoglobina e valores de volume corpuscular médio (VCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) e hemoglobina corpuscular média (HCM). O volume globular foi avaliado, também, pelo micro-hematócrito, onde o sangue foi centrifugado por cinco minutos à 10000 rpm para comparação com o resultado automático. A contagem diferencial de leucócitos, foi realizada a partir da contagem de 100 células, e a análise citomorfológica realizada em microscopia óptica, em objetivas de 20X, 40X e 100x, utilizando esfregaços sanguíneos corados em Panótico (Panótico Rápido LB®). Contagens plaquetárias automáticas que não se encontram no valor de normalidade foram conferidas a partir da observação em lâmina, contando-se a média em dez campos de 100X, com posterior multiplicação por 20000.

Os animais foram classificados de acordo com a contagem de leucócitos totais (CLT) de acordo com o grau de leucopenia, em seis grupos: menor que 1000 leucócitos totais; entre 1000-1499; 1500-1999; 2000-2999; 3000-5999 e maior que 6000 (Alves, 2018).

O perfil bioquímico foi realizado a partir do soro obtido após a centrifugação de sangue coletado em analisador bioquímico (Cobas Mira®). As análises bioquímicas, utilizando kits comerciais (Biotechnica®) incluíram proteína total e frações, pelo método

colorimétrico, creatinina, pelo método cinético, ureia, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), gamaglutamiltransferase (GGT), fosfatase alcalina (FA) e bilirrubinas pelo método enzimático. A gasometria arterial foi processada no aparelho de bancada (Radiometer ABL800 Basic®). Os parâmetros obtidos foram potencial hidrogeniônico (pH), pressão parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO₂), pressão parcial de oxigênio arterial (PaO₂), déficit de base (BE), ânion gap, bicarbonato sérico (HCO₃), lactato, sódio, potássio (K), cálcio ionizado (Ca²⁺) e cloro (Cl). Todos os exames foram realizados imediatamente após a coleta.

O tratamento clínico foi padronizado e utilizado para os dois grupos (grupo CON e grupo SSH), e contou com a administração de antibioticoterapia na primeira hora de internação composta de amoxicilina com ácido clavulânico (Doclaxin®) 22mg/kg, a cada oito horas associado ao metronidazol (Endonidazol®), 15mg/kg a cada 12 horas, ambos por via intravenosa. Além disso, realizou-se fluidoterapia com solução Ringer com Lactato (Fresenius *Kabi*®), com o cálculo embasado no grau de desidratação, a necessidade diária de manutenção, perdas insensíveis e sensíveis por vômito e diarreia. Em caso de hipotensão, foi realizado no máximo três desafios volêmicos de 20 mL/kg em 15 minutos e, em caso de refratariedade e necessidade de aminas vasoativas para normalização pressórica, o paciente era retirado do experimento devido à evolução para choque séptico. Para controle dos vômitos utilizou-se maropitant (Cerenia®) 1,0mg/kg a cada 24 horas por via subcutânea, e para controle algico e conforto do paciente, dipirona sódica (D-500®) 25mg/kg a cada 08 horas.

Além do tratamento suporte cada grupo recebeu a solução específica de cada um. Foi administrado no grupo SSH 5 mL/kg da solução salina hipertônica 7,5% em 4 minutos, e no grupo CON 5 mL/kg de solução Ringer com Lactato no mesmo intervalo de minutos. Os tempos de administração (T24 e T48 horas) estão especificados abaixo.

Todos os animais foram submetidos a quatro tempos de exames físicos e coletas de exames laboratoriais: T0 - coleta de dados e amostras sanguíneas no momento da admissão do paciente, anterior ao início do tratamento suporte em ambos os grupos; T24 - vinte e quatro horas após o tempo 0, realizou-se a coleta de novos exames sanguíneos e físicos, seguidos da administração das soluções específicas de cada grupo; T48 – após 48 horas do tempo 0 e, anterior à administração das soluções específicas de cada grupo, obteve-se os exames sanguíneos e exame físico; T72 –

após 72 horas do T0 realizou-se coleta de exames sanguíneos e exame físico, considerado o final do estudo.

Ressalta-se que como eram pacientes críticos, os mesmos passaram por monitoração contínua e cuidados intensivos. Os tempos foram estipulados somente com finalidade de coletas de dados experimentais.

Para a análise estatística foram ajustados modelos de equações de estimativas generalizadas para cada variável resposta (Guimarães & Hirakata, 2012). Foi ajustado um modelo separado para cada variável resposta mensurada, sendo que o grupo e a hora de medição, juntamente com a interação entre essas duas variáveis, foram preditores (variáveis independentes). Para as variáveis resposta que apresentaram distribuição normal foi utilizada a distribuição gaussiana. Para as outras variáveis, foi utilizada a distribuição de probabilidade Gama com a função de ligação logarítmica. Para todas as variáveis foi utilizada uma estrutura de autocorrelação temporal de primeira ordem. Após o ajuste do modelo, testou-se o efeito do Tempo, do Grupo e da interação de forma global (*overall*) e calculou-se o valor médio e seu respectivo intervalo de 95% de confiança para cada grupo para cada tempo. Para verificar a diferença entre grupos para cada hora, ou a diferença entre horas para cada grupo, foi necessária a aplicação testes de comparações múltiplas (*pairwise*). Para estes testes aplicou-se a correção de Tukey. É possível que existam divergências entre o teste geral (*overall*) e os testes par-a-par (*pairwise*), ou seja, o teste geral pode apresentar um p-valor significativo, mas o teste par-a-par pode não encontrar diferença significativa para nenhuma dupla e vice-versa. Para estes casos a diferença estará no limiar da significância (próximo a 0,05) e recomenda-se não rejeitar a hipótese de igualdade. Dessa forma, recomenda-se interpretar as diferenças apenas quando ambos os testes forem concordantes, isto é, apenas quando o teste global (*overall*) reportar um valor p significativo e o teste par-a-par evidenciar pelo menos uma dupla diferente entre si. Todas as análises estatísticas foram realizadas através do software R versão 3.6.1 (R Core Team, 2019).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os parâmetros clínicos avaliados foram grau de desidratação, frequência respiratória (f), frequência cardíaca (FC), escala neurológica de coma Glasgow, pressão arterial sistólica (PAS) e temperatura retal (T°C), que estão descritos na tabela 1.

Tabela 1: Médias e desvios-padrão das variáveis clínicas f, FC, PAS e T°C e mediana das variáveis desidratação e escala neurológica de Glasgow de 24 cães com parvovirose no HV-UFMG submetidos ao tratamento clínico (CON) ou ao tratamento clínico associado à aplicação seriada de solução salina hipertônica a 7,5% (grupo SSH).

VARIÁVEL		TEMPO 0	TEMPO 24	TEMPO 48	TEMPO 72	*
DESIDRATAÇÃO (%)	CON	9Ac	6Ab	5Aa	5Aa	≤5
	SSH	10Ac	6Ab	5Aa	5Aa	
f (mpm)	CON	36,4±3,9Ac	29,0±3,9Abc	24,6±1,8Aab	20,9±1,8Aa	≤20
	SSH	34,3±5,5Ab	24,0±2,5Aa	23,4±1,8Aab	23,1±3,5Aab	
FC (bpm)	CON	171,1±8,4Ab	164,2±9,4Ab	161,2±9,2Bb	136,8±5,8Ba	≤120
	SSH	173,8±7,0Ac	140,9±8,7Ab	130,8±6,7Ab	117,2±5,7Aa	
PAS (mmHg)	CON	97,8±6,5Aa	118,2±5,7Ab	106,6±6,2Aa	114,6±7,9Aab	≥90
	SSH	95,7±8,7Aa	119,3±8,5Ab	117,3±4,9Ab	117,2±3,9Aab	
T° (°C)	CON	39,0±0,3Aa	38,7±0,2Ba	38,4±0,1Aa	38,2±0,1Aa	38,1-39,2
	SSH	38,5±0,3Aa	38,1±0,1Aa	38,2±0,1Aa	38,2±0,1Aa	
GLASGOW	CON	16Aa	18Bb	18Abc	18Ac	≥17
	SSH	15Aa	17Ab	18Ac	18Ac	

Médias e medianas seguidas por letras maiúscula e minúsculas iguais não diferem entre si entre linhas e colunas respectivamente ($p \leq 0,05$). Mpm – movimentos por minuto; bpm – batimentos por minuto; mmHg – milímetros de mercúrio; °C – grau Celsius. *Valores de referência Hauptman et al., (1997); Rabelo (2013)

Na variável desidratação observou-se redução significativa entre o T0 e o T24, em ambos os grupos. No T0 (na admissão), os animais apresentavam entre 9-10% de desidratação, e após 24 horas (T24) do início do tratamento clínico e correção adequada do déficit volêmico houve uma redução para 6% de desidratação, como descrito por Byers (2017), em que a retirada do quadro de choque distributivo decorrente da sepse e do hipovolêmico constitui de fluidoterapia em grandes volumes com solução cristalóide na taxa de choque de 90 ml/kg/h nas primeiras duas horas.

Os animais de ambos os grupos apresentaram taquipneia na admissão (T0), com redução no decorrer dos tempos (T24, T48 e T72). Segundo Hauptmann et al. (1997), a frequência respiratória maior que 20 movimentos por minuto (mpm) já é um sinal da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS). Mesmo com a redução significativa nos tempos T24 e T48h em relação ao T0, o valor de f estava acima de 20mpm, indicativo que esses animais ainda estavam em quadro de SRIS. Já no T72 esses valores estavam próximos ou abaixo de 20 mpm, indicando uma melhora na condição clínica desses pacientes. Essa redução ao longo dos tempos foi decorrente do tratamento clínico utilizado.

A variável FC apresentou redução quando comparada os tempos em cada grupo e, no tempo 48 e 72 horas, diferença entre os grupos com melhor desempenho no grupo SSH. A elevação da frequência cardíaca acima de 120 batimentos por minuto também é um dos sinais da SRIS definido por Hauptman et al. (1997), que está presente na admissão em ambos os grupos, decorrente da fase inicial hiperdinâmica do choque distributivo da sepse. A redução da FC é fator prognóstico e desejado no paciente séptico.

A pressão arterial também é diretamente dependente da FC, sendo inversamente proporcionais na busca de manutenção do débito cardíaco na fase compensada do choque (Byers, 2017). Nota-se os maiores valores da FC nos momentos em que a PAS está próxima de 90 mmHg, que é considerada o limite inferior para essa variável. Embora sem diferença significativa, foi verificado um maior valor pressórico do grupo SSH quando comparado com o CON, acompanhado de menor valor na FC.

A temperatura retal não sofreu variações no decorrer dos tempos embora com diferença entre os grupos no T24. Os valores encontrados não preenchem o quesito considerado para encaixar-se nos critérios da SRIS. Segundo Clarke e colaboradores (2013) e Dunkley & McLeod (2015), pacientes sépticos neutropênicos apresentam alterações no desencadeamento dos sinais inflamatórios, com alterações nos critérios da temperatura corporal que permanece inalterada muitas vezes, dificultando o diagnóstico precoce da sepse principalmente em pacientes humanos submetidos a quimioterapia.

Segundo Rabelo (2013), paciente séptico que apresenta escala de Glasgow pediátrica modificada com valores menores que 17 já cursam com disfunção orgânica neurológica. Ambos os grupos cursaram com a escala menor que 17 pontos considerado, então, disfunção orgânica. Observou-se melhoria da disfunção com a instauração do tratamento em ambos os grupos, já atingindo o valor máximo no tempo 48 horas com manutenção do mesmo. Essa provável melhoria pode ser justificada pelo efeito redutor das citocinas inflamatórias, melhora pressórica, redução de radicais livres e do edema celular, segundo descrito por Guarda (2014).

A sepse grave é definida no cão como a presença de dois ou mais parâmetros da SRIS, foco infeccioso presumível ou confirmado em associação com ao menos uma disfunção orgânica (Hauptman et al., 1997; Kenney et al., 2010; Sharp, 2019).

Nas variáveis clínicas foram observadas alterações na frequência respiratória e cardíaca que preenchem o requisito da SRIS, foco infeccioso confirmado de origem gastrointestinal, associado com a disfunção neurológica via escala Glasgow modificada. Assim, pode-se comprovar que todos os animais do presente estudo estava em quadro de sepse grave.

Em relação aos resultados da escala AVDN (tabela 2), quanto maior o valor na categoria alerta melhor a condição clínica do paciente.

Tabela 2: Mediana da escala AVDN de cães em sepse grave, submetidos a terapia para parvovirose canina associada (SSH) ou não (CON) à aplicação seriada de solução salina hipertônica 7,5% em cada tempo de coleta, no HV-UFGM.

AVDN (n)		T0	T24	T48	T72
AVDN – A	COM	0 (12)Aa	6 (12)Ab	8 (12)Ab	12 (12)Ab
	SSH	2 (12)Aa	8 (12)Ab	12 (12)Bb	12 (12)Ab
AVDN – V	COM	6 (12)Aa	6 (12)Aa	4 (12)Ba	0 (12)Aa
	SSH	5 (12)Aa	4 (12)Aa	0 (12)Aa	0 (12)Aa
AVDN – D	COM	6 (12)Aa	0 (12)Aa	0 (12)Aa	0 (12)Aa
	SSH	5 (12)Aa	0 (12)Aa	0 (12)Aa	0 (12)Aa
AVDN – N	COM	0 (12)Aa	0 (12)Aa	0 (12) Aa	0 (12) Aa
	SSH	0 (12)Aa	0(12)Aa	0 (12)Aa	0 (12) Aa

Médias seguidas por letras maiúscula e minúsculas iguais não diferem entre si entre linhas e colunas respectivamente ($p \leq 0,05$). A- alerta; V- responsivo apenas ao estímulo vocal; D- responsivo apenas estímulo doloroso; N- não responsivo.

Nenhum animal apresentou estado comatoso. No tempo 48 horas apenas 0% dos animais pertencentes ao grupo SSH encontravam-se responsivos a voz em comparação com 30% dos animais grupo controle, associado há 100% deles alertas no SSH versus 68% no CON, observando diferença significativa entre os grupos e precocidade de reversão do rebaixamento de consciência da SSH. No tempo 72 horas, 100% dos animais encontravam-se alerta.

A encefalopatia associada à sepse possui fisiopatologia não totalmente elucidada com prováveis gêneses no desequilíbrio energético, disfunção mitocondrial e vascular, lesão oxidativa e neuroinflamação (Wu et al., 2014; Andonegui et al., 2018). O achado na escala AVDN, demonstra superioridade da SSH na recuperação precoce da disfunção neurológica, por suposta redução do edema celular e inflamação sistêmica (Guarda, 2014).

Dentre as variáveis hematimétricas (tabela 3) não houve diferença significativa entre os grupos, apenas entre os tempos.

Tabela 3: Médias e desvios-padrão das variáveis de hematimetria de cães submetidos a terapia para parvovirose canina associada (SSH) ou não (CON) à aplicação seriada de solução salina hipertônica. Cães em sepse grave, naturalmente infectados pelo PVC-2 e internados no HV-UFMG.

VARIÁVEL		TEMPO 0	TEMPO 24	TEMPO 48	TEMPO 72	*
Ht (%)	CON	43,6 ± 1,4Ac	35,3 ± 1,4Ab	35,4 ± 1,5Ab	31,9±1,2Aa	37-55
	SSH	41 ± 2,9Ac	36,3 ± 2,4Ab	33,2±2,2Ab	31,3 ± 2,2Aa	
Hb (g/dL)	CON	14,4 ± 0,5Ac	11,2±0,4Aab	11,3 ± 0,5Ab	10,4±0,4Aa	12-18
	SSH	13,2 ± 0,9Ac	11,6 ± 0,9Ab	10,7±0,7Aab	10 ± 0,7Aa	
He 1 x 10⁶ céls/μL	CON	6,5±0,2Ac	5,3±0,1Ab	5,3±0,2Aab	4,9±0,1Aa	5,5-8,5
	SSH	6±0,3Ac	5,5±0,3Ab	4,9±0,2Aa	4,7±0,2Aa	
VCM (fL)	CON	67,9 ± 2,4Aa	65,4 ± 1,3Aa	66 ± 1,2Aa	64,8 ± 1,1Aa	60-77
	SSH	67,2 ± 1Aa	64,3 ± 2,1Aa	67,4 ± 1,2Aa	65,6 ± 1,2Aa	
CHCM (g/dL)	CON	32,9 ± 0,3Aa	32,2 ± 0,6Aa	32,2 ± 0,5Aa	32,2 ± 0,5Aa	32-36
	SSH	32,2 ± 0,4Aa	31,9 ± 0,5Aa	31,8 ± 0,4Aa	32,1 ± 0,5Aa	
HCM (g/dL)	CON	24,4 ± 2,8Aa	20,9 ± 0,3Aa	21,1 ± 0,4Aa	21 ± 0,4Aa	19,5-24,5
	SSH	21,7 ± 0,4Ab	21 ± 0,4Aa	21,7 ± 0,4Aab	21,1 ± 0,3Aa	

Médias seguidas por letras maiúscula e minúsculas iguais não diferem entre si entre linhas e colunas respectivamente ($p \leq 0,05$). Ht – hematócrito; Hb – hemoglobina; He – hemácia; VCM- Volume corpuscular médio; CHCM- concentração de hemoglobina corpuscular média; HCM- hemoglobina corpuscular média. *Valores de Referência (Jain, 1993).

Os resultados hematimétricos revelam uma redução significativa entre os tempos 0 e 24 das variáveis hematócrito e hemácias, com estabilização nos tempos 48 e 72 horas. Ambos os grupos cursaram com anemia normocítica normocrômica, com etiologia multivariada. Segundo Miranda et al. (2016), infecção por parvovírus canino não desencadeia anemia nos pacientes devido ao tempo de vida das hemácias na corrente sanguínea, associado ao tropismo viral apenas para células em elevada taxa mitótica.

As causas do quadro de redução dos valores hematimétricos são decorrentes da maciça restituição volêmica necessária para resgatar os pacientes do quadro de hipovolemia (Goddard & Leisewitz, 2010; Kilian et al., 2018), em associação com a anemia da doença inflamatória instalada em quadros de distúrbios de inflamação sistêmica como a SRIS, que acarreta bloqueio reticuloendotelial do transporte de íons ferro, baixa sensibilidade a eritropoietina e menor tempo de vida das hemácias (Chikazawa & Dunning, 2016).

A subdivisão dos animais em grupos de acordo com os valores da contagem dos leucócitos totais encontra-se na tabela 4 abaixo.

Tabela 4: Distribuição de cada animal dependendo da faixa que encontrava-se os valores da contagem dos leucócitos totais (CLT) em ambos os grupos e tempos. Aplicado teste de Fischer. Cães em sepse grave por PVC-2, atendidos no HV-UFMG, naturalmente infectados.

CLT		T0	T24	T48	T72
<1000 (n)	CON	2 (16,6%)	5* (41,6%)	3 (25%)	1 (8,3%)
	SSH	1 (8,3%)	3 (25%)	2 (16,6%)	1 (8,3%)
1000-1499 (n)	CON	3 (25%)	1 (8,3%)	4 (33,3%)	1 (8,3%)
	SSH	1 (8,3%)	1 (8,3%)	0 (0%)	0 (0%)
1500-1999 (n)	CON	0 (0%)	1 (8,3%)	0 (0%)	1 (8,3%)
	SSH	5* (41,6)	2 (16,6%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)
2000-2999 (n)	CON	4 (33,3%)	2 (16,6%)	2 (16,6%)	2 (16,6%)
	SSH	2 (16,6%)	2 (16,6%)	0 (0%)	0 (0%)
3000-5999 (n)	CON	2 (16,6%)	2 (16,6%)	2 (16,6%)	3 (25%)
	SSH	2 (16,6%)	4 (33,3%)	6* (50%)	1 (8,3%)
≥6000 (n)	CON	1(8,3%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)	4 (33,3%)
	SSH	1 (8,3%)	0* (0%)	3 (25%)	9* (75%)

*Médias com relevância nas frequências ($p \leq 0,05$). CLT – contagem de leucócitos totais.

Observou-se no tempo 0 maior frequência de animais no grupo SSH (41,6%) na faixa entre 1500-1999. Notou-se que o grupo CON teve uma frequência maior que o esperado de <1000 no T24 e o grupo SSH teve uma frequência menor que o esperado de >6000 no T24. O grupo SSH teve uma frequência mais elevada que o esperado de 3000-5999 no T48 e de ≥6000 no tempo T72. O grupo SSH também apresentou uma frequência mais elevada que o esperado de ≥6000 no tempo T72 quando comparado ao grupo que não havia recebido a SSH. Valores das médias e desvio-padrão encontram-se na tabela 5.

Tabela 5: Médias e desvios-padrão das variáveis referente a leucometria mais plaquetas de cães submetidos a terapia para parvovirose canina associada (SSH) ou não (CON) à aplicação seriada de solução salina hipertônica. Cães atendidos no HV-UFMG, com PVC-2 em sepse grave.

VARIÁVEL		TEMPO 0	TEMPO 24	TEMPO 48	TEMPO 72
LEUCÓCITOS TOTAIS	CON	2599,4±638,3Aab	1999,1±494,4Aa	3115,4±822,8Ab	4906,5±861,1Ab
	SSH	2513,3±578,7Aab	2439,1±469,1Aa	4714,2±885,1Ab	8158,3±906,6Bc
6000-17000					
BASTONETES 0-300	CON	116,3±53,9Aa	62,4±45,2Aa	65,2±28,5Aa	117,1±29,8Aa
	SSH	34,7±19,4Aa	92,8±50,8Ab	55,8±27Aa	109,6±37,5Ab
NEUTRÓFILOS 3000-11500	CON	1558,3±442Aab	1133,5±425,6Aa	1693±549Aa	3348,3±868Ab
	SSH	1252,3±472Aab	630±229,4Aa	2103,4±531Ab	4792±1057Ac
LINFÓCITOS 1000-4800	CON	731,2±171Aa	864,5±164,4Aa	979,5±263Aa	1080±205Aa
	SSH	753±78,8Aa	964,2±226,9Aab	1501,9±323Abc	2152,6±449,7Bc
MONÓCITOS 150-1350	CON	150,1±47,5Aa	248,2±68,9Aa	244,6±92,1Aa	322,4±135Aa
	SSH	385,8±101,4Ba	299,8±78,1Aa	809±143,9Bb	970±278,5Bb
EOSINÓFILOS 100-1250	CON	52,1±17,9Aa	85,1±42,7Aa	69,6±35,5Aa	39,6±22,7Aa
	SSH	97,2±54,3Aab	273,4±104,5Ab	246±89,4Bab	127,6±59,1Aa
BASÓFILOS Raros	CON	0	0	0	0
	SSH	0	0	0	0

PLAQUETAS	CON	304615,4±34387Ab	198461,5±27298,2Aa	206153,8±25837,6Aab	180923,1±34834,1Aab
175000-500000	SSH	308800±38681,6Aa	282333,3±32274,1Aa	271583,3±36003,4Aa	293416,7±40575,6Ba

Médias seguidas por letras maiúscula e minúsculas iguais não diferem entre si entre linhas e colunas respectivamente ($p \leq 0,05$). Valor de referência em células por microlitro Jain (2013).

Os leucócitos totais são resultantes da somatória das células circulantes do paciente e possuem valores de normalidade entre 6.000-17.000 células por milímetros cúbicos, sendo que valores fora desses limites, associado ao foco infeccioso presumível ou confirmado, também são um critério da SRIS. Ambos os grupos apresentaram valores próximos na admissão, desvio nuclear de neutrófilos regenerativo a esquerda leve e com discreta redução no tempo 24 horas decorrentes da restituição volêmica e ação viral nas células da linhagem neutrofílica. Quando associado a tabela da contagem dos leucócitos totais no momento T0 ambos os grupos apresentavam 8,3% dos animais no grupo com contagem maior que 6000 leucócitos, porém no T72 o grupo SSH apresentava 75% dos animais na mesma faixa versus 33,3% do grupo CON.

No grupo CON verificou-se aumento no número de células de 1,5 vezes comparado o tempo 48 horas com o tempo 24 horas, e 2,5 vezes do tempo 72 horas comparado com o tempo 24 horas. Já no grupo SSH houve aumento da celularidade próximo de 2 vezes do tempo 48 horas em relação ao tempo 24 horas e aumento de 3,4 vezes quando comparado o T72 com o T24, saindo do quadro de leucopenia, com diferença significativa entre os grupos em T72.

Segundo Goddard & Leisewitz (2010) e Kilian et al. (2018), a resolução dos quadros leucopênicos de forma precoce é fator prognóstico positivo para os animais com parvovirose canina, acarretando em menor tempo de permanência em ambiente hospitalar com redução da probabilidade de acometimento por outras patologias infectantes por serem animais sem vacinação e com imunossupressão, associado com menor despesa de internação. Os valores de leucócitos totais do grupo SSH 7,5%, em 72 horas, já encontravam-se no valor de referência, com impacto positivo no prognóstico de três dias pós internação.

Os valores referentes aos bastonetes em ambos os grupos não apresentaram alterações de forma significativa entre os tempos, permanecendo dentro da faixa de normalidade. Quanto aos neutrófilos, ambos iniciaram com valores abaixo do mínimo de referência, com discreta redução no grupo controle no tempo 24 horas decorrente da ação viral, porém intensa redução no grupo SSH, entorno de 50% no tempo 24

horas quando comparado com a admissão. No tempo 48 horas, ou seja, após a administração da primeira dose da solução salina hipertônica 7,5%, os valores dos neutrófilos aumentaram aproximadamente 3,3 vezes comparada ao T24 *versus* 1,5 vezes do grupo controle. O tempo 72 horas o número do grupo CON foi de 3 vezes maior quando comparado com o T24, e o grupo SSH um aumento expressivo de 7,6 vezes comparado com o tempo 24 horas porém sem diferença entre grupos.

Pacientes imunocomprometidos são mais predispostos a desenvolverem sepse, em particular os que desenvolvem neutropenia, pois a falta e falha dessas células desempenham papel primordial na patogênese. Pacientes sépticos neutropênicos também apresentam maior bacteremia, maior taxa de citocinas inflamatórias IL-6 e IL-8 que predispõe à quadros de injúria renal aguda e síndrome da angústia respiratória aguda elevando a taxa de mortalidade. Quanto mais precoce a resolução do quadro maiores as chances de sucesso terapêutico (Reilly et al., 2016). Nesse contexto, a SSH 7,5% apresentou resultado superior comparado com o grupo controle, mesmo sem haver diferença significativo.

Os mecanismos de interação entre os neutrófilos e a SSH 7,5% é demonstrado em vários estudos com o efeito imunomodulatório da SSH, em que a hipertonidade acarreta em redução do sequestro neutrofílico por um período de 18 horas após administração. A solução salina hipertônica reduz a migração dos neutrófilos permitindo que os mesmos permaneçam na corrente sanguínea e atuem na bacteremia (Junger et al., 1999; Rizoli et al., 1999; Gonzalez et al., 2001; Perera & Porter 2002; Barbosa et al., 2017).

Sabe-se que a ativação da proteína quinase por mitógeno p38 (MAPK), juntamente com o fator de necrose tumoral- α (TNF- α) amplamente liberadas na sepse, possuem capacidade de fosforilar a proteína inibitória do fator nuclear κ B (I- κ B), liberando o fator nuclear κ B para transcrição dos genes referentes as citocinas inflamatórias e das moléculas de adesão intercelular-1 (ICAM-1) fundamental para aderência dos neutrófilos e diapedese. Observa-se que SSH é capaz de destruir essa interação da p38MAPK. Foi observado *in vitro* que a SSH reduz a diapedese de neutrófilos, por reduzir a expressão de NF- κ B, liberação de interleucina-8 e ICAM-1. Observa-se uma redução acentuada da fosforilação da I- κ B após 5 minutos da administração da SSH, retornando a produção normal de NF- κ B 60 minutos após (Wright et al., 2008; Banerjee et al., 2013).

O número de linfócitos apresentou comportamento diferente entre os grupos e entre os tempos. No tempo 72 horas do grupo SSH observou-se elevação de 2,2 vezes aproximadamente, quando comparado ao T24, e o grupo controle apenas de 1,2 vezes no mesmo perfil comparativo com diferença significativa.

Os pacientes sépticos apresentam comportamentos diferentes na cinética das células imunológicas. Inicialmente observa-se produção dinâmica com envio maciço das células de defesa para a corrente sanguínea porém, com o passar do tempo, observa-se a fase de “imunoparalisia” que não é desejada por aumentar os riscos de invasão bacteriana. Associado a fase de redução das células de defesa, os linfócitos são diretamente afetados em quadros sépticos pois as citocinas inflamatórias induzem a sua apoptose, reduzindo ainda mais a contagem ao exame. A resolução dos quadros linfopênicos é de fundamental importância, com impacto positivo ao prognóstico (Lang & Matute-Bello 2009).

A solução salina hipertônica 7,5% mostrou-se superior na contagem de linfócitos, com diferença entre os grupos no tempo 72 horas. O reduzido número de trabalhos com SSH em pacientes cursando com leucopenia não permite dados para discussão desse achado.

. Em relação aos monócitos observou-se elevação discreta no T24 do grupo controle em relação ao T0, e redução discreta no grupo SSH no mesmo quadro. Porém, no T48 em comparação ao T24, o grupo SSH elevou os valores por volta de 2,7 vezes com diferença entre os grupos, pois o grupo CON manteve-se igual. Ao final do experimento a elevação do grupo CON e do grupo SSH comparado ao T24 foi de aproximadamente 1,2 e 3,2 vezes respectivamente, o que manteve a diferença entre os grupos. As células mononucleares são fundamentais para resolução dos quadros inflamatórios e homeostasia tecidual devido a transformação dos monócitos em macrófagos teciduais (Alessandri et al., 2013).

Os eosinófilos, apresentaram diferença entre os grupos após administração da SSH. Mesmo dentro dos valores de referência, a redução dos valores desse grupo celular ainda não encontram-se totalmente elucidado na literatura, estando relacionado com efeito direto das citocinas inflamatórias, fator de necrose tumoral, proteínas de fase aguda, glicocorticoides e epinefrina. Pacientes cursando com sepse grave e eosinopenia apresenta valor prognóstico negativo pois permanecem com valores elevados de procalcitonina e proteína C reativa. Preconiza-se a resolução do

quadro em sete dias após identificação do quadro eosinopênico para melhor prognóstico (Tinoco-Sanchez et al., 2017). A contagem de basófilo, valor de referência de raras células, obteve o número de zero como esperado.

As plaquetas apresentaram alterações com ambos os tratamentos, com destaque na diferença entre grupos presente no T72 do grupo SSH. Valores reduzidos das plaquetas estão relacionados com quadros de distúrbio de coagulação, dentre eles a coagulação intravascular disseminada (CIVD). A reversão do quadro demonstra melhor estabilização clínica do paciente séptico (Rimpo et al., 2018).

Os valores de albumina, proteína plasmática total (PPT) e globulinas estão apresentados na tabela 6.

Tabela 6: Médias e desvios-padrão das variáveis referente ao proteinograma de cães submetidos a terapia para parvovirose canina associada (SSH) ou não (CON) à aplicação seriada de solução salina hipertônica. Ambos os grupos em sepse grave, atendidos no HV-UFMG.

VARIÁVEL		T0	T24	T48	T72	*
PPT (g/dL)	CON	4,8±0,2Ac	3,8±0,1Ab	3,7±0,2Ab	3,2±0,2Aa	5,7-7,1
	SSH	4,6±0,2Ac	3,6±0,1Ab	3,3±0,1Ab	3±0,1Aa	
ALBUMINA (g/dL)	CON	2,2±0,1Ac	1,6±0,1Ab	1,5±0,1Aab	1,4±0,1Aa	2,6-3,3
	SSH	2,1±0,1Ac	1,6±0,09Aab	1,5±0,1Ab	1,4±0,1Aa	
GLOBULINAS (g/dL)	CON	2,5±0,2Ac	2,1±0,1Ab	2,1±0,1Ab	1,8±0,1Aa	2,7-4,4
	SSH	2,4±0,2Ac	1,9±0,1Ab	1,7±0,1Ab	1,6±0,1Aa	

Médias seguidas por letras maiúscula e minúsculas iguais não diferem entre si entre linhas e colunas respectivamente ($p \leq 0,05$). PPT- Proteína plasmática total. * Valores de referência (Kaneko, 1989).

Em ambos os grupos não houve diferença entre eles, apenas no decorrer dos tempos. A redução foi mais significativa entre o T0 e o T24 decorrente da restituição volêmica. O mesmo comportamento foi observado nos valores de proteína plasmática total e globulina. A intensa redução entre o T24 comparada com o T0 demonstra a intensa desidratação e hipovolemia que os pacientes encontravam-se na admissão, sendo esperado o seu decréscimo após retirada do quadro hipovolêmico, associado a perda via diarreia (Goddard & Leisewitz, 2010; Kilian et al., 2018). Apesar do acentuado quadro hipoproteico, nenhum animal desenvolveu edema periférico ou pulmonar.

Os valores da bioquímica sérica hepática e glicemia encontram-se na tabela 7. Os valores de referência são do Kaneko (1989).

Tabela 7: Médias e desvios-padrão das variáveis referente ao bioquímico sérico hepático mais glicemia de cães submetidos a terapia para parvovirose canina associada (SSH) ou não (CON) à aplicação seriada de solução salina hipertônica. Cães em sepse grave, internados no HV-UFMG.

VARIÁVEL		TEMPO 0	TEMPO 24	TEMPO 48	TEMPO 72
ALT (μ /L)	CON	57,2 \pm 11,1Aa	50,3 \pm 7,9Aa	42,7 \pm 5,4Aa	41,3 \pm 8,3Aa
	SSH	60,9 \pm 18,4Aab	112,7 \pm 67,6Ab	62,9 \pm 31,9Aa	42,3 \pm 11,3Aab
AST (μ /L)	CON	49,4 \pm 7,8Aab	48,7 \pm 11,2Ab	35 \pm 10Aab	32,2 \pm 8,4Aa
	SSH	64,7 \pm 18,4Ab	83,1 \pm 39Ab	29,8 \pm 8,4Aa	20,6 \pm 2,8Aa
FA (μ /L)	CON	197,6 \pm 19,5Aa	248,9 \pm 61,1Aab	317,6 \pm 46,8Ab	247,1 \pm 41,9Aab
	SSH	395,5 \pm 41,9Ba	389,4 \pm 54,1Aa	319,9 \pm 42,5Aa	325,3 \pm 49,2Aa
GGT (μ /L)	CON	2,1 \pm 0,3Ab	1,5 \pm 0,2Aa	1,8 \pm 0,2Aab	1,8 \pm 0,2Aab
	SSH	5,1 \pm 1,1Ba	3,9 \pm 0,7Ba	4 \pm 0,7Ba	4 \pm 0,9Ba
BILIRRUBINA TOTAL (mg/dL)	CON	0,8 \pm 0,1Aa	0,7 \pm 0,1Aa	0,8 \pm 0,1Ba	0,7 \pm 0,1Aa
	SSH	0,4 \pm 0,1Aa	0,5 \pm 0,05Aa	0,4 \pm 0,07Aa	0,7 \pm 0,2Aa
BILIRRUBINA DIRETA (mg/dL)	CON	0,4 \pm 0,1Aa	0,3 \pm 0,1Ba	0,3 \pm 0,07Ba	0,3 \pm 0,09Aa
	SSH	0,2 \pm 0,1Aab	0,1 \pm 0,03Aa	0,1 \pm 0,02Aab	0,3 \pm 0,1Ab
BILIRRUBINA INDIRETA (mg/dL)	CON	0,4 \pm 0,07Aa	0,3 \pm 0,09Aa	0,5 \pm 0,1Aa	0,4 \pm 0,1Aa
	SSH	0,2 \pm 0,07Aa	0,3 \pm 0,08Aa	0,3 \pm 0,1Aa	0,4 \pm 0,1Aa
GLICOSE (mg/dL)	CON	119,8 \pm 9,4Aa	102,9 \pm 5,4Aa	109,2 \pm 7,4Aa	104,8 \pm 4,5Aa
	SSH	119,3 \pm 7,6Aa	131,1 \pm 15,7Aa	109,6 \pm 6,7Aa	105,5 \pm 6,2Aa

Médias seguidas por letras maiúscula e minúsculas iguais não diferem entre si entre linhas e colunas respectivamente ($p \leq 0,05$). ALT- alanina aminotransferase; AST- Aspartato aminotransferase; FA- Fosfatase alcalina; GGT- gama glutamil transferase

A alanina aminotransferase (0-110 μ /L), permaneceu constante no grupo controle durante todos os períodos do experimento. Já no grupo SSH, no T24, houve um aumento de 50% do valor referente ao T0 com normalização no T48 e T72 após administração da SSH, ou seja, queda de 50% dos valores. O aspartato aminotransferase (0-100 μ /L), seguiu o mesmo comportamento da ALT, permanecendo com discretas alterações no decorrer dos tempos, e no grupo SSH redução em T48 de 2,7 vezes comparado com o T24 e 4,1 vezes no T72 com T24.

A fosfatase alcalina (20-156 μ /L), apresentou discreta redução no grupo SSH no decorrer do tempo assim como no grupo CON. A gama glutamil transferase (0-25 μ /L), apresentou redução próxima de 50% em ambos os grupos entre T0 e T24,

permanecendo estável durante todos os outros tempos. Em estudo descrito por Tuttolomondo et al. (2016), os quais administraram solução salina hipertônica em pacientes com quadro cirrótico com ascite refratária, verificaram redução das citocinas inflamatórias hepáticas decorrentes da atuação da SSH, sugerindo a efetividade da solução nos quadros inflamatórios hepático.

Os valores da bilirrubina total é a adição da direta com a indireta e, segundo Rabelo (2013), valores acima de 0,5 mg/dL é considerada disfunção orgânica hepatobiliar. O grupo CON apresentou valor aumentado na admissão ao contrário do SSH, com diferença entre grupos no tempo 48. No primeiro os valores foram reduzindo e no segundo aumentando sem justificativa na literatura atual. Os valores glicêmicos (76-119 mg/dL), apresentaram-se constantes durante todo os tempos de coleta.

A tabela 8 abaixo traz o comportamento dos marcadores renais como amilase, ureia e creatinina.

Tabela 8: Médias e desvios-padrão das variáveis referente ao bioquímico sérico renal de cães em sepse grave, no HV-UFGM, submetidos a terapia para parvovirose canina associada (SSH) ou não (CON) à aplicação seriada de solução salina hipertônica.

VARIÁVEL		T0	T24	T48	T72	*
AMILASE (μ /L)	CON	678,1 \pm 92,1Aa	640,8 \pm 90,9Aa	841,4 \pm 182,8Aa	974,2 \pm 231Aa	500- 1500
	SSH	894,5 \pm 55,3Aa	967,2 \pm 209,1Aa	914,6 \pm 183Aa	953,1 \pm 254,3Aa	
UREIA (mg/dL)	CON	38,8 \pm 6,4Aa	33,6 \pm 13Aa	30 \pm 12,4Aa	31,5 \pm 8,6Aa	20-56
	SSH	69,9 \pm 15,8Bc	34,2 \pm 8,4Ab	21,2 \pm 3,2Aa	25,2 \pm 3Aab	
CREATININA (mg/dL)	CON	0,7 \pm 0,1Aa	0,6 \pm 0,08Aa	0,6 \pm 0,07Aa	0,6 \pm 0,07Aa	0,5-1,5
	SSH	1 \pm 0,2Ab	0,7 \pm 0,1Aa	0,6 \pm 0,1Aab	0,5 \pm 0,09Aa	

Médias seguidas por letras maiúscula e minúsculas iguais não diferem entre si entre linhas e colunas respectivamente ($p \leq 0,05$). *Valores de referência (Kaneko, 1989).

A amilase não demonstrou alterações no decorrer dos tempos e grupos. A ureia no grupo controle permaneceu estável durante todo o período do tratamento, já no grupo SSH houve redução em 50% no T24 comparando ao T0, com diferença entre grupos na admissão. A redução acentuada até o retorno da faixa de normalidade foi decorrente da hidratação volêmica e reversão da azotemia pré-renal. A creatinina sérica apresentou redução no T24 comparada ao T0 também pela restituição volêmica. A azotemia pré-renal é achado comum em pacientes sépticos por déficit de volume pelo choque distributivo. A resolução precoce está relacionada ao melhor prognóstico (Siew et al., 2010; Kellum et al., 2015).

Abaixo, na tabela 9, encontram-se as variáveis referentes a hemogasometria arterial.

Tabela 9: Médias e desvios-padrão das variáveis referente a hemogasometria arterial de cães, em ar ambiente e corrigido pela temperatura retal, submetidos a terapia para parvovirose canina associada (SSH) ou não (CON) à aplicação seriada de solução salina hipertônica. Cães em sepse grave atendidos no HV-UFMG.

VARIÁVEL		T0	T24	T48	T72	*
pH	CON	7,37±0,02Aa	7,36±0,02Aa	7,37±0,01Aa	7,36±0,01Aa	7,35-
	SSH	7,37±0,02Aa	7,37±0,01Aa	7,37±0,01Aa	7,34±0,0Aa	7,46
PaCO ₂ (mmHg)	CON	37,4±1,4Bb	33,9±1,3Aa	37,5±1,8Aab	36,5±1,6Aab	30,8-
	SSH	34,2±0,6Aa	36,3±0,9Aa	35,4±1,2Aa	36,4±1,3Aa	42,8
PaO ₂ (mmHg)	CON	91,2±1,5Aab	92,1±1,1Ba	88,2±0,9Ba	90,3±0,9Bab	80,9-
	SSH	83,7±3,8Aa	79,7±3,9Aa	80,9±3Aa	77,7±2,7Aa	103,3
HCO ₃ (mmol/L)	CON	24,4±1,1Ab	22,9±1,1Aab	22,4±1Aab	20,9±0,8Aa	19-26
	SSH	21,4±1,1Aa	21,6±0,8Aa	20,5±1Aa	19,7±1,2Aa	
LACTATO (mmol/L)	CON	2,3±0,4Ab	1,1±0,1Aa	0,9±0,1Aa	0,9±0,1Aa	<2
	SSH	2,2±0,5Ab	1,1±0,1Aa	1±0,1Aa	1,2±0,2Aab	
SÓDIO (mmol/L)	CON	137±1,3Aa	140±1,2Aab	142±1,5Ac	141,8±1,2Abc	140-
	SSH	136,2±1,5Aa	140,6±2Ab	140,8±1,9Ab	142,3±1,8Ab	155
POTÁSSIO (mmol/L)	CON	3,1±0,1Aa	3,5±0,1Aa	3,3±0,1Aa	3,4±0,1Aa	3,5-
	SSH	3,2±0,1Aab	3,8±0,1Ab	3,4±0,1Aa	3,5±0,2Aab	5,8
CÁLCIO IONIZADO (mmol/L)	CON	1,1±0,08Aa	1,2±0,08Aa	1,2±0,04Aa	1,2±0,03Aa	≥1
	SSH	1,3±0,02Aa	1,3±0,02Ab	1,3±0,03Ab	1,2±0,06Aab	
CLORO (mmol/L)	CON	107,2±1,4Aa	109,4±1,9Aab	112,8±1,6Ab	114,2±1,5Ab	100-
	SSH	108,4±1,9Aa	113,6±2,4Aa	112,6±1,9Aa	113±1,5Aa	120
EXCESSO DEBASE (mmol/L)	CON	-1±1,2Aa	-2,3±1,3Aa	-2,8±1,1Aa	-4,1±0,9Aa	-4
	SSH	-3,2±1,5Aa	-3,4±1Aa	-4,5±1,4Aa	-5,3±1,8Aa	até +4
ÂNION GAP (mmol/L)	CON	8,7±2,7Aa	10±0,8Aa	11±0,9Aa	9,8±0,7Aa	12-24
	SSH	10,5±1,7Ab	8±1,7Aa	9,3±1,2Aab	10±1,8Aab	

Médias seguidas por letras maiúscula minúsculas iguais não diferem entre si entre linhas e colunas respectivamente ($p \leq 0,05$). pH- Potencial hidrogeniônico; PaCO₂- Pressão parcial de dióxido de carbono arterial; PaO₂- Pressão parcial de oxigênio arterial; HCO₃⁻ íon bicarbonato. *Valores de referência (DiBartola, 2006).

Os quadros de hipocalemia são comuns nos pacientes com parvovírus canino. O intenso quadro emético, associado com hiporexia ou anorexia são os responsáveis por esse achado (Goddard & Leisewitz, 2010). Os valores do ânion gap apresentaram abaixo do valor esperado nos quadros sépticos. Essa variável apresenta discrepância ao ser analisada nos pacientes que apresentam hipoalbuminemia, por mascarar o valor elevado do ânion gap (Chawla et al., 2008; Kohen et al., 2018).

O lactato sérico apresentou queda de 50% nas primeiras 24 horas, com permanência dos valores nos tempos subsequentes em ambos os grupos. A mensuração do lactato é importante, haja vista que é um marcador da presença do metabolismo anaeróbico sistêmico em decorrência da hipóxia tecidual e excesso de estimulação adrenérgica (Rosenstein et al., 2018).

Rosestein et al (2018) analisaram 12 estudos em que tratavam-se da relação entre mortalidade e hiperlactatemia e, obteve como resultado, que a hiperlactatemia está associada ao pior prognóstico, com mortalidade em média de 29%, além do melhor prognóstico nos animais com resolução da elevação sérica entre 6-12 horas. A restituição volêmica é a ferramenta primordial da terapêutica nesses casos, preconizando redução de 50% entre 1 a 2 horas.

Ressalva-se que o sódio e cloro no grupo SSH ficaram semelhantes aos valores encontrados no grupo controle. Segundo Friedman et al. (2008), observa-se sobrecarga de sódio sérico de 5,12 mEqNa⁺ /kg de peso corpóreo com a administração da SSH 7,5%, o que elevaria de forma bastante considerável os níveis desse íon no organismo. Porém, na rotina clínica não é comum verificar este efeito, devido os íons sódio se dirigem continuamente para o interstício celular na tentativa de equilibrar o gradiente de concentração como observado, como provavelmente ocorreu nos animais deste estudo, já que não foram observadas elevações neste eletrólito ao longo dos tempos.

CONCLUSÃO

Conclui-se que a SSH proporcionou indivíduos com menor frequência cardíaca, pacientes com valores de leucócitos totais dentro da normalidade de forma precoce. Com isso, a SSH 7,5% é uma ferramenta terapêutica importante nos quadros de sepse grave por infecção natural por PVC-2, com impactos positivos durante o tratamento.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- Alessandri, A. L., Sousa, L. P., Lucas, C. D., Rossi, A. G., Pinho, V., & Teixeira, M. M. (2013). Resolution of inflammation: Mechanisms and opportunity for drug development. *Pharmacology & Therapeutics*, 139(2), 189–112. doi:10.1016/j.pharmthera.2013.04.006
- Andonegui, G., Zelinski, E. L., Schubert, C. L., Knight, D., & Kubes, P. (2018). Targeting inflammatory monocytes in sepsis-associated encephalopathy and long-term cognitive impairment. *JCI Insight*, 3(9), 1-20. doi:10.1172/jci.insight.99364
- Banerjee, A., Moore, E. E., McLaughlin, N. J., Lee, L., Jones, W. L., Johnson, J. L., Silliman, C. C. (2013). Hyperosmolarity Attenuates TNF- α -Mediated Proinflammatory Activation of Human Pulmonary Microvascular Endothelial Cells. *Shock*, 39(4), 366–372. doi:10.1097/shk.0b013e3182894016
- Barbosa, B. C., Freitas, P. M. C., Alves, F. S., Salvato, L. A., Luz, M. R., Paes, P. R. O., Faleiros, R. R. (2017). Administração seriada de salina hipertônica 7,5% na terapia para sepse grave decorrente da síndrome da diarreia hemorrágica aguda em cães. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 37(9), 963–970. doi:10.1590/s0100-736x2017000900011

- Byers, C. G. (2017). Fluid Therapy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 47(2), 359–371. doi:10.1016/j.cvsm.2016.09.007
- Clarke, R. T., Jenyon, T., & King, A. J. (2013). Neutropenic sepsis: management and complications. *Clinical Medicine*, 13(2), 185-187. doi:10.7861/clinmedicine.13-2-185
- Chawla, L. S., Shih, S., Davison, D., Junker, C., & Seneff, M. G. (2008). Anion gap, anion gap corrected for albumin, base deficit and unmeasured anions in critically ill patients: implications on the assessment of metabolic acidosis and the diagnosis of hyperlactatemia. *BMC Emergency Medicine*, 8(1). doi:10.1186/1471-227x-8-18
- Chikazawa, S., & Dunning, M. D. (2016). A review of anaemia of inflammatory disease in dogs and cats. *Journal of Small Animal Practice*, 57(7), 348–353. doi:10.1111/jsap.12498
- Dunkley, S., & McLeod, A. (2015). Neutropenic sepsis: assessment, pathophysiology and nursing care. *British Journal of Neuroscience Nursing*, 11(2), 79-87. doi:10.12968/bjnn.2015.11.2.79
- Friedman, G., Soriano, F. G., & Rios, E. C. (2008). Reposição de volume na sepse com solução salina hipertônica. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 20(3), 267-277.
- Goddard, A., & Leisewitz, A. L. (2010). Canine Parvovirus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(6), 1041–1053. doi:10.1016/j.cvsm.2010.07.007
- Gonzalez, R. J., Moore, E. E., Ciesla, D. J., Neto, J. R., Biffl, W. L., & Silliman, C. C. (2002). Hyperosmolarity Abrogates Neutrophil Cytotoxicity Provoked by Post-Shock Mesenteric Lymph. *Shock*, 18(1), 29–32. doi:10.1097/00024382-200207000-00006
- Guarda, I. F. M. S. Estudo dos efeitos do etil-piruvato, salina hipertônica e do Ringer lactato sobre a resposta da microcirculação mesentérica em modelo de sepse induzida por *Escherichia coli* em ratos. 2014. 61f. Tese (Doutorado em Ciências). Universidade de São Paulo, São Paulo.
- Guimarães, L. S., & Hirakata, V. N. (2012). Uso do Modelo de Equações de Estimativas Generalizadas na análise de dados longitudinais. *Revista dos Hospitais das Clínicas de Porto Alegre*, 32(4), 503-511.
- Hauptman, J. V., Walshaw, R., & Olivier, N. B. (1997). Evaluation of the Sensitivity and Specificity of Diagnostic Criteria for Sepsis in Dogs. *Veterinary Surgery*, 26(5), 393–397. doi:10.1111/j.1532-950x.1997.tb01699.x
- Jain, N. C. (1993). *Essentials of Veterinary Hematology*. Philadelphia: Lea and Febiger.
- Junger, W. G., Liu, F. C., Loomis, W. H., & Hoyt, D. B. (1994). Hypertonic saline enhances cellular immune function. *Circulatory shock*, 42(4), 190-196.
- Kaneko, J. J. (1989). *Clinical Biochemistry of Domestic Animals* (4 ed.). San Diego: Academic Press.
- Kellum, J. A., Sileanu, F. E., Murugan, R., Lucko, N., Shaw, A. D., & Clermont, G. (2015). Classifying AKI by Urine Output versus Serum Creatinine Level. *Journal of*

the American Society of Nephrology, 26(9), 2231–2238. doi:10.1681/asn.2014070724

Kenney, E. M., Rozanski, E. A., Rush, J. E., deLaforcade-Buress, A. M., Berg, J. R., Silverstein, D. C., Shaw, S. P. (2010). Association between outcome and organ system dysfunction in dogs with sepsis: 114 cases (2003–2007). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 236(1), 83 – 87. doi:10.2460/javma.236.1.83

Kilian, E., Suchodolski, J. S., Hartmann, K., Mueller, R. S., Wess, G., & Unterer, S. (2018). Long-term effects of canine parvovirus infection in dogs. *PLOS ONE*, 13(3), 1-11. doi:10.1371/journal.pone.0192198

Kohen, C. J., Hopper, K., Kass, P. H., & Epstein, S. E. (2017). Retrospective evaluation of the prognostic utility of plasma lactate concentration, base deficit, pH, and anion gap in canine and feline emergency patients. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 28(1), 54–61. doi:10.1111/vec.12676

Lang, J. D., & Matute-Bello, G. (2009). Lymphocytes, apoptosis and sepsis: making the jump from mice to humans. *Critical Care*, 13(1), 109-110.

Miranda, C., Parrish, C. R., & Thompson, G. (2016). Epidemiological evolution of canine parvovirus in the Portuguese domestic dog population. *Veterinary Microbiology*, 183(1), 37–42. doi:10.1016/j.vetmic.2015.11.037

Perera, A., & Porter, K. (2002). The role of hypertonic saline dextran in trauma resuscitation. *Trauma*, 4(4), 189–201. doi:10.1191/1460408602ta241oa

Platt, S. R., & Olby, N. J. (2004). Neurological Emergencies. Em S. R. Platt, & N. J. Olby, *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology*. (pp. 320-336.). England: BSAVA.

Rabelo, R. C. (2013). *Emergências em pequenos animais: condutas clínicas e cirúrgicas no paciente grave*. São Paulo: Elsevier.

Reilly, J. P., Anderson, B. J., Hudock, K. M., Dunn, T. G., Kazi, A., Tommasini, A., & Meyer, N. J. (2016). Neutropenic sepsis is associated with distinct clinical and biological characteristics: a cohort study of severe sepsis. *Critical Care*, 20(1), 222-232. doi:10.1186/s13054-016-1398-y

Rimpo, K., Tanaka, A., Ukai, M., Ishikawa, Y., Hirabayashi, M., & Shoyama, T. (2018). Thrombin-antithrombin complex measurement using a point-of-care testing device for diagnosis of disseminated intravascular coagulation in dogs. *PLOS ONE*, 13(10), 1-12. doi:10.1371/journal.pone.0205511

Rizoli, S. B., Kapus, A., Parodo, J., Fan, J., & Rotstein, O. D. (1999). Hypertonic Immunomodulation Is Reversible and Accompanied by Changes in CD11b Expression. *Journal of Surgical Research*, 83(2), 130–135. doi:10.1006/jsre.1999.5581

Rosenstein, P. G., Tennent-Brown, B. S., & Hughes, D. (2018). Clinical use of plasma lactate concentration. Part 2: Prognostic and diagnostic utility and the clinical management of hyperlactatemia. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 28(2), 106–121. doi:10.1111/vec.12706

- Sharp, C. R. (2019). Systemic Inflammatory Response Syndrome, Sepsis, and Multiple Organ Dysfunction Syndrome. Em K. J. Drobatz, K. Hopper, E. Rozanski, & D. C. Silverstein, *Textbook of Small Animal Emergency Medicine* (pp. 1030-1037). John Wiley & Sons. doi:10.1002/9781119028994.ch159
- Siew, E. D., Ware, L. B., & Ikizler, T. A. (2011). Biological Markers of Acute Kidney Injury. *Journal of the American Society of Nephrology*, 22(5), 810–820. doi:10.1681/asn.2010080796
- Tinoco-Sanchez, M., Suarez-Cuenca, J. A., Rubio-Guerra, A. F. (2017). Utilidad de la eosinopenia como marcador pronóstico de severidad en sepsis. *Medicina Interna do México*, 33(5), 572-579. doi: 10.24245/mim.v33i5.1555
- Tuttolomondo, A., Di Raimondo, D., Bellia, C., Clemente, G., Pecoraro, R., Maida, C., & Pinto, A. (2016). Immune-Inflammatory and Metabolic Effects of High Dose Furosemide plus Hypertonic Saline Solution (HSS) Treatment in Cirrhotic Subjects with Refractory Ascites. *PLOS ONE*, 11(12), 1-13. doi:10.1371/journal.pone.0165443
- Wright, F. L., Moore, E. E., Nydam, T. L., Gamboni-Robertson, F., Roach, J. P., Poole, A. W., Banerjee, A. (2008). QS406. Hypertonic Saline Inhibits Pro-Inflammatory Effects of Cytokine Stimulation on Pulmonary Epithelium at the Common Pathway of IKB Phosphorylation. *Journal of Surgical Research*, 144(2), 429. doi:10.1016/j.jss.2007.12.662
- Wu, J., Zhang, M., Hao, S., Jia, M., Ji, M., Qiu, L., Li, K. (2014). Mitochondria-Targeted Peptide Reverses Mitochondrial Dysfunction and Cognitive Deficits in Sepsis-Associated Encephalopathy. *Molecular Neurobiology*, 52(1), 783–791. doi:10.1007/s12035-014-8918-z

4. CAPÍTULO III

Avaliação da procalcitonina, amiloide A sérica, alterações radiográficas pulmonares e tempo de internação de cães em sepse grave por parvovírus canino tratados com solução salina hipertônica 7,5% administrada de forma seriada.

INTRODUÇÃO

A procalcitonina, que é pró-hormônio da calcitonina produzido pelas células C da glândula tireoide e uma pequena parte nos pulmões, apresenta em sua constituição 116 aminoácidos. Em indivíduos saudáveis, a concentração sérica é mínima e localizada apenas no meio intracelular dessas células, porém em indivíduos com quadros sépticos graves observa-se níveis significativos na circulação sistêmica, superior a mil vezes. A procalcitonina apresenta sensibilidade de 94% como indicador de sepse, sendo importante biomarcador para retirada dos agentes antimicrobianos. Pacientes humanos que apresentaram redução maior igual a 80% em 72 horas apresentaram melhor prognóstico (Hansen et al., 2018; Iankova et al., 2018). Apresenta também, maior sensibilidade e especificidade em comparação com a proteína C reativa, com 79% de sensibilidade e 84% de especificidade, contra 69% de sensibilidade e 77% de especificidade da proteína C reativa. A estimulação para sua produção é decorrente das IL-6, IL-1 β , TNF- α e pelos lipopolissacarídeos das membranas bacterianas. Inicia-se a produção duas horas após estímulo, com pico entre 12-24 horas, e meia-vida cerca de 24 horas (Eschborn & Weitkamp, 2019).

Atualmente existem poucas informações a respeito da procalcitonina em cães. A expressão gênica do polipeptídeo alfa relacionado a calcitonina ocorre no baço, fígado e pulmão, ou seja, extra-tireoidiana, com elevação significativa nos quadros de parvovirose canina, atuando como proteína de fase aguda em cães, com estabilidade prolongada quando congelada a -80°C (Goggs et al., 2018). Os valores para cães com ausência de disfunções orgânicas foram de 0,0416 ng/mL e 0,1030 para cães sépticos (Troia et al., 2018).

Investigada na medicina veterinária como fator prognóstico, a amiloide A sérica (AAS) apresenta-se como importante alternativa, inclusive por ser mais específico do que a proteína C reativa em cães nos quadros de inflamação sistêmica como sepse,

com valores em cães saudáveis por volta de 1,06 comportando-se como fator prognóstico (Christensen et al., 2014; Jitpean et al., 2014).

A síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) apresenta elevada mortalidade que envolve quadro inflamatório sistêmico e edematoso, com etiologia multifatorial, podendo ser originado no próprio pulmão ou não. Pode ser observada em quadros como sepse, trauma, transfusão sanguínea, torção de lobo, pneumonia, contusão, pancreatite dentre outros quadros inflamatórios. Nos cães os quadros que mais predisõem o seu aparecimento são pneumonia bacteriana, pneumonia aspirativa, sepse e choque (DeClue & Cohn, 2007).

As alterações do parênquima pulmonar são desencadeadas por uma série de fatores celulares, e como consequência transformam as células polimorfonucleares em destaque os neutrófilos circulantes, em neutrófilos aderentes mediante a sinalizadores presentes nas células endoteliais vasculares. Essa íntima ligação propicia o sequestro dessas células para o parênquima pulmonar, iniciando o quadro. Como a SARA é a somatória de características imunes e inflamatórias, terapias que atuam em ambos são de grande importância, sendo foco de estudos atualmente (Banerjee et al., 2013).

Em Medicina Veterinária a caracterização do quadro envolve a exposição aos fatores de riscos tanto as desordens respiratórias primárias quanto as afecções sistêmicas, tais como sinais com desenvolvimento agudo; radiografias torácica apresentando um padrão de infiltrados pulmonares bilaterais; índice de oxigenação que é a relação da pressão parcial de oxigênio arterial (PaO_2) com a fração inspirada de oxigênio (FiO_2) ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) menor 300 mmHg para lesão pulmonar aguda (LPA) e $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor 200 mmHg para SARA e ausência de evidências clínicas de hipertensão atrial esquerda (DeClue & Cohn, 2007).

Objetivou-se com esse trabalho, verificar os achados radiográficos pulmonares compatíveis com a SARA assim como valores de índice de oxigenação nos pacientes leucopênicos, além da cinética da procalcitonina sérica em associação com à amiloide sérica A em cães tratados e não tratados com SSH 7,5% de forma sequencial e correlacionar achados do leucograma, procalcitonina e tempo de internação.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho constituiu-se de estudo em um único centro, o Hospital Veterinário da UFMG (HV-UFMG), aleatorizado e controlado com aprovação via Comitê de Ética no Uso de Animais da UFMG sob o número de protocolo 30/2017.

Foram selecionados 12 cães de diferentes raças, oriundos do atendimento clínico do HV-UFMG, divididos em grupo controle (CON) e solução salina hipertônica (SSH) de igual número ($n=6$), apresentando idade em meses com média e desvio padrão de $2,3\pm 0,5$ para grupo CON, e $3,2\pm 0,6$ para o SSH, peso em quilograma com média e desvio padrão de $10,8\pm 3$ no grupo CON, e $11,5\pm 3,2$ para o SSH. As variáveis idade e peso não apresentaram diferença significativa entre os grupos.

Para inclusão, os animais teriam obrigatoriedade do teste rápido positivo para antígeno do parvovírus canino tipo 2 pela técnica de imunoensaio cromatográfico (Alere Bio Easy®), com quadro infeccioso deveria de caráter agudo, com início dos sinais clínicos anterior a 72 horas, sem haver quaisquer tratamento administrado. Os animais necessitavam estar no quadro de sepse grave proposto por Hauptman et al. (1997) que constitui de ao menos um foco infeccioso presumível ou confirmado, ou seja, no caso o foco confirmado intestinal e ao menos dois critérios da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) que são: frequência cardíaca superior a 120 batimentos por minuto, frequência respiratória superior a 20 incursões por minuto, temperatura retal inferior a $38,1^{\circ}\text{C}$ ou superior a $39,2^{\circ}\text{C}$, ou leucócitos totais inferiores a 6.000 células/ μL ou superiores a 16.000 células/ μL ou mais que 3% de bastonetes. Além do foco infeccioso associado a dois critérios de SRIS deveria haver também ao menos uma disfunção orgânica seja cardiovascular com hipotensão; sistema renal com oligúria ou aumento de creatinina; hepático com hiperbilirrubinemia ou hipoalbuminemia; alterações nos níveis de consciência via Glasgow modificada (Platt & Olby, 2004) ou escala AVDN (A- alerta; V- responsivo apenas a voz; D- responsivo apenas a dor; N- não responsivo) (Rabelo, 2013); disfunção respiratória e distúrbio de coagulação com trombocitopenia.

O tratamento clínico foi padronizado e utilizado para os dois grupos (grupo CON e grupo SSH), e contou com a administração de antibioticoterapia na primeira hora de internação composta de amoxicilina com ácido clavulânico (Doclaxin®) 22mg/kg, a cada oito horas associado ao metronidazol (Endonidazol®), 15mg/kg a cada 12 horas, ambos por via intravenosa. Além disso, realizou-se fluidoterapia com solução Ringer com Lactato (Fresenius *Kabi*®), onde o cálculo de fluidoterapia foi embasado no grau

de desidratação, a necessidade diária de manutenção, perdas insensíveis e por vômito e diarreia. Em caso de hipotensão, foi realizado no máximo três desafios volêmicos de 20 mL/kg em 15 minutos e, em caso de refratariedade com necessidade do uso de aminas vasoativas para normalização pressórica, o paciente era retirado do experimento devido à evolução para choque séptico. Para controle dos vômitos utilizou-se maropitant (Cerenia[®]) 1,0mg/kg a cada 24 horas por via subcutânea, e para controle algico e conforto do paciente, dipirona sódica (D-500[®]) 25mg/kg a cada 8 horas.

Além do tratamento suporte cada grupo recebeu a solução específica de cada grupo sendo elas, a administração no grupo SSH, 5 mL/kg da solução salina hipertônica 7,5% em 4 minutos, e no grupo CON 5 mL/kg de solução Ringer com Lactato no mesmo período. Os tempos de administração (T24 e T48 horas) estão especificados abaixo.

Todos os animais foram submetidos a quatro tempos de exames físicos e coletas de exames laboratoriais: T0 - coleta de dados e amostras sanguíneas no momento da admissão do paciente e realização das radiografias torácicas, anterior ao início do tratamento suporte em ambos os grupos; T24 - vinte e quatro horas após o tempo 0, realizou-se a coleta de novos exames sanguíneos, físicos e radiográficos. Seguidos da administração das soluções específicas de cada grupo; T48 – após 48 horas do tempo 0 e, anterior à administração das soluções específicas de cada grupo, obteve-se os exames sanguíneos, físico e radiográfico; T72 – após 72 horas do T0 realizou-se coleta de exames sanguíneos, exame físico e exame radiográfico, considerado o final do estudo.

Após admissão no Setor de Gastroenterite os animais eram preparados para cateterização venosa e, os que cursavam com os critérios de inclusão eram avaliados clinicamente com exame físico constituído de: avaliação do estado mental via escala Glasgow modificada e escala AVDN, pressão arterial sistólica (PAS) via por doppler vascular (Doppler Vascular 811-B, Parks Medical, Aloha, OR, Estados Unidos da América), coloração da mucosas oral e oculares, turgor cutâneo, determinação da desidratação, temperatura retal via termômetro digital, aferição da glicemia e auscultação cardiopulmonar ato contínuo palpação de pulso.

Após realização de todas intervenções clínicas o paciente seguiu para realização de radiografias de tórax nas projeções ventrodorsal, látero-lateral direita e

esquerda, nas quais os membros torácicos foram tracionados cranialmente e, no momento do pico inspiratório, o aparelho disparado visando melhor detalhamento do padrão pulmonar. As radiografias foram computadorizadas pelo digitalizador Regius® modelo 110 após ser realizado com o tubo de raio X da empresa CHX®. Ressalva-se que todas as medidas de proteção individual foram tomadas no momento da realização do exame pelo Setor de Diagnóstico por Imagem da EV-UFMG. Ao exame radiográfico buscou-se a presença do padrão alveolar e presença ou ausência de microcardia secundária a hipovolemia, sendo as avaliações cardíacas realizadas na projeção lateral esquerda.

Foi considerado com microcardia o paciente em através do exame radiográfico na projeção lateral esquerda apresentavam estreitamento da silhueta cardíaca, perda do contato entre o ápice cardíaco e o esterno e a veia cava caudal afilada.

Os animais foram classificados para pesquisa de SARA em quatro graus: Grau 0 - Ausência de padrões pulmonares não fisiológicos; Grau 1- Padrão intersticial tendendo a alveolar, focal ou multifocal; Grau 2- Padrão alveolar discreto, focal, principalmente em lobos caudais pulmonares; Grau 3- Padrão alveolar moderado a intenso, difuso.

Para realização de hemograma foi coletado 1,5ml de sangue venoso e acondicionado em tubo com EDTA, realizada a leitura dos parâmetros hematócrito, hemoglobina, hemácias, leucócitos totais e plaquetas, assim como índices hematimétricos, por método de bioimpedância elétrica (Abacus Junior Vet®, Diatron Messtechnik, Áustria), confecção de capilar para leitura de microhematócrito e esfregaço sanguíneo corado através da técnica de panóptico rápido para posterior contagem diferencial manual e verificação de anormalidades. Os exames bioquímicos séricos (ureia, creatinina, alanino aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (FA), proteínas plasmáticas totais (PPT), gama glutamil transferase (GGT), albumina, globulinas, amilase foram realizados a partir do soro separado por centrifugação a três mil rpm por oito minutos a partir do sangue coletado, volume de 5 ml, e acondicionado em tubo sem anticoagulante na qual o soro foi processado em aparelho de espectrofotometria automatizada (Cobas Mira Plus®, Roche Diagnostics, Basileia, Suíça) através do método adequado para cada analíto. Alíquotas de soro foram realizadas e acondicionadas para posterior análise da procalcitonina e amiloide sérica A em freezer a -80°C via aparelho de

espectrofotometria automatizada (Smart 200+ Vet®) via método de imunoturbidimétrico (Zybio®).

Para as variáveis idade, peso e tempo de internação, que só foram mensuradas uma única vez, aplicou-se um teste não paramétrico de Mann-Whitney para testar diferenças significativas entre grupos. Para testar as diferenças entre grupos, levando em consideração as horas, foram ajustados modelos de equações de estimativas generalizadas para cada variável resposta mensurada ao longo do tempo. Estes modelos de regressão são adequados a dados com realização de medidas repetidas no mesmo indivíduo ao longo do tempo, sendo bastante flexíveis quanto à distribuição de probabilidade da variável resposta (Guimarães & Hirakata, 2012). Foi ajustado um modelo separado para cada variável resposta mensurada, sendo que o grupo e a hora de medição, juntamente com a interação entre essas duas variáveis, foram preditores (variáveis independentes). Para as variáveis resposta quantitativas contínuas foi utilizada a distribuição gaussiana e para as variáveis qualitativas categóricas, foi utilizada a distribuição de binomial. Para todas as variáveis foi utilizada uma estrutura de autocorrelação temporal de primeira ordem. Após o ajuste do modelo, testou-se o efeito do Tempo, do Grupo e da interação de forma global (*overall*) e calculou-se o valor médio e seu respectivo intervalo de 95% de confiança para cada grupo para cada tempo. Para verificar a diferença entre grupos para cada hora, ou a diferença entre horas para cada grupo, foi necessária a aplicação de testes de comparações múltiplas (*pairwise*). Para estes testes aplicou-se a correção de Tukey. É possível que existam divergências entre o teste geral (*overall*) e os testes par-a-par (*pairwise*), ou seja, o teste geral pode apresentar um p-valor significativo, mas o teste par-a-par pode não encontrar diferença significativa para nenhuma dupla e vice-versa. Para estes casos a diferença estará no limiar da significância (próximo a 0,05) e recomenda-se não rejeitar a hipótese de igualdade. Dessa forma, recomenda-se interpretar as diferenças apenas quando ambos os testes forem concordantes, isto é, apenas quando o teste global (*overall*) reportar um valor p significativo e o teste par-a-par evidenciar pelo menos uma dupla diferente entre si. A variável Radiografia foi analisada tanto como uma variável qualitativa categórica, quanto quantitativa contínua. Todas as análises estatísticas foram realizadas através do software R versão 3.6.1 (R Core Team, 2019).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre os critérios da SRIS observada na tabela 1 abaixo, o grupo controle (CON) juntamente com o grupo SSH, apresentaram três dos quatro critérios proposto sendo eles frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f) e leucócitos totais. Os achados representam a homogeneidade entre os grupos, sem diferença entre eles.

Tabela 1: Médias e desvios-padrão das variáveis FC, f, T°C e leucócitos totais referentes aos critérios de SRIS em cães, naturalmente infectados por PVC-2 do grupo SSH e CON no momento da admissão na EV-UFMG.

SRIS		FC (bpm)	f (mpm)	T°C	LEUCÓCITOS
ADMISSÃO (T0)	CON	174,28±16Aa	29,4±6,6Aa	39,1±0,4Aa	2522,8±625,7Aa
ADMISSÃO (T0)	SSH	172,6±11,3Aa	26,0±3,1Aa	38,5±0,4Aa	1825±325,9Aa

Médias seguidas por letras maiúscula e minúsculas iguais não diferem entre si entre linhas e colunas respectivamente ($p \leq 0,05$).

Além de dois ou mais critérios de SRIS, os animais obrigatoriamente deveriam cursar com ao menos uma disfunção orgânica. Na tabela 2 abaixo encontram-se as disfunções orgânicas presentes em cada grupo.

Tabela 2: Mediana da escala Glasgow e Médias e desvios-padrão das variáveis referentes as disfunções orgânicas encontradas nos cães do grupo SSH e CON no tempo 0 hora. Cães em seps grave, atendidos no HV-UFMG.

DISFUNÇÃO ORGÂNICA		ALBUMINA	BILIRRUBINA TOTAL	ESCALA GLASGOW
TEMPO 0	CON	2,4±0,06Aa	0,8±0,17Aa	16Aa
	SSH	2,2±0,10Aa	0,5±0,20Aa	16Aa
*		< 2,5 g/dL	> 0,5 mg/dL	< 17

Médias seguidas por letras e minúsculas iguais não diferem entre si entre linhas e colunas respectivamente ($p \leq 0,05$). *Valor considerado para disfunção orgânica (Rabelo, 2013).

O grupo controle apresentou hipoalbuminemia no T24 (2,05±0,06), T48 (1,89±0,09) e T72 (1,7±0,08). De forma semelhante e sem diferença entre os grupos, os animais que receberam a SSH 7,5% apresentaram a disfunção hepática no T24 (1,9±0,06), T48 (1,7±0,1) e T72 (1,65±0,1). Assim como a albumina, no grupo controle verificou-se manutenção do quadro de hiperbilirrubinemia até o final das 72 horas de experimento, enquanto os animais do grupo SSH estavam abaixo do valor preconizado de hiperbilirrubinemia já no momento 24 horas. A escala Glasgow modificada apresentou normalizada no grupo controle e no SSH 24 horas após tratamento, sem diferença entre os grupos.

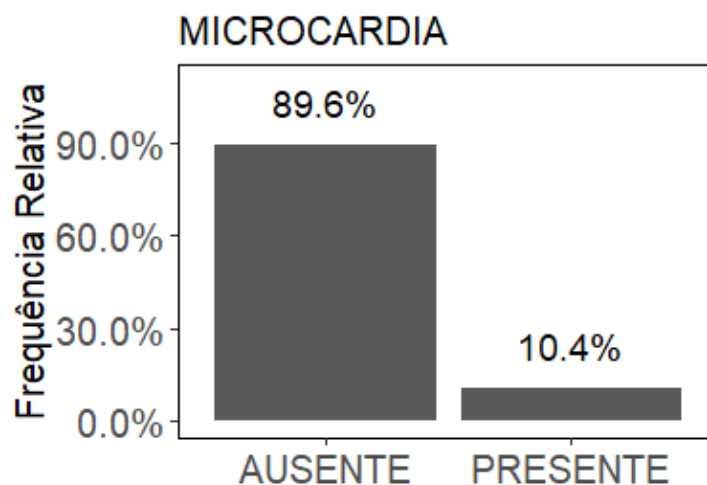
A ocorrência de hipoalbuminemia é comum em pacientes sépticos, pois esta é uma proteína de fase aguda de caráter negativo, ou seja, se reduz em decorrência de

quadros inflamatórios sistêmicos, associado com hemodiluição decorrente da intensa restituição volêmica no resgate do choque distributivo e perdas intestinais por conta do quadro diarreico (Strnad et al., 2016; Byers, 2017). A elevação dos valores séricos de bilirrubina são decorrentes dos quadros de colestase tanto hepatocelular quanto ductular. Na colestase hepatocelular observa-se alteração na conjugação da bilirrubina, e na ductular observa-se a incapacidade de secretar via vesícula biliar (Strnad et al., 2016).

O rebaixamento neurológico relacionado a sepse é de comum ocorrência, porém a patofisiologia não está elucidada, com relação entre desequilíbrio energético, disfunção mitocondrial e vascular, lesão oxidativa, alterações nos neurotransmissores, neuroinflamação e morte celular como principais pontos. O tratamento é suporte e retirada imediata do quadro séptico (Wu et al., 2014; Andonegui et al., 2018).

A ocorrência da microcardia foi verificada apenas no momento da admissão, com frequência de 10,4% dos animais. Nesse momento, ambos os grupos, encontravam-se em déficit volêmico com mediana de desidratação de 8% no CON, e de 10% no grupo SSH. Apesar de estar associado aos quadros de hipovolemia e choque, a microcardia não pode ser utilizada como preditor de volume intravascular, pré-carga cardíaca e hidratação pulmonar. Apresentou 44%, com 0% de sensibilidade e 75% de especificidade, figura 1 (Saugel et al., 2011).

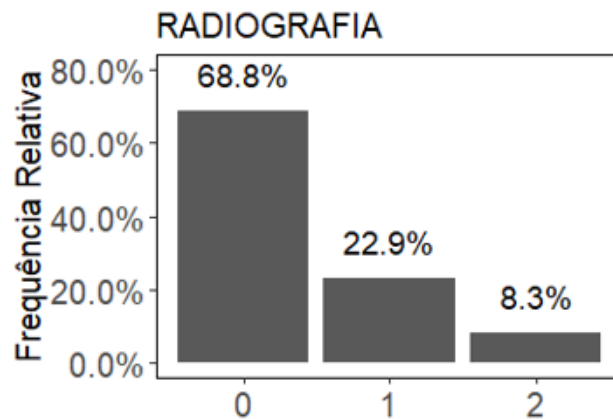
Figura 1: Frequência relativa de microcardia no momento da admissão em ambos os grupos no momento da admissão de ambos os grupos no EV-UFMG.



Fonte: Barbosa, (2020). Esquema gráfico da presença ou ausência de microcardia em 12 cães com desidratação decorrente da infecção por PVC-2, atendidos no HV-UFMG

Com relação a frequência relativa dos padrões pulmonares encontrado em ambos os grupos, aproximadamente 70% dos exames radiográficos do tórax demonstraram ausência de gravidade (grau zero) e 22,9% e 8,3 % apresentaram grau 1 e 2 de gravidade, respectivamente, conforme demonstrado em figura 2.

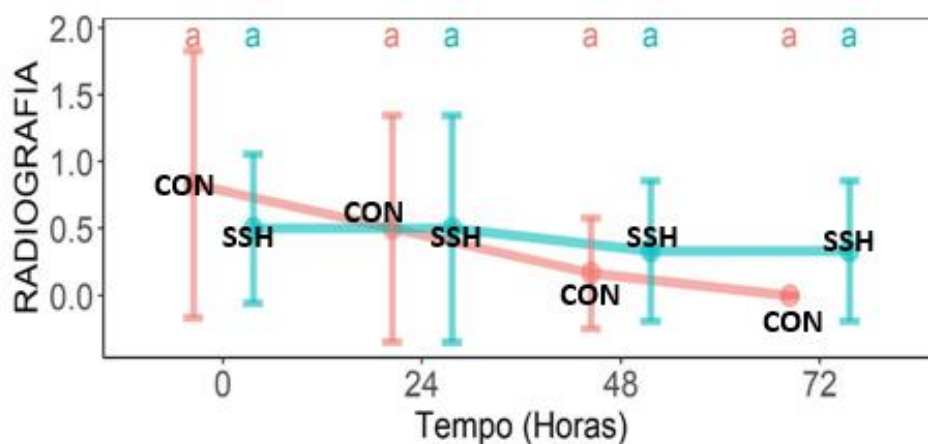
Figura 2: Frequência relativa das alterações dos padrões pulmonares no momento da admissão em ambos os grupos de 12 cães cursando em sepse grave por infecção natural do PVC-2, admitidos no EV-UFMG.



Fonte: Barbosa (2020). Grau 0 - Ausência de padrões pulmonares não fisiológicos; Grau 1- Padrão intersticial tendendo a alveolar, focal ou multifocal; Grau 2- Padrão alveolar discreto, focal, principalmente em lobos caudais pulmonares; Grau 3- Padrão alveolar moderado a intenso, difuso.

Não houve diferenças significativas entre grupos em nenhum momento. Sem nenhum padrão de variação temporal como demonstrado na figura 3.

Figura 3: Representação gráfica dos valores médios das alterações dos padrões pulmonares em todos os tempos em ambos os grupos de 12 cães cursando em sepse grave por infecção natural do PVC-2, admitidos no EV-UFMG.



Fonte: Barbosa, (2020). Médias seguidas por letras minúsculas iguais não diferem entre si entre colunas e linhas respectivamente ($p \leq 0,05$).

Abaixo (tabela 3) os índices de oxigenação em cada tempo dos grupos. Calculado dividindo-se a pressão parcial de oxigênio arterial (PaO_2) pela fração inspirada de oxigênio (FiO_2), o índice é importante variável na caracterização da SARA. Ressalva-se que todos os animais estavam respirando ar ambiente, com FiO_2 de 0,21.

Tabela 3: Médias e desvios-padrão do índice de oxigenação de cães em sepse grave por infecção natural do PVC-2, atendidos no HV-UFMG de ambos os grupos em todos os tempos.

VARIÁVEL		T0	T24	T48	T72	*
ÍNDICE DE OXIGENAÇÃO	CON	437,5±13,27Aa	437,8±10,5Aa	417,2±6,1Aa	409,4±4,8Aa	>300
	SSH	452±18,3Aa	420,8±10,8Aa	422,1±14,9Aa	407,8±4Aa	

Médias seguidas por letras maiúscula e minúsculas iguais não diferem entre si entre linhas e colunas respectivamente ($p \leq 0,05$). *Valor de referência (DeClue & Cohn, 2007).

Não foram observados alterações nos valores do índice de oxigenação em ambos os tempos e grupos. Nos cães os quadros que mais predispõem o aparecimento da SARA são pneumonia bacteriana, pneumonia aspirativa, sepse e choque (DeClue & Cohn, 2007). Animais de ambos os grupos apresentavam quadro séptico que predispõe sua ocorrência. A fisiopatologia envolve alterações do parênquima pulmonar desencadeadas por uma série de fatores celulares que acarretam a transformação das células polimorfonucleares, em destaque os neutrófilos circulantes, em neutrófilos aderentes mediante a sinalizadores presentes nas células endoteliais vasculares. Essa íntima ligação propicia o sequestro dessas células para o parênquima pulmonar, iniciando o quadro inflamatório intrapulmonar com os achados do padrão alveolar difuso (Banerjee et al., 2013).

Controvérsias a respeito do efeito protetor da neutropenia no desenvolvimento da SARA são comuns. Acredita-se que os macrófagos alveolares pulmonares acabam assumindo a produção de substâncias nocivas ao parênquima pulmonar desencadeando a síndrome (Mokart et al., 2003). São escassos na literatura, até o momento, trabalhos com SARA em cães neutropênicos, porém devido aos achados do presente trabalho sugere-se ausência do padrão alveolar difuso e alterações nos marcadores hemogasométricos. Os grupos apresentaram média e desvio padrão de neutrófilos na admissão de 1595,5±621 para grupo CON e 554,8±77,4 no grupo SSH.

Abaixo encontram-se os valores da procalcitonina e amiloide A sérica (AAS) nos grupos durante cada tempo (Tabela 4).

Tabela 4: Médias e desvios-padrão dos valores da procalcitonina e amiloide sérica A em ambos os grupos e tempos. Cães de ambos os grupos cursando em sepse grave decorrente da infecção natural por PVC-2, da EV-UFMG.

VARIÁVEL		T0	T24	T48	T72	*
PROCALCITONINA (ng/ml)	CON	0,20±0,02Aa	0,23±0,03Aa	0,29±0,06Ba	0,23±0,04Ba	<0,10
	SSH	0,17±0,02Aa	0,18±0,01Aa	0,18±0,03Aa	0,14±0,01Aa	
AAS (mg/L)	CON	0,86±0,06Aa	0,8±0,09Aa	0,71±0,08Aa	0,79±0,05Aa	<1,06
	SSH	0,77±0,07Aa	0,77±0,06Aa	0,9±0,08Aa	0,78±0,05Aa	

Médias seguidas por letras maiúscula e minúsculas iguais não diferem entre si entre linhas e colunas respectivamente ($p \leq 0,05$). Valores de referência procalcitonina (Troia et al., 2018) e AAS (Christensen et al., 2014).

Troia et al., (2018), utilizaram 53 cães sépticos na admissão com acompanhamento por 48 horas, obtiveram como valor de referência para procalcitonina em cães sépticos de 0,1030 ng/ml além da melhoria do prognóstico. Os cães que reduziram nas 48 horas apresentaram melhor prognóstico, principalmente com redução nas primeiras 24 horas. O grupo controle apresentou valores aumentados da procalcitonina comparado com o SSH desde o momento da admissão, porém sem elevação significativa entre grupos. O grupo SSH apresentou manutenção dos valores da procalcitonina desde a admissão, seguindo para redução no tempo 72 horas com significância estatística dentre os tempos do grupo e entre grupos.

Huang et al. (2018), avaliaram 115 pacientes com pancreatite aguda dividido em dois grupos sendo o controle com 56 pacientes e o grupo que recebeu SSH 7,5%, no volume de 4 ml/kg, com 59 pacientes. Objetivou-se verificar o efeito anti-inflamatório da solução salina em dose única na admissão. O resultado, embora sem diferença significativa, revelou níveis mais baixos da procalcitonina no grupo SSH comparado com o controle, sugerindo que a solução hipertônica apresenta efeito protetivo intestinal contribuindo para não elevação da variável quando comparado ao grupo controle.

A amiloide A sérica (AAS) é uma proteína pequena composta por 104 aminoácidos. A sua síntese ocorre no fígado que pode apresentar elevação sérica, em 24 horas, acima 1000 vezes o valor normal em quadros inflamatórios nos pacientes humanos (Sack, 2018). Em cães observa-se o aumento durante resposta de fase aguda decorrente do parvovírus (Yule et al., 1997) associado com rápido declínio (Cerón et al., 2005). Valor de referência para cães saudáveis é menor que 1,06 mg/L (Christensen et al., 2014).

No presente trabalho os valores médio da AAS não divergiram entre os grupos, e encontraram-se abaixo do valor de referência. Ressalta-se que ambos eram

compostos por pacientes em sepse grave por infecção natural pelo PVC-2, cursando com quadros leucopênicos. Segundo Dąbrowski et al., (2007), os quadros de piometra, de intensa leucocitose, são responsáveis por elevar de forma significativa o valor sérico da AAS por grande quantidade liberada de citocinas circulantes. Em associação ao rápido declínio da AAS justifica-se os valores dentro da normalidade.

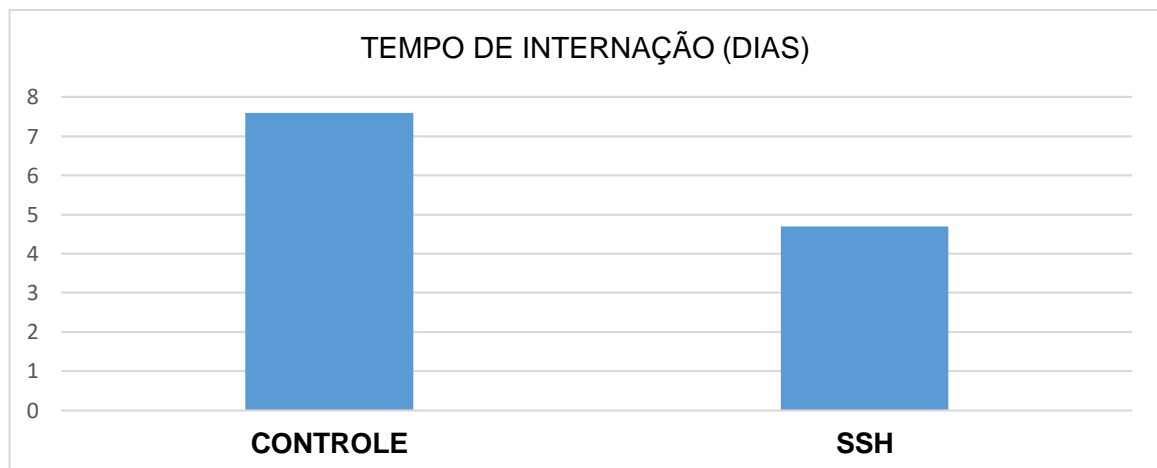
Na tabela 5 e figura 4 abaixo observa-se o tempo de internação em dias

Tabela 5: Média e desvio-padrão do tempo de internação de ambos os grupos. Animais em sepse grave decorrente de PVC-2 tratados no HV-UFMG.

TEMPO DE INTERNAÇÃO (DIAS)	
CON	7,6±0,7B
SSH	4,7±0,8A

Médias seguidas por letra maiúscula igual não diferem entre si ($p \leq 0,05$).

Figura 4: Representação gráfica do tempo médio de internação dos grupos CON e SSH, naturalmente infectados por PVC-2, em sepse grave, atendidos no HV-UFMG.



Fonte: Barbosa, (2020). Esquema representativo do tempo de internação de cães em sepse grave naturalmente infectados pelo PVC-2. Grupo controle no qual não houve administração da SSH 7,5%, e o grupo SSH em que foi administrado a solução.

Observou-se menor tempo de internação nos indivíduos tratados com a SSH. A alta precoce é sempre indicada ainda mais tratando-se de animais não imunizados em ambiente hospitalar. Associado a esse fato, quanto maior o tempo de internação maiores as chances de erros médicos, infecção nosocomial e maiores despesas médicas.

Aplicando-se correlação, observou-se correlação negativa entre os leucócitos totais com o tempo de internação, ou seja, quanto maior os valores leucocitários menor o tempo de internação, e melhor prognóstico. Na tabela 6 observa-se a distribuição da contagem dos leucócitos totais, com evolução temporal durante o

tratamento de ambos os grupos em todos tempos, com diferença significativa no tempo 72 horas. Todos os grupos apresentam animais em sepse grave decorrente da infecção natural pelo PVC-2.

Tabela 6: Valores da média e desvio padrão da contagem dos leucócitos totais em ambos os grupos. Animais em sepse grave por infecção natural por PVC-2, atendidos no HV-UFMG.

VARIÁVEL		T0	T24	T48	T72	*
CLT (cél/s/μL)	CON SSH	2522,8±625Aab	2597,1±878,7Aa	3988,5±1514,6Abc	5994,2±1767Ac	6000- 17000

Médias seguidas por letras maiúscula e minúsculas iguais não diferem entre si entre linhas e colunas respectivamente ($p \leq 0,05$). CLT – Contagem de leucócitos totais. *Valores de Referência (Jain, 2013).

O melhoria dos valores dos leucócitos totais dos pacientes que receberam a SSH 7,5%, sugere a melhora clínica precoce do grupo, confirmada pela diferença estatística significativa entre o tempo de internação entre eles. A resolução da leucopenia de forma precoce é um importante fator de impacto no prognóstico dos pacientes com parvovírus canino (Goddard & Leisewitz, 2010; Kilian et al., 2018).

CONCLUSÃO

Em relação aos achados radiográficos, verificou-se que ocorrência de microcardia foi achado radiográfico nos pacientes com déficit volêmico e ausência do padrão alveolar difuso nos pacientes leucopênicos por PVC-2. Referente a SSH 7,5%, a mesma reduziu valores da procalcitonina sérica, aumentou os valores dos leucócitos totais circulantes desencadeando menor tempo de internação dos pacientes. Logo, a SSH é importante ferramenta terapêutica para cães em sepse grave por PVC-2.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- Andonegui, G., Zelinski, E. L., Schubert, C. L., Knight, D., & Kubes, P. (2018). Targeting inflammatory monocytes in sepsis-associated encephalopathy and long-term cognitive impairment. *JCI Insight*, 3(9), 1-20. doi:10.1172/jci.insight.99364
- Banerjee, A., Moore, E. E., McLaughlin, N. J., Lee, L., Jones, W. L., Johnson, J. L., Silliman, C. C. (2013). Hyperosmolarity Attenuates TNF- α -Mediated Proinflammatory Activation of Human Pulmonary Microvascular Endothelial Cells. *Shock*, 39(4), 366–372. doi:10.1097/shk.0b013e3182894016
- Byers, C. G. (2017). Fluid Therapy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 47(2), 359–371. doi:10.1016/j.cvsm.2016.09.007
- Cerón,, J. J., Eckersall,, P. D., & Martínez-Subiela, S. (2005). Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Veterinary Clinical Pathology*, 34(2), 85–99. doi:10.1111/j.1939-165x.2005.tb00019.x

- Christensen, B. M., Langhorn, R., Goddard, A., Andreasen, B. E., Tvarijonaviciute, A., Kirpensteijn, J., Kjelgaard-Hansen, M. (2014). Comparison of serum amyloid A and C-reactive protein as diagnostic markers of systemic inflammation in dogs. *Canadian Veterinary Journal*, 2(55), 161-168.
- Declue, A. E., & Cohn, L. A. (2007). Acute respiratory distress syndrome in dogs and cats: a review of clinical findings and pathophysiology. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 17(4), 340-347. doi:10.1111/j.1476-4431.2007.00247.x
- Eschborn, S., & Weitkamp, J.-H. (2019). Procalcitonin versus C-reactive protein: review of redetics and. *Journal of Perinatology*, 1-11. doi:10.1038/s41372-019-0363-4
- Goddard, A., & Leisewitz, A. L. (2010). Canine Parvovirus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(6), 1041–1053. doi:10.1016/j.cvsm.2010.07.007
- Goggs, R., Milloway, M., Troia, R., & Giunti, M. (2018). Plasma procalcitonin concentrations are. *Veterinary Record Open*, 1(5), 1-10. doi:10.1136/vetreco-2017-000255
- Guimarães, L. S., & Hirakata, V. N. (2012). Uso do Modelo de Equações de Estimativas Generalizadas na análise de dados longitudinais. *Revista dos Hospitais das Clínicas de Porto Alegre*, 32(4), 503-511.
- Hansen, C., Scupp, T., Nelson, J., & Brainard, J. (2018). Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results from. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1-10. doi:10.1164/rccm.201712-2544rr
- Hauptman, J. V., Walshaw, R., & Olivier, N. B. (1997). Evaluation of the Sensitivity and Specificity of Diagnostic Criteria for Sepsis in Dogs. *Veterinary Surgery*, 26(5), 393–397. doi:10.1111/j.1532-950x.1997.tb01699.x
- Huang, D. T., Yealy, D. M., Filbin, M. R., Brown, A. M., Chang, C.-C. H., Doi, Y., Angus, D. C. (2018). Procalcitonin-Guided Use of Antibiotics for Lower Respiratory Tract Infection. *New England Journal of Medicine*, 379(3), 236–249. doi:10.1056/nejmoa1802670
- Iankova, I., Thompson-Leduc, P., Kirson, N. Y., Rice, B., Hey, J., Krause, A., Schuetz, P. (2018). Efficacy and Safety of Procalcitonin Guidance in Patients With Suspected or Confirmed Sepsis. *Critical Care Medicine*, 46(5), 691–698. doi:10.1097/ccm.0000000000002928
- Jain, N. C. (1993). *Essentials of Veterinary Hematology*. Philadelphia: Lea and Febiger.
- Jitpean, S., Pettersson, A., Höglund, O. V., Holst, B. S., Olsson, U., & Hagman, R. (2014). Increased concentrations of Serum amyloid A in dogs with sepsis caused by pyometra. *BMC Veterinary Research*, 10(1). doi:10.1186/s12917-014-0273-9
- Kilian, E., Suchodolski, J. S., Hartmann, K., Mueller, R. S., Wess, G., & Unterer, S. (2018). Long-term effects of canine parvovirus infection in dogs. *PLOS ONE*, 13(3), 1-11. doi:10.1371/journal.pone.0192198

Mokart, D., Guery, B. P., Bouabdallah, R., Martin, C., Blache, J.-C., Arnoulet, C., & Mege, J.-L. (2003). Deactivation of Alveolar Macrophages in Septic Neutropenic ARDS. *Chest*, 2(124), 644-652. doi:10.1378/chest.124.2.644

Platt, S. R., & Olby, N. J. (2004). Neurological Emergencies. Em S. R. Platt, & N. J. Olby, *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology*. (pp. 320-336.). England: BSAVA.

Rabelo, R. C. (2013). *Emergências em pequenos animais: condutas clínicas e cirúrgicas no paciente grave*. São Paulo: Elsevier.

Sack, G. H. (2018). Serum amyloid A – a review. *Molecular Medicine*, 24(1). doi:10.1186/s10020-018-0047-0

Saugel, B., Ringmaier, S., Holzapfel, K., Schuster, T., Phillip, V., Schmid, R. M., & Huber, W. (2011). Physical examination, central venous pressure, and chest radiography for the prediction of transpulmonary thermodilution–derived hemodynamic parameters in critically ill patients: A prospective trial. *Journal of Critical Care*, 4(26), 402-410. doi:10.1016/j.jcrc.2010.11.001

Strnad, P., Tacke, F., Koch, A., & Trautwein, C. (2016). Liver — guardian, modifier and target of sepsis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 14(1), 55–66. doi:10.1038/nrgastro.2016.168

Troia, R., Giunti, M., & Goggs, R. (2018). Plasma procalcitonin concentrations predict. *BMC Veterinary Research*, 1(14), 1-9. doi:10.1186/s12917-018-1427-y

Wu, J., Zhang, M., Hao, S., Jia, M., Ji, M., Qiu, L., Li, K. (2014). Mitochondria-Targeted Peptide Reverses Mitochondrial Dysfunction and Cognitive Deficits in Sepsis-Associated Encephalopathy. *Molecular Neurobiology*, 52(1), 783–791. doi:10.1007/s12035-014-8918-z

Yule, T. D., Roth, M. B., Dreier, K., Johnson, A. F., Palmer-Densmore, M., Simmons, K., & Fanton, R. (1997). Canine parvovirus vaccine elicits protection from the inflammatory and clinical consequences of the disease. *Vaccine*, 15(6-7), 720–729. doi:10.1016/s0264-410x(96)00232-0

ANEXO A – Artigo publicado

Administração seriada de salina hipertônica 7,5% na terapia para sepse grave decorrente da síndrome da diarreia hemorrágica aguda em cães¹

BARBOSA, Breno C. et al. **Administração seriada de salina hipertônica 7,5% na terapia para sepse grave decorrente da síndrome da diarreia hemorrágica aguda em cães.** *Pesq. Vet. Bras.* [online]. 2017, vol.37, n.9, pp.963-970. ISSN 0100-736X. <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-736x2017000900011>.

ABSTRACT.- Barbosa B.C., Freitas P.M.C., Alves F.S., Salvato L.A., Paes P.R.O., Luz M.R., Beier S.L. & Faleiros R.R. 2017. [Serial administration of 7.5% hypertonic saline solution in the therapy of severe sepsis due to acute hemorrhagic diarrhea syndrome in dogs.] Administração seriada de salina hipertônica 7,5% na terapia para sepse grave decorrente da síndrome da diarreia hemorrágica aguda em cães. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 37(0):00-00. Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinárias, Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Antonio Carlos 6627, Cx. Postal 567, Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG 31270-901, Brazil. E-mail: brenocurty@hotmail.com

The association between acute hemorrhagic diarrhea syndrome and sepsis is frequent in dogs and causes high mortality. In this context we investigated in a randomized single-center controlled trial the late effects of 7.5% hypertonic saline solution in serial applications on hemodynamic, clinical and laboratory variables in dogs with severe sepsis due to the syndrome. Twelve dogs were randomly distributed into two groups of equal numbers, control (CON) and 7.5% hypertonic saline solution (SSH). Clinical and laboratory variables were evaluated immediately after admission of patients (T0), 24 (T24), 48 (T48) and 72 (T72) hours after the admission. The SSH group received Ringer with lactate, antibiotic therapy, analgesic and 5mL/kg⁻¹ bolus of 7.5% SSH over 4 minutes on T24 and T48. The CON group received the same therapy, but instead of 7.5% SSH, Ringer with lactate bolus was given at the same dosis and times. All evaluations were performed prior to the administration of the bolus in both groups. Data collection included complete blood count and clinical variables (AVDN scale, degree of dehydration, respiratory rate and rectal temperature), heart rate (HR) and systolic blood pressure (SBP). Parametric data were evaluated by the Student Newman Keuls and Student t tests, and the nonparametric ones by the Friedman and Mann Whitney test, with a significance level of 0.05. There were no significant

differences between the groups and moments in clinical variables. Nevertheless, the SSH group presented a significant elevation of SBP and HR reduction at T72. Hematocrit and hemoglobin concentration decreased in both groups over time. Total leukocyte and monocyte counts showed a significant elevation in the SSH group, however the leukocytes were within the normal range at T72. There were no significant differences in the segmental neutrophils, but a 9.5-fold increase in T72 compared to T24 ($P=0.09$) in the SSH group was observed, whereas this increase was only 2.5-fold in the CON group ($P=0.30$). A decrease in platelet counts and globulin concentration was observed in the CON group, while these variables remained stable in the SSH group. In conclusion, serial administration of 7.5% SSH is promising in the therapy of dogs with acute hemorrhagic diarrhea syndrome, since it assists in the stabilization of leukocytes, platelets and globulins in dogs with severe sepsis due to this syndrome.

INDEX TERMS: Acute hemorrhagic diarrhea syndrome, dogs, hypertonic saline, severe sepsis, therapy.

RESUMO.-

Na clínica de animais de companhia é frequente cães com síndrome da diarreia hemorrágica aguda associada a quadros de sepse, o que acarreta alta mortalidade. Nesse contexto, objetivou-se, em um ensaio clínico controlado aleatorizado de centro único, estudar os efeitos tardios da solução salina hipertônica a 7,5% em aplicações seriadas, sobre variáveis hemodinâmicas, clínicas e laboratoriais em cães com quadro de sepse grave decorrente desta síndrome. Para tal, 12 cães foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos de igual número, sendo um controle (CON) e o outro solução salina hipertônica 7,5% (SSH). Variáveis clínicas e laboratoriais foram avaliadas imediatamente após a admissão do paciente (T0), 24 (T24), 48 (T48) e 72 (T72) horas após a admissão. O grupo SSH recebeu Ringer com lactato, antibioticoterapia, analgésico e SSH 7,5% em bolus (5mL kg^{-1} em 4 minutos) no T24 e no T48. O grupo CON recebeu a mesma terapia acima, porém ao invés da utilização de SSH a 7,5%, administrou-se bolus de solução de Ringer lactato na mesma dose e tempos utilizado. As avaliações em cada tempo foram realizadas anteriormente à administração dos bolus, nos dois grupos. Avaliaram-se hemograma e as variáveis clínicas (escala AVDN, grau de desidratação, frequência respiratória e temperatura retal), frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS). Os dados paramétricos foram avaliados pelos testes *Student Newman Keuls* e teste t de

Student, e os não paramétricos pelo teste de *Friedman* e *Mann Whitney*, com nível de significância de $P \leq 0,05$. Nas variáveis clínicas estudadas não se observou diferença entre os grupos e entre os momentos avaliados. Observou-se diferença significativa no grupo SSH no T72, com elevação da PAS e redução da FC, fato não observado no grupo CON, onde esses parâmetros não se alteraram. O hematócrito e a concentração de hemoglobina diminuíram em ambos os grupos com o tempo. As contagens dos leucócitos totais e dos monócitos apresentaram uma elevação significativa no grupo SSH, estando os leucócitos dentro da faixa de normalidade no T72. Não houve diferenças significativas em relação aos neutrófilos segmentados, porém no grupo SSH verificou-se aumento de 9,5 vezes no T72 comparado com o T24 ($P=0,09$), enquanto que este aumento foi de apenas 2,5 vezes no grupo CON ($P=0,30$). Observou-se ainda redução nas contagens de plaquetas e na concentração de globulinas no grupo COM, enquanto essas variáveis se mantiveram estáveis no grupo SSH. Conclui-se que a administração seriada de SSH 7,5% se mostrou promissora no tratamento de cães com síndrome da diarreia hemorrágica aguda, pois auxilia na estabilização dos leucócitos, plaquetas e globulinas de cães com sepse grave decorrente da síndrome da diarreia hemorrágica aguda.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Diarreia hemorrágica aguda, cães, salina hipertônica, sepse, terapia.

INTRODUÇÃO

Na clínica de animais de companhia é alta a frequência de cães com síndrome da diarreia hemorrágica aguda, e geralmente essa cursa com uma elevada taxa de mortalidade, por evoluir para quadros de sepse (Unterer et al., 2014). De acordo com Dellinger et al. (2013), a sepse é definida como uma resposta sistêmica e deletéria do hospedeiro a uma infecção, e pode ser classificada em quadros conforme os sinais clínicos que o paciente apresenta. Sendo assim, estratificada em síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), síndrome sepse, sepse grave e choque séptico. Sendo que a evolução ocorre da SIRS para choque séptico, respectivamente, e essa evolução, segundo Silverstein & Sanotoro-Beer (2013), se deve a intensidade em que se desenvolve o desequilíbrio no organismo animal entre a produção e liberação das citocinas pró e anti-inflamatórias. A sepse grave é definida como sepse associada a uma disfunção orgânica ou a hipoperfusão tecidual induzida pela sepse (Dellinger et al., 2013).

Nos quadros de sepse a restituição volêmica deve ser realizada imediatamente para aumentar o sucesso no tratamento, pois proporciona uma melhora na perfusão tecidual, garantindo maior oferta de oxigênio e nutrientes aos tecidos, com menor taxa de apoptose celular e liberação de radicais livres. Essa reposição volêmica, quando realizada de forma controlada, permite restituição do quadro hemodinâmico e pressórico sem produzir maiores riscos de formação de edemas sistêmicos (Durairaj & Schmidt, 2008).

Dentre as substâncias capazes de repor volemia em tempo curto e com menor volume se destaca a solução salina hipertônica (SSH) com seu efeito hemodinâmico bastante esclarecido na literatura (Velasco et al. 1980, Friedman et al. 2008, Strano et al. 2010). Entretanto, sabe-se que a SSH pode apresentar, além das características expansoras vasculares, ação anti-inflamatória, redução do edema das células endoteliais, permitindo assim um maior fluxo sanguíneo aos tecidos (Jungeret al. 1994, Coimbra et al. 1995). Além disso, possibilita uma melhora na função cardíaca e controle dos quadros de acidose metabólica (Velasco et al. 1980, Strano et al. 2010).

Frente aos possíveis efeitos sistêmicos da SSH, objetivou-se com estudar os efeitos tardios da solução salina hipertônica a 7,5% em aplicações seriadas, sobre variáveis hemodinâmicas, clínicas e laboratoriais em cães com quadro de sepse grave decorrente da síndrome da diarreia hemorrágica aguda.

MATERIAL E MÉTODOS

Utilizou-se de um ensaio clínico controlado aleatorizado de centro único (Hospital Veterinário da UFMG) aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA), da Universidade Federal de Minas Gerais, sob o protocolo nº 259/2015.

Animas. Foram selecionados 12 animais dentre os cães atendidos na rotina clínica do Setor de Emergência e Terapia Intensiva no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Minas Gerais (HV-UFMG) com síndrome da diarreia hemorrágica aguda. Os animais foram distribuídos em dois grupos, de igual número (n=6), de forma aleatória via sorteio prévio, sendo grupo controle (CON) e grupo solução salina hipertônica (SSH). O grupo CON constou das seguintes médias e desvios padrão para as variáveis peso e idade, respectivamente: $5,78 \pm 4,33$ em kg e $3,6 \pm 1,5$ em meses, e o grupo SSH $5,99 \pm 3,87$ kg e $4,16 \pm 2,4$ meses, sem diferença entre os grupos. Os animais inclusos possuíam resultado positivo para o teste rápido

de antígeno canino para parvovirose/coronavirose¹ (AleneBioEasy[®]) via *swab* retal, até 12 meses de idade, no máximo 48 horas do início dos sintomas e presença de ao menos dois dos critérios descritos para SRIS em cães (Quadro 1) e pelo menos uma disfunção orgânica (Quadro 2), diagnosticados assim em sepse grave. Também foram realizadas a determinação do lactato sérico (dosado pelo aparelho analisador químico da Roche Diagnostic Systems[®], por meio do método colorimétrico) nos animais de ambos os grupos, no qual foi encontrado no grupo CON $2,71 \pm 1,04$ mmol/L, e no grupo SSH $2,99 \pm 1,0$ mmol/L, sem diferença significativa entre ambos (teste t de *Student*, $P \leq 0,05$).

Tratamento. Assim que admitidos, todos os cães, independentemente do grupo, foram submetidos ao protocolo padrão de tratamento realizado no Setor de Emergência e Terapia Intensiva da EV-UFMG. Este protocolo consiste de fluidoterapia para adequação do equilíbrio hidroeletrólítico, ácido-base e energético, antibioticoterapia, terapia antiálgica e antiemética. A fluidoterapia foi estabelecida com solução de Ringer com lactato via bomba de infusão volumétrica (FreseniusKabi[®]) por cateter venoso central (Duocath[®]) com gauge variável ao porte do paciente. O volume e taxa de infusão foram baseados no grau de desidratação do animal em que se calculou o requerimento de fluidoterapia multiplicando o peso pela porcentagem de desidratação, o resultado final se deu em litros (L), sendo administrado entre 12-24 horas. Consideraram-se parâmetros clínicos para cálculo da porcentagem de desidratação: paciente hidratado, menor que 5%, cursando sem alterações clínicas; desidratação leve, próxima de 5%, sinais de mínima perda do turgor cutâneo, pouco ressecamento de mucosas, normalidade do globo ocular; desidratação moderada, próxima de 8%, moderada perda do turgor cutâneo, mucosas ressecadas, pulso periférico acelerado e enolftalmia; desidratação grave, maior que 10%, perda do turgor cutâneo, enolftalmia grave, taquicardia, mucosas extremamente ressecadas, pulso fraco e filiforme, hipotensão e alteração no nível de consciência. Visando rápida restituição volêmica, um quarto do volume total diário foi repostado nas primeiras quatro horas. Nos animais que apresentavam hipotensão, com valor de PAM inferior a 65 mmHg ou PAS inferior a 90 mmHg, utilizou-se a técnica de desafios volêmicos como descrito por Mensack (2008) e por Davis et al. (2013). Para tanto, era administrado $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ de solução Ringer com lactato durante seis minutos seguidos por avaliação constante da PAS. Caso o quadro pressórico não fosse reestabelecido, um novo

desafio volêmico era realizado e mais uma vez monitorado continuamente. Se a PAS não se apresentasse dentro da normalidade após o terceiro desafio, agentes vasopressores e inotrópicos eram administrados e o cão era excluído do experimento.

Além do tratamento descrito acima, os animais do grupo SSH receberam duas aplicações de solução de salina hipertônica a 7,5% (5mL.kg^{-1} , no tempo de quatro minutos, IV, em bomba de infusão). As aplicações foram realizadas 24 e 48 horas depois do início do tratamento, logo após as colheitas de amostras sanguíneas descritas adiante.

Procedimentos. Imediatamente após o sorteio para determinação do grupo (T0), 24 (T24), 48 (T48) e 72 (T72) horas após a instituição da terapia de suporte, todos os animais foram submetidos à inspeção, para determinar o nível de consciência via escala AVDN, e ao exame físico. No sistema AVDN, qualquer classificação diferente de A (Alerta) foi considerada como alteração neurológica e, portanto, uma disfunção orgânica. Para permitir a comparação entre grupos por este método, foram atribuídos escores para cada item da escala, sendo que o A (alerta) recebeu o número 1; V (responsivo a voz) o número 2; D (responsivo a dor) o número 3; N (não responsivo) o número 4. Para o exame físico foram mensurados a frequência cardíaca (FC) via auscultação e eletrocardiograma digital (eletrocardiógrafo digital ECG PC veterinário, TEB[®]), a frequência respiratória (f) via auscultação, a temperatura retal (TR) por termômetro digital e a pressão arterial sistólica por *doppler* vascular (Doppler Vascular Veterinário 812, Park Medical Electronics[®]).

Além dessas variáveis foram analisadas a coloração de mucosas orais e oculares via inspeção, o turgor cutâneo, o tempo de preenchimento capilar (TPC) da mucosa oral, a qualidade de pulso por palpação digital das artérias femorais, a saturação de oxihemoglobina por oxímetro portátil (OxiTouch[®]) posicionado na pina auricular ou dígito do paciente e a presença de dor e tensão via palpação abdominal.

Na admissão (T0), obteve-se uma amostra de sangue arterial coletada da artéria metatarsiana para análise da oxigenação tecidual por meio do cálculo da relação da pressão parcial de oxigênio arterial com a fração inspirada de oxigênio ($\text{PaO}_2 \text{FiO}_2^{-1}$).

Nos mesmos tempos correspondentes ao exame clínico (T0 a T72), realizou-se a coleta de 1,5 mL de sangue através das veias cefálicas ou jugulares externas para a realização dos exames laboratoriais. Após a coleta do sangue este foi

fracionado e acondicionado em tubos com anticoagulante EDTA, e em tubos sem anticoagulante para a realização de exames laboratoriais.

Em todas as amostras sanguíneas, realizou-se hemograma por meio do aparelho Abacus Junior Vet (ARCUS®), onde se determinaram a contagem de hemácias, volume corpuscular médio (VCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), hemoglobina corpuscular média, leucograma, plaquetas, albumina e globulinas.

Análise estatística. Os dados foram agrupados e submetidos a ANOVA, para verificação de distribuição de normalidade. Os dados paramétricos foram submetidos a análise de variância em blocos ao acaso, seguido pelo teste de *Student Newman Keuls*, para verificar o efeito do tempo em cada grupo e pelo teste t de *Student* para verificar o efeito do tratamento em cada tempo. As variáveis que não apresentaram distribuição normal (contagem de monócitos, frequência respiratória e concentração plasmática de proteínas totais) passaram por transformação logarítmica prévia. Os dados não paramétricos foram analisados pelo teste de *Friedman* para verificar o efeito do tempo em cada grupo e pelo teste de *Mann Whitney* para verificar o efeito do tratamento em cada tempo. Para todas as análises considerou-se o nível de significância $P \leq 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A solução de salina hipertônica tem sido amplamente utilizada na emergência veterinária devido a seus efeitos hemodinâmicos positivos em animais que necessitam de reposição volêmica imediata. Entretanto, raros ainda são os estudos sobre seus efeitos tardios sobre hemograma, variáveis clínicas e hemodinâmicas. Após ampla revisão da literatura nacional e internacional, não foram encontrados estudos sobre o uso clínico dessa solução com o intuito de estimular a produção celular medular em pacientes leucopênicos, com o uso da salina hipertônica de forma sequencial e tardia em cães. Os animais do presente experimento foram selecionados entre 116 cães atendidos com síndrome da diarreia hemorrágica aguda no HV-UFMG, no período de junho de 2014 a julho de 2015. Todos os 12 animais (10,3%) selecionados atenderam completamente os critérios de inclusão. As causas de exclusão dos demais foram idade superior a 12 meses (18,96%) ou presença de sinais clínicos há mais de 3 dias (9,48%), ausência de disfunção orgânica (16,3%) ou choque séptico (6,89%),

impossibilidade de internação (18,10%), presença de corpo estranho intestinal (6,89%), diagnóstico de giardíase ou outras afecções (7,75%), e antibioticoterapia prévia (5,17%).

Ressalta-se que os pacientes foram monitorados continuamente e receberam o tratamento suporte até a sua alta hospitalar, onde não se constatou nenhum caso de óbito. As coletas de dados e dos exames do presente estudo foram realizadas de forma pontuais, a fim de padronização do experimento. Tal metodologia não reflete a realidade atual do setor, pois a fluidoterapia e o suporte médico veterinário são feitos de forma constante durante 24 horas por dia.

PaO₂/FiO₂. Os resultados iniciais da oxigenação tecidual por meio da avaliação gasométrica do sangue arterial foram $324,34 \pm 64,7$ e $348,41 \pm 37,23$ para os grupos CON e SSH, respectivamente. Não houve diferença significativa entre os grupos ($P > 0,05$), fato que demonstra a homogeneidade entre os grupos no momento do início do tratamento. A avaliação inicial da oxigenação tecidual realizada neste estudo foi importante, pois sabe-se que o pulmão é um órgão que frequentemente evolui com disfunção nos animais com sepse, mesmo que o foco infeccioso não seja pulmonar. Isso ocorre provavelmente pela presença de mediadores inflamatórios na circulação sistêmica. Durante a sepse, a barreira alveolocapilar pode estar lesada, permitindo que citocinas e outras proteínas cheguem ao alvéolo. Isso resulta em aumento de permeabilidade, causando aumento do influxo de proteínas plasmáticas e células, que levam à inativação do surfactante pulmonar (Ware & Matthay, 2000). Com isso, os animais desenvolvem quadro da Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA) leve, moderada ou grave, que acarretam disfunção pulmonar grave devido a quadros de hipóxia tecidual. O grau de hipóxia tecidual pode ser verificado pela hemogasometria arterial, obtendo a relação PaO_2 / FiO_2^{-1} . Na SARA leve, essa relação assume valores maiores que 200mmHg e menores ou igual a 300mmHg. Já na SARA moderada é inferior ou igual a 200mmHg, e maior que 100mmHg, e na grave menor ou igual a 100mmHg (Serio & Consorti 2013, Bernard & Artigas 2016, Del Sorbo et al. 2016). Assim, como observado nos resultados descritos acima, nesse estudo os animais não apresentavam SARA.

AVDN. Empregada com objetivo de verificar a homogeneidade dos grupos. Na tabela 1 observa-se os valores da variável em cada tempo por grupo. Não houve diferença significativa entre os grupos.

TABELA 1. Médias e desvios-padrão da relação do grau de consciência de cães submetidos a terapia para síndrome da diarreia hemorrágica aguda associada (SSH) ou não (CON) à aplicação seriada de solução salina hipertônica

Nível consciência (grau)	T0	T24	T48	T72
Grupo CON	2,17 ^{Ab} ± 0,69	1,67 ^{Ab} ± 0,47	1,33 ^{Ab} ± 0,47	1,0 ^{Ab} ± 0,0
Grupo SSH	2,17 ^{Ab} ± 0,69	1,17 ^{Ab} ± 0,37	1,17 ^{Ab} ± 0,37	1,0 ^{Ab} ± 0,0

Médias seguidas por letras maiúsculas e minúsculas iguais não diferem entre si entre colunas e linhas respectivamente (P ≤ 0,05).

Variáveis clínicas. As variáveis clínicas estão demonstradas na tabela 2.

TABELA 2. Médias e desvios-padrão de variáveis clínicas em cães submetidos a terapia para síndrome da diarreia hemorrágica aguda associada (SSH) ou não (CON) à aplicação seriada de solução salina hipertônica.

Variável		T0	T24	T48	T72
Desidratação (%)	Controle	9±1 ^{Aa}	7±2 ^{Ab}	6±1 ^{Ab}	5±0 ^{Ab}
	SSH	9±1 ^{Aa}	6±1 ^{Ab}	6±1 ^{Ab}	5±0 ^{Ab}
FC (bpm)	Controle	167,3±21,2 ^a	165,8±39,7 ^a	163,2±33,3 ^a	139,2±15,8 ^a
	SSH	175,0±24,0 ^a	133,8±29,0 ^b	129,5±29,5 ^b	113,0±13,9 ^b
PAS (mmHg)	Controle	86±28 ^a	111±24 ^a	97,7±21,2 ^a	105±10,7 ^a
	SSH	85,3±21,4 ^b	100,2±7,5 ^a	104,2±10,4 ^a	109,3±7,5 ^a
f (mpm)	Controle	33,0±11,4	30,3±14,0	25,3±8,7	23,3±8,0
	SSH	42,7±23,4	27,0±10,0	26,2±4,5	29,0±15,0
TR (C°)	Controle	38,6±1,2	38,8±0,4	38,2±0,3	38,2±0,6
	SSH	38,7±1,5	38,2±0,4	38,3±0,6	38,3±0,2

Médias seguidas por letras maiúsculas e minúsculas iguais não diferem entre si entre colunas e linhas respectivamente (P ≤ 0,05).

A variável desidratação também foi utilizada para demonstrar homogeneidade entre os grupos. Quanto maior o valor da média, maior o quadro de desidratação. Observa-se uma semelhança entre os dois grupos, pois não houve diferença significativa entre eles, porém em ambos verifica-se uma redução significativa entre os tempos a partir de 24 horas, oriunda da expansão volêmica após a admissão. Em ambos os grupos, observou-se melhora clínica dos animais no decorrer das avaliações. Entretanto, somente no grupo SSH observou-se redução significativa na frequência cardíaca e elevação na PAS. A elevação da PAS no grupo SSH propiciou a redução na FC, sendo este efeito benéfico. Esse achado provavelmente foi decorrente do uso da SSH, que segundo Engen (2006), favorece o débito cardíaco.

Assim, acredita-se que a administração de SSH 7,5% apresentou efeito positivo sobre a PAS, que se refletiu em redução da FC. Segundo Engen (2006), a pressão

arterial é dependente e controlada pela frequência cardíaca (coração) e o sistema endócrino. Logo, quanto maior a pressão arterial, menor será a frequência cardíaca para manter o débito cardíaco adequado.

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos para frequência respiratória. As alterações respiratórias em sepse geralmente estão associadas com quadros de SARA. No momento da admissão foi realizada a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2^{-1}$, estando dentro dos valores de normalidade.

Também não se observaram diferenças significativas dentro dos grupos, para temperatura retal, que se manteve dentro da normalidade. Além disso, não houve diferença na taxa de mortalidade (igual a zero) e na sobrevivência dos pacientes entre os grupos. Haja vista que após 60 dias da alta hospitalar, todos os animais se apresentavam clinicamente recuperados.

Hematimetria. Os valores da hematimetria estão representados na tabela 3.

TABELA 3. Médias e desvios-padrão das variáveis de hematimetria de cães submetidos a terapia para síndrome da diarreia hemorrágica aguda associada (SSH) ou não (CON) à aplicação seriada de solução salina hipertônica

Variável		T0	T24	T48	T72
Hematócrito (%)	Controle	41,7 ± 5,1 ^{Aa}	31,8 ± 3,1 ^{Ab}	32,0 ± 4,9 ^{Ab}	29,5 ± 3,9 ^{Ab}
	SSH	34,7 ± 7,2 ^{Aa}	32,2 ± 7,5 ^{Ab}	28,8 ± 4,7 ^{Ab}	28,2 ± 5,4 ^{Ab}
Hemoglobina	Controle	13,8 ± 2,1 ^{Aa}	10,2 ± 1,4 ^{Ab}	10,1 ± 1,1 ^{Ab}	9,6 ± 1,8 ^{Ab}
	SSH	11,5 ± 2,1 ^{Aa}	10,3 ± 2,8 ^{Aa}	9,5 ± 1,6 ^{Ab}	9,0 ± 2,0 ^{Ab}
Hemácias (1x10 ⁶ cel/ul)	Controle	6,0 ± 1,8	5,0 ± 0,5	4,9 ± 0,9	4,0 ± 0,6
	SSH	5,3 ± 1,0	5,0 ± 1,0	4,4 ± 0,6	4,3 ± 0,8
VCM (fl)	Controle	81,9 ± 4,3	62,8 ± 4,8	62,6 ± 3,5	61,8 ± 2,6
	SSH	65,4 ± 2,4	64,3 ± 2,3	64,9 ± 2,5	64,1 ± 3,1
CHCM (g/dL)	Controle	32,8 ± 1,3	32,4 ± 3,0	32,5 ± 2,5	32,9 ± 2,6
	SSH	33,1 ± 0,8	31,9 ± 1,3	33,0 ± 0,3	32,9 ± 2,2
HCM (pg)	Controle	27,0 ± 1,4	20,3 ± 1,4	20,0 ± 1,3	20,4 ± 1,3
	SSH	21,7 ± 1,2	20,7 ± 1,4	22,1 ± 1,6	21,1 ± 1,1

Médias seguidas por letras maiúsculas e minúsculas iguais não diferem entre si entre colunas e linhas respectivamente ($P \leq 0,05$).

No momento da admissão, os animais se encontravam em desidratação, justificando os maiores valores de hematócrito e concentração de hemoglobina em T0. Não se verificaram diferenças entre grupos em qualquer tempo, contudo, houve redução nas médias de ambos os grupos durante o período experimental já a partir de T24. Tais resultados são reflexos da terapia de restituição volêmica, que foi adequada em ambos os grupos.

Os valores de normalidade para hematimetria são: hemácias $5,7-8,7 \times 10^6 \text{mm}^3$; volume corpuscular médio (VCM) 60-77fl; concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) 32-36%; hemoglobina corpuscular média (HCM) 19-23pg (Garcia-

Navarro 2005). Não se observaram quaisquer diferenças significativas relativas a essas variáveis. Entretanto, as médias de contagens de hemácias permaneceram abaixo da faixa de normalidade a partir de T24 em ambos os grupos. Acredita-se que este fato se deva ao parvovírus canino, que apresenta tropismo pelas células das linhagens progenitoras eritróides (Mendes et al. 2011). Os valores normais verificados em T0 se justificam pelo quadro de depleção volêmica gerando uma hemoconcentração. Segundo Mendes et al. (2011), que avaliaram perfil hematológico e bioquímico de cães com gastroenterite hemorrágica, não foram observadas diferenças significativas nos valores de VCM, CHC e HCM, como também observado no presente estudo, permanecendo dentro dos valores de normalidade.

Leucograma. Os dados do leucograma estão representados na tabela 4.

TABELA 4. Médias e desvios-padrão das variáveis de leucograma de cães submetidos a terapia para síndrome da diarreia hemorrágica aguda associada (SSH) ou não (CON) à aplicação seriada de solução salina hipertônica

Variável		T0	T24	T48	T72
Leucócitos totais (cels/mm ³)	Controle	2686±2969 ^a	1301±871 ^a	2097±1278 ^a	4345±2471 ^a
	SSH	3152±2591 ^{ab}	2518±973 ^b	3853±2894 ^{ab}	6755±4304 ^a
Segmentados (cels/mm ³)	Controle	1316±1937	971±1746	1074±758	2471±2226
	SSH	1948±2086	352±219	1301±1559	3143±2949
Bastonetes (cels/mm ³)	Controle	151±260	125±223	104±117	98±91
	SSH	0±0	26±40	6±14	35,3±50,4
Monócitos (cels/mm ³)	Controle	214±213 ^a	190±195 ^a	284±413 ^a	257±190 ^a
	SSH	535±345 ^{ab}	329±227 ^b	861±553 ^{ab}	1389±1127 ^a
Eosinófilos (cels/mm ³)	Controle	40±70	44±58	12±23	0±0
	SSH	136±254	288±438	152±216	182±269
Linfócitos (cels/mm ³)	Controle	40±70	44±58	12±23	0±0
	SSH	136±254	288±438	152±216	182±269
Plaquetas (cels/mm ³)	Controle	320000±119017 ^a	147000±49686 ^b	190167±84464 ^{ab}	140000±94251 ^b
	SSH	288667±134442 ^a	256000±166228 ^a	244167±136792 ^a	171000±180809 ^a

Médias seguidas por letras maiúsculas e minúsculas iguais não diferem entre si entre colunas e linhas respectivamente ($P \leq 0,05$).

Ambos os grupos apresentam contagens de leucócitos abaixo do normal para a espécie na admissão (T0), já que a faixa de normalidade é de 6.000 a 17.000mm³ (Jain 1993). Essas baixas contagens de leucócitos devem ter sido decorrentes da síndrome da diarreia hemorrágica aguda, já que nessa enfermidade observa-se um intenso tropismo viral para células em multiplicação do organismo, com destaque para os leucócitos (Mendes et al. 2011). Neste estudo também se pôde verificar leucopenia até dois dias após o início do tratamento em 100% dos animais, o que coincide com o relatado por Kogika et al. (2003). Tais autores descreveram que a leucopenia está presente em 60% dos casos na avaliação sanguínea inicial, passando para 100% no

segundo e terceiro dias de cães com síndrome da diarreia hemorrágica aguda. Entretanto, pode-se observar que nos animais do grupo SSH houve um aumento gradual nos valores dessa variável no decorrer dos momentos, encontrando-se no T72 valores dentro da faixa de normalidade e estatisticamente superiores a T24. Acredita-se que este efeito foi decorrente da ação da administração da SSH que, de acordo com Friedman et al. (2008), promove modulação da resposta leucocitária.

Os neutrófilos segmentados são células importantes para a defesa do organismo, sendo consideradas células de defesa de primeira linha. Apresentam grânulos com enzimas hidrolíticas e substância antibacterianas fundamentais para controle de infecções (Messick 2012) e o valor de normalidade é de 3000-11500 células / mm³ (Garcia-Navarro, 2005). Apesar de não ter ocorrido diferença significativa entre tempos (P=0,09), verificou-se que os valores de T72 foram 9 vezes superiores em relação ao T24 no grupo SSH. Este mesmo fato ocorreu no grupo CON, porém em proporções bem menores (2,5 vezes, P=0,30). Ressalta-se que a primeira aplicação de SSH 7,5% foi realizada após a coleta do hemograma no T24, momento esse em que ambos os grupos apresentavam neutropenia acentuada, e somente no grupo 2 os valores sofreram alterações de tal magnitude.

A neutropenia já era esperada nos animais do presente estudo, sendo derivada de dois aspectos principais, a destruição das células progenitoras na medula óssea marrom e a mobilização delas para o lúmen intestinal. Por serem a linha de frente na defesa, a implementação de uma terapia que favoreça o restabelecimento de contagens é de grande valia, pois sua carência pode agravar o quadro séptico.

Com relação às contagens de monócitos, foi evidente a diferença do grupo SSH para o controle. Enquanto no CON não se observaram diferenças significativas, no grupo SSH houve um aumento significativo no T72, que apresentou valores 4,2 vezes superiores aos observados em T24, momento que antecedeu o início do tratamento com SSH.

Os monócitos são os maiores leucócitos da circulação e apresentam íntima relação com os neutrófilos, pois tem origem na mesma célula precursora. Seu número está relacionado principalmente a um estímulo inflamatório, sendo fundamental nesses casos, pois assim que deixam o vaso sanguíneo e chegam aos tecidos ocorre a diferenciação em macrófagos. O sistema fagocitário mononuclear (SFM) é responsável por fagocitose e digestão dos debrís celulares, além de apresentar os

antígenos aos linfócitos, atuando na resposta imune (Messick, 2012). Seus valores de normalidade são de 150-1350 células / mm³ (Garcia-Navarro, 2005).

Os macrófagos, monócitos imaturos na corrente sanguínea, apresentam grandes funções como secretar interleucinas, promover resposta inata e adaptativa, controle inflamatório e reparo tecidual, funções primordiais no paciente séptico, além de promover a mobilização dos neutrófilos para a circulação. Essas células possuem capacidade de se transformarem de M1 (células que produzem citocinas pró-inflamatórias) em células M2 (anti-inflamatórias) modulando a inflamação (Tizard, 2013). Afirma-se que a SSH 7,5% apresenta um efeito positivo, ou seja, estimula a elevação dos monócitos nos cães com síndrome da diarreia hemorrágica aguda após sua aplicação.

Não foram encontradas diferenças significativas nos valores dos eosinófilos entre os grupos, nem dentro de cada grupo com o decorrer do tempo. A normalidade destas células é de 100-1250 células/mm³ (Garcia-Navarro, 2005). Eosinopenia é comum nos casos de gastroenterite hemorrágica oriunda da liberação endógena dos corticosteróides (Mendes et al. 2011), justificando assim os quadros de eosinopenia do grupo CON e os valores sempre dentro da normalidade no grupo SSH.

Os valores de referência para contagens de linfócitos são de 1000 a 4800 células / mm³ (Garcia-Navarro 2005). Não houve diferenças significativas, apenas uma linfopenia em ambos os grupos. Quadros de linfopenia são mais comuns nas infecções por coronavírus do que por parvovírus, porém é rotineira a associação de ambos os agentes na síndrome (Ferreira et al. 2004).

Quanto aos valores das plaquetas, observou-se redução gradual dos valores durante os momentos, contudo diferença significativa só esteve presente no grupo CON. Este achado corrobora para uma ação positiva da terapia com SSH 7,5%. Em geral, a trombocitopenia é um achado variável nos pacientes com a síndrome da diarreia hemorrágica aguda, pois mesmo ocorrendo uma interação do agente com o megacariócito, os valores podem estar próximos da normalidade (200.000-900.000 células/mm³), como descreveram Mendes et al. (2011).

Proteínas plasmáticas. As proteínas plasmáticas (Tabela 5) incluem a albumina e as globulinas, através delas se obtém a relação entre o hematócrito e o estado de hidratação do paciente, sendo que em casos de desidratação os valores de proteína total e hematócrito estão aumentados.

TABELA 5. Médias e desvios-padrão das concentrações de proteínas sanguíneas em cães submetidos a terapia para síndrome da diarreia hemorrágica aguda associada (SSH) ou não (CON) à aplicação seriada de solução salina hipertônica

Variável		T0	T24	T48	T72
PPT (g/dL)	Controle	5,1±1,0 ^a	3,8±0,8 ^b	3,6±1,0 ^b	3,2±1,0 ^b
	SSH	4,7±1,2 ^a	3,5±0,4 ^b	3,3±0,1 ^b	3,2±0,2 ^b
Albumina (g/dL)	Controle	2,0±0,7 ^a	1,3±0,5 ^b	1,2±0,4 ^b	1,1±0,4 ^b
	SSH	2,0±0,4 ^a	1,4±0,3 ^b	1,4±0,4 ^b	1,3±0,5 ^b
Globulinas (g/dL)	Controle	3,1±0,5 ^a	2,5±0,6 ^b	2,4±0,7 ^b	2,2±0,6 ^b
	SSH	2,6±1,0 ^a	2,1±0,3 ^a	1,9±0,5 ^a	1,9±0,4 ^a

Médias seguidas por letras maiúsculas e minúsculas iguais não diferem entre si entre colunas e linhas respectivamente ($P \leq 0,05$).

Em análise do perfil das proteínas plasmáticas, observou-se redução em ambos os grupos das PTT e da albumina após o T24, fato derivado da restituição volêmica que esses pacientes passaram após o período de admissão. Reforça-se a homogeneidade dos grupos, haja vista que não houve diferença entre os grupos, e em ambos a redução desses valores foram significativas e no mesmo tempo. Os valores de normalidade são 5,7-7,1g dL⁻¹ para PPT 2,6-3,3g dL⁻¹ para albumina e 2,7-4,4g dL⁻¹ para globulinas (Kaneko 1989).

Em relação as globulinas, houve redução numérica em ambos os grupos, entretanto de forma significativa apenas no grupo CON. Essa redução era esperada devido à restituição volêmica, na qual se associa provas de cargas para restaurar o volume plasmático (Davis et al. 2013). Animais que cursam a síndrome comumente apresentam baixos valores de proteínas totais e globulinas por perdas intestinais associado com a inapetência, e uma queda menos acentuada dos valores de albumina sérica por mecanismo de compensação hepática visando manter a osmolaridade plasmática. A perda da integridade da barreira intestinal propicia também a perda da albumina para o lúmen acentuando o quadro hipoprotéico (Mendes et al. 2011).

Entretanto, a ausência de diferença significativa no grupo SSH indica efeito benéfico da administração de SSH 7,5% sobre o sistema imunológico. As globulinas possuem duas funções básicas no organismo, a primeira de se ligar as moléculas do agente invasor para induzir resposta imunológica, e a segunda de funcionar como recruta de outras células para destruição do patógeno, sendo um importante mecanismo de defesa (Janeway 2007).

CONCLUSÃO

A administração seriada de SSH 7,5%, 24 e 48 horas após o início da terapia padrão, se mostrou promissora no tratamento de cães com síndrome da diarreia hemorrágica aguda, pois auxilia na estabilização dos leucócitos, plaquetas e globulinas de cães com sepse grave decorrente desta síndrome.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

Bernard, G. R., & Artigas, A. (2016). The definition of ARDS revisited: 20 years later. *42(5)*, 640-642. doi:10.1007/s00134-016-4281-z

Coimbra, R., Junger, W. G., Liu, F. C., Loomis, W. H., & Hoyt, D. B. (1995). Hypertonic/Hyperoncotic Fluids Reverse Prostaglandin E2 (PGE2)-Induced T-Cell Suppression. *Shock*, *4(1)*, 45–49. doi:10.1097/00024382-199507000-00007

Davis, H., Jensen, T., Johnson, A., Knowles, P., Meyer, R., Rucinsky, R., & Shafford, H. (2013). Fluid therapy guidelines for dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, *49(3)*, 149-159. doi:10.5326/JAAHA-MS-5868

Del Sorbo, L., Ranieri, V. M., & Ferguson, N. D. (2016). The Berlin definition met our needs: yes. *Intensive Care Medicine*, *42(5)*, 643-647. doi:10.1007/s00134-016-4286-7

Dellinger, R. P., Levy, M. M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S. M., & et al. (2013). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Critical Care Medicine*, *41(2)*, 580-637. doi:10.1097/CCM.0b013e31827e83af

Durairaj, L., & Schmidt, G. A. (2008). Fluid therapy in resuscitated sepsis: less is more. *Chest*, *133(1)*, 252-263. doi:10.1378/chest.07-1496

Engen, R. L. (2006). Dinâmica do sistema cardiovascular. Em W. O. Reece, *Dukes Fisiologia dos Animais Domésticos*. (12 ed., pp. 163-172). Rio de Janeiro: Koogan.

Ferreira, R. R., Barbosa, P. R., Godinho, E., Costa, U. M., Gonzales, F. H., & Ferreira, L. (2004). Alterações hemato-bioquímicas em cães jovens com gastroenterite viral: relato de 18 casos. *Revista Científica de Medicina Veterinária*, *2(1)*, 159-163.

Friedman, G., Soriano, F. G., & Rios, E. C. (2008). Reposição de volume na sepse com solução salina hipertônica. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, *20(3)*, 267-277.

- Garcia-Navarro, C. E. (2005). *Manual de Hematologia Veterinária*. São Paulo: Varela.
- Jain, N. C. (1993). *Essentials of Veterinary Hematology*. Philadelphia: Lea and Febiger.
- Janeway, C. A. (2007). O reconhecimento do antígeno. Em C. A. Janeway, *Imunologia: o sistema imune na saúde e na doença*. (pp. 102-168). Porto Alegre: Artmed.
- Junger , W. G., Liu, F. C., Loomis, W. H., & Hoyt, D. B. (1994). Hypertonic saline enhances cellular immune function. *Circulatory shock*, 42(4), 190-196.
- Kaneko, J. J. (1989). *Clinical Biochemistry of Domestic Animals* (4 ed.). San Diego: Academic Press.
- Kogika, M. M., Pereira, D. A., Elias, F., Notomi, M. K., Delayte, E. H., Kawahara , R., & Hagiwara, M. K. (2003). Determinação sérica de haptoglobina, ceruloplasmina e glicoproteína ácida em cães com gastroenterite hemorrágica. *Ciência Rural*, 33(3), 513-517. doi:10.1590/S0103-84782003000300019
- Mendes, R. S., Souza, A. P., Silva , R. M., Borges, O. M., Torres , L. M., & Dantas, A. K. (2011). Perfil hematológico e bioquímico de cães com gastroenterite hemorrágica por parvovírus diagnosticados pelo método de imunocromatografia. *Acta Veterinaria Brasilica*, 5(3), 278-283.
- Mensack, S. (2008). Fluid therapy: options and rational administration. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 38(3), 575-586. doi:10.1016/j.cvsm.2008.01.028
- Messick, J. (2012). Sangue e medula óssea. Em J. A. Eurell, & B. L. Frappier, *Histologia Veterinária de Dellmann*. (6 ed., pp. 61-78). Barueri: Manole.
- Serio, A. B., & Consorti, L. (2013). Posição prona: por que e quando utilizá-la. Em R. A. Viana, *Sepse para Enfermeiros: as horas de ouro*, (2 ed., p. 66). São Paulo: Atheneu.
- Silverstein, D., & Santoro-Beer, K. (2013). Síndrome da resposta inflamatória. Em R. C. Rabelo, *Emergências de Pequenos Animais: condutas clínicas e cirúrgicas no paciente grave* (pp. 316-321). Rio de Janeiro: Elsevier.

- Strano, T. R., Rocha, S. L., Oliveira, A. C., Bega, D., Zammar, G., & Barbosa, M. G. (2010). Análise comparativa da reposição volêmica com solução isotônica e solução hipertônica em ratos com sepse. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 22(4), 321-326. doi:10.1590/S0103-507X2010000400002
- Tizard, I. R. (2013). Innate immunity: macrophages and recovery from inflammation. Em I. R. Tizard, *Veterinary Immunology* (9 ed., pp. 41-51). Missouri: Elsevier.
- Unterer, S., Busch, K., Leipig, W., Hermanns, W., Wolf, G., Straubinger, R. K., Hartmann, K. (2014). Endoscopically visualized lesions, histologic findings, and bacterial invasion in the gastrointestinal mucosa of dogs with acute hemorrhagic diarrhea syndrome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(1), 52-58. doi:10.1111/jvim.12236
- Velasco, I. T., Pontieri, V., Rocha Jr, S., & Lopes, A. U. (1980). Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. *American Journal of Physiology*, 239(5), 664-673.
- Ware, L. B., & Matthay, M. A. (2000). The acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 341(4), 1334-1349.