

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE VETERINÁRIA
COLEGIADO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

**ESTUDO CLÍNICO DA APLICAÇÃO SEQUENCIAL DE SALINA
HIPERTÔNICA 7,5% SOBRE A RESPOSTA CLÍNICA E HEMOGRAMA DE
CÃES EM TERAPIA PARA SEPSE GRAVE DECORRENTE DA SÍNDROME
DA DIARREIA HEMORRÁGICA AGUDA**

BRENO CURTY BARBOSA

**BELO HORIZONTE - MG
ESCOLA DE VETERINÁRIA DA UFMG
2016**

Breno Curty Barbosa

**ESTUDO CLÍNICO DA APLICAÇÃO SEQUENCIAL DE SALINA
HIPERTÔNICA 7,5% SOBRE A RESPOSTA CLÍNICA E HEMOGRAMA DE
CÃES EM TERAPIA PARA SEPSE GRAVE DECORRENTE DA SÍNDROME
DA DIARREIA HEMORRÁGICA AGUDA**

Dissertação apresentada à Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciência Animal.

Área de Concentração: Medicina e Cirurgia Veterinárias.

Orientador: Dr. Rafael Resende Faleiros

Co-orientador: Dra. Patricia M. Coletto Freitas

BELO HORIZONTE - MG
ESCOLA DE VETERINÁRIA DA UFMG
2016

B238e Barbosa, Breno Curty, 1989-
Estudo clínico da aplicação sequencial de salina hipertônica 7,5% sobre a resposta clínica e hemograma de cães em terapia para sepse grave decorrente da síndrome da diarreia hemorrágica aguda / Breno Curty Barbosa. – 2016.
39 p. : il.

Orientador: Rafael Resende Faleiros

Co-orientador: Patrícia M. Coletto Freitas

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Veterinária
Inclui bibliografia

1. Cão – Doenças – Teses. 2. Diarreia em animais – Tratamento – Teses. 3. Septicemia – Teses. 4. Intestinos – Doenças – Teses. I. Faleiros, Rafael Resende. II. Freitas, Patrícia Maria Coletto. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Veterinária. IV. Título.

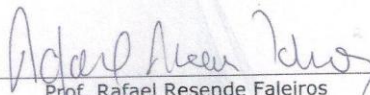
CDD – 636.708 96

FOLHA DE APROVAÇÃO

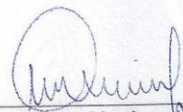
BRENO CURTY BARBOSA

Dissertação submetida à banca examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIA ANIMAL, como requisito para obtenção do grau e MESTRE em CIÊNCIA ANIMAL, área de concentração MEDICINA E CIRURGIA VETERINÁRIAS.

Aprovada em 27 de Janeiro de 2016, pela banca constituída pelos membros:



Prof. Rafael Resende Faleiros
Presidente - Orientador



Prof.ª Elaine Dione Venêga da Conceição
Universidade Federal de Mato Grosso - UFMT



Prof.ª Suzane Lilian Beier
Escola de Veterinária - UFMG

Agradecimentos

Inicialmente a Deus!

Aos meus pais pelo apoio de sempre em todas as minhas decisões profissionais; a família Faria Mendes por terem sido meu porto seguro nessa selva de pedra; Ao meu avô Amilton que partiu no início da minha jornada do mestrado, e minha tia avó carinhosamente chamada de maninha, que são responsáveis por tanto apoio e iluminação que recebo diariamente do plano superior.

À minha irmã Crívia e ao meu cunhado Tiago, que pela união de ambos originou meu sobrinho tão amado. Meus Tios e Tias, avós, e a toda minha família pelo carinho e confiança de sempre!

Ao meu orientador, Professor Rafael Resende Faleiros, pelo exemplo de profissional e ser humano, pela confiança apostada em mim e pelo conhecimento que possui.

À minha co-orientadora, Professora Patricia Maria Coletto Freitas, pelo imensurável auxílio e dedicação, que juntamente com a Professora Suzane Lilian Beier somam de forma ímpar na minha formação profissional e pessoal.

A Professora Elaine Dione Venega da Conceição, pela disponibilidade e carinho desde sempre.

Aos meus queridos colegas e amigos residentes do Hospital Veterinário da EV-UFMG pelo auxílio e principalmente enorme troca de conhecimentos e risadas, em destaque minha fiel colega de pós graduação Fernanda dos Santos Alves que nem tenho palavras para expor tanta cumplicidade.

Aos meus colegas e amigos Cosme, Givanildo, Maria Paula, Paula, Danilo, Renata, Rafael, Jamili, Nísia, Sílvia, Keila, Warley e graças aos céus os muitos outros que fazem parte da minha vida!

Não mexe comigo, que eu não ando só...
Maria Bethânia

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	13
2.	REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1.	Síndrome da diarreia hemorrágica aguda	14
2.2.	Sepse	15
2.2.1	Conceitos	15
2.2.2	Fisiopatologia	16
2.2.3	Manejo do paciente com sepse	19
2.3	Solução salina hipertônica	22
3.	MATERIAL E MÉTODOS	24
3.1.	Animais	24
3.1.1.	Critérios de inclusão	25
3.1.2.	Critérios de exclusão	25
3.2.	Tratamento	25
3.3	Procedimentos	26
3.3.1.	Avaliação clínica	26
3.3.2.	Colheita de sangue e realização de exames sanguíneos	26
3.4	Análise estatística	27
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
5.	CONCLUSÃO	34
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Valores de variáveis fisiológicas em cão com quadro de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS).	15
Quadro 2.	Disfunções orgânicas associadas ao quadro de sepse grave.	16
Quadro 3.	Guia para reposição de potássio (KCl 19,1%) e velocidade máxima de infusão.	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Tabela 1: Médias e desvios-padrão do peso e da idade de cães submetidos a terapia para síndrome da diarreia hemorrágica aguda associada (SSH) ou não (CON) à aplicação seriada de solução salina hipertônica.	24
Tabela 2.	Tabela 2: Especificações de raça em cães submetidos a terapia para síndrome da diarreia hemorrágica aguda associada (SSH) ou não (CON) à aplicação seriada de solução salina hipertônica.	24
Tabela 3.	Médias e desvios-padrão da relação da PaO_2/FiO_2 de cães submetidos a terapia para síndrome da diarreia hemorrágica aguda associada (SSH) ou não (CON) à aplicação seriada de solução salina hipertônica.	27
Tabela 4.	Classificação da escala AVDN dos animais presentes no grupo controle, em todos momentos pontuais do experimento.	28
Tabela 5.	Classificação da escala AVDN dos animais presentes no grupo SSH, em todos momentos pontuais do experimento.	28
Tabela 6.	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.	29
Tabela 7.	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.	29
Tabela 8.	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.	30
Tabela 9.	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	31

aplicação seriada de solução salina hipertônica.

Tabela 10	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.	33
-----------	--	----

ABREVIATURAS

SIRS	Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
MODS	Síndrome e Disfunção de Múltiplos Orgãos
SSH	Solução Salina Hipertônica
C°	Graus Celsius
Bpm	Batimentos por minuto
Mpm	Movimentos por minuto
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
TXA ₂	Tromboxano A ₂
PGI ₂	Prostaglandina I ₂
HGE	Gastroenterite Hemorrágica
CPE	<i>Clostridium perfringens</i> enterotoxina
CPV-2	Parvovírus Canino tipo 2
VGM	Volume Globular Médio
HGM	Hemoglobina Globular Média
CHGM	Concentração de Hemoglobina Globular Média
PT	Proteína Total
ATP	Adenosina Tri-fosfato
NADH	Nicotinamida-adenina-dinucleotídeo
PaCO ₂	Pressão Parcial de CO ₂ Arterial
BE	Base Excess
HCO ₃ ⁻	Bicarbonato de sódio
PaO ₂	Pressão Parcial de Oxigênio Arterial
FiO ₂	Fração Inspirada de Oxigênio
SARA	Síndrome da Angústia Respiratória Aguda
NO	Óxido nítrico
TNF	Fator de Necrose Tumoral
IL	Interleucina
ROS	Espécie Reativa de Oxigênio
CARS	Síndrome Resposta Anti-inflamatória Compensatória
MnSOD	Sistema Superóxido Desmutase Magnésiana
GSH	Glutationa
TSH	Tioredoxina
RNS	Espécie Reativa de Nitrogênio
TF	Fator Tissular
APC	Proteína C Ativada
AT	Antitrombina
TFPI	Inibidor da Via do Fator Tissular
DC	Débito Cardíaco
ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico

RESUMO

Na clínica de animais de companhia é alta a frequência de cães com síndrome da diarreia hemorrágica aguda associada a quadros de sepse, o que acarreta alta mortalidade. Nesses eventos, encontra-se um desequilíbrio entre a produção e liberação das citocinas pró e anti-inflamatórias. Assim, o emprego de substâncias imunomoduladoras se torna importante nesses pacientes, em destaque a solução salina hipertônica, que além de propiciar interferências no quadro hemodinâmico, vem demonstrando ter um potencial anti-inflamatório. Nesse contexto, objetivou-se, em um ensaio clínico controlado aleatorizado de centro único (Hospital Veterinário da UFMG), estudar os efeitos imunomoduladores da adição da solução salina hipertônica a 7,5% de forma sequencial aos 24 e 48 horas, após início do tratamento padrão sobre variáveis clínicas e hemograma completo em cães com quadro de sepse grave decorrente da síndrome da enterite hemorrágica aguda. Para tal, 12 cães foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos, sendo um controle (CON) e outro com solução salina hipertônica 7,5% (SSH). Avaliou-se nos tempos zero (T0), 24 horas (T24), 48 horas (T48) e 72 horas (T72), sendo coletados os dados clínicos e laboratoriais referentes ao experimento. O grupo CON recebeu, além do tratamento padrão, solução Ringer com Lactato em bolus de 5 mL/kg em 4 minutos no T24 e no T48, e o grupo SSH recebeu SSH 7,5% em bolus, também nos T24 e T48 no volume de 5 mL/kg em 4 minutos. Como objetiva-se analisar o efeito tardio da SSH 7,5%, as coletas em cada tempo foram realizadas anteriormente à administração dos bolus nos dois grupos. Avaliaram-se hemograma completo e variáveis clínicas como escala AVDN, grau de desidratação, frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), frequência respiratória (f) e temperatura retal (TR). Os dados paramétricos passaram pela análise de variância em blocos ao acaso e posterior teste de Student Newman Keuls objetivando-se verificar o efeito do tempo em cada grupo. Para verificar o efeito do tratamento em cada tempo realizou-se o teste t de Student. Os dados não paramétricos submetidos ao teste de Friedman para efeito tempo e teste de Mann Whitney para o tratamento em cada tempo. As variáveis sem distribuição normal realizou-se transformação logarítmica. Todas as análises foram consideradas com nível de significância de $P \leq 0,05$. Como resultado das variáveis clínicas, observou-se diferença significativa no grupo SSH com uma elevação da PAS e redução da FC, fato não observado no grupo CON. Referente à série vermelha do hemograma, o hematócrito caiu igualmente em ambos os grupos no T24, a hemoglobina caiu no grupo CON no T24, porém no grupo SSH apenas no T48. As variáveis da série branca os leucócitos totais do grupo SSH apresentaram uma elevação significativa, estando dentro da faixa de normalidade no T72, fato não observado no grupo CON. Os segmentados não apresentaram diferença significativa, porém o grupo SSH obteve um aumento de 9,5 vezes no T72 comparado com o T24 e no grupo CON houve aumento de apenas 2,5 vezes nos mesmos tempos ($P=0,09$). Grupo SSH apresentou uma elevação significativa dos monócitos no T72 em comparação ao T24, já o grupo CON não obteve o mesmo desempenho. As plaquetas no grupo CON apresentaram redução no decorrer dos tempos, mas no grupo SSH se manteve estável. Quanto as variáveis proteína total (PT) e albumina em ambos os grupos apresentaram redução significativa em comparação do T24 com o T0, porém na variável globulina no grupo CON observou-se redução significativa em comparação ao T0, e no grupo SSH manteve estável durante todos os tempos. Assim a SSH 7,5% se torna uma alternativa promissora no tratamento de cães com síndrome da enterite hemorrágica aguda. apresentando resultados benéficos hemodinâmicos e imunomoduladores.

Palavras-chave: hipertônica, sepse grave, cães.

ABSTRACT

At the clinic of pets is a high frequency of dogs with hemorrhagic syndrome of acute diarrhea associated with sepsis, which causes high mortality. In such events, there is an imbalance between the production and release of pro- and anti-inflammatory cytokines. Thus, the use of immunomodulatory substances becomes important in these patients, highlighted the hypertonic saline solution, which in addition to providing interference in hemodynamic, has shown to have an anti-inflammatory potential. In this context, the aim of, in a randomized controlled trial single center (UFMG Veterinary Hospital), study the immunomodulatory effects of the addition of hypertonic saline 7.5% sequentially at 24 and 48 hours after starting standard treatment on clinical variables and complete blood count in dogs with severe sepsis due to acute hemorrhagic enteritis syndrome. To this end, 12 dogs were randomly divided into two groups, a control (CON) and one with hypertonic saline 7.5% (SSH). It was evaluated at zero time (T 0), 24 hours (T24), 48 hours (T48) and 72 hours (T72), being collected clinical and laboratory data for the experiment. The CON group received, in addition to standard treatment, lactated Ringer's solution bolus of 5 mL / kg for 4 minutes in the T24 and T48, and SSH group received SSH 7.5% bolus, also in T24 and T48 volume 5 mL / kg for 4 minutes. As the objective is to analyze the delayed effect of TSH 7.5%, the collections in each time were made prior to the administration of the bolus in both groups. We evaluated complete blood count and clinical variables as AVDN scale, degree of dehydration, heart rate (HR), systolic blood pressure (SBP), respiratory rate (f) and rectal temperature (RT). Parametric data passed by analysis of variance in blocks and later Student Newman Keuls test aiming to verify the effect of time in each group. To check the effect of treatment in each time held the Student t test. The nonparametric data subjected to Friedman's test for effect of time and Mann Whitney test for each treatment time. Variables without normal distribution took place logarithmic transformation. All analyzes were considered with $p = 0.05$ significance level. As a result of the clinical variables, there was a significant difference in the HSS group with an elevation of SBP and HR reduction, which was not observed in the CON group. Regarding the red blood count number, hematocrit also fell in both groups at T24, hemoglobin fell to the CON group at T24, but in SSH group only in T48. The variables of white series total leukocytes SSH group showed a significant increase, being within the normal range in the T72, which was not observed in the CON group. Segmented showed no significant difference, but the SSH group had an increase of 9.5 times in T72 compared to T24 and the CON group increased by only 2.5 times in the same time ($P = 0.09$). SSH group showed a significant increase in monocytes in the T-72 compared to the T24, since the CON group did not achieve the same performance. Platelets in the CON group decreased in the course of time, but in the HSS group remained stable. The variables total protein (TP) and albumin in both groups showed a significant reduction in comparison of T24 with T0, but the globulin variable in the CON group observed a significant reduction compared to T0, and SSH group remained stable during all the Times. Thus, the SSH 7.5% becomes a promising alternative for the treatment of dogs with acute hemorrhagic enteritis syndrome. presenting beneficial hemodynamic results and immunomodulators.

Key words: hypertonic, severe sepsis, dogs.

1 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, devido evoluírem para quadros de sepse (Unterer et al., 2014).

De acordo com Theobaldo (2012), sepse é definida como a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) do hospedeiro a uma infecção, seja ela por vírus, fungos ou bactérias, e pode ser classificada em quadros conforme os sinais clínicos que o paciente apresenta. Sendo assim, é 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.

Segundo Barbosa et al. (2016), a sepse grave tem sido diagnosticada com mais frequência na medicina veterinária, sendo responsável por alta mortalidade em unidades de terapia intensiva e em clínicas veterinárias, sendo de grande importância intervenções imediatas para seu controle e tratamento. Nos quadros de sepse grave observa-se disfunção orgânica como diminuição da pressão arterial sistólica do valor basal, oligúria, elevação dos valores de lactato sérico, alterações em nível de consciência, alterações em enzimas hepáticas e/ou renais, entre outros (Theobaldo, 2012).

Nos quadros de sepse a restituição volêmica deve ser realizada imediatamente para aumentar o sucesso no tratamento, pois proporciona uma melhora na reperfusão tecidual, garantindo maior oferta de oxigênio e nutrientes aos tecidos, com menor taxa de apoptose celular e liberação de radicais livres. Todavia, 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 (Friedman, Soriano e Rios, 2008). Entretanto, sabe-se que a SSH pode apresentar, além das características expansoras vasculares, 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). Além disso possibilita uma melhora na função cardíaca, via redução do edema dos miócitos e controle dos quadros de acidose metabólica (Oliveira, 2001; Velasco, et al., 1980).

Frente à ausência de informações científicas sobre tais efeitos anti-inflamatórios em pequenos animais, examinou-se a hipótese de que a administração de SSH promove ação imunomoduladora benéfica em cães com síndrome da enterite hemorrágica aguda canina. Utilizou-se de um ensaio clínico controlado aleatorizado de centro único (Hospital Veterinário da UFMG) com o objetivo estudar os efeitos imunomoduladores da adição de solução salina hipertônica a 7,5%, aplicada de forma sequencial aos 24 e 48 horas após o início do tratamento padrão, na terapia de cães com quadros de sepse grave decorrente da síndrome da enterite hemorrágica aguda.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Síndrome da diarreia hemorrágica aguda

A síndrome da diarreia hemorrágica aguda é caracterizada por quadros agudos de êmese em associação com diarreia sanguinolenta. Essa síndrome vem sendo questionada quanto sua origem há mais de 40 anos, sendo relacionada a caráter hereditário, sistema imunológico, alergia e agentes infecciosos, porém a causa exata ainda não é conhecida. Além da êmese e diarreia, observa-se por exames histopatológicos intenso infiltrado inflamatório no intestino, associado com uma macroscopia de mucosas hemorrágicas e necróticas (Unterer et al., 2014).

Alguns agentes estão relacionando a síndrome, como bacilos gram positivos, em destaque para o *Clostridium perfringens* enterotoxina (CPE) e *Clostridium difficile* toxinas A&B (Unterer et al., 2014), e o parvovirus canino tipo 2 (CPV-2) (Nandi & Kumar, 2010).

Segundo Nandi & Kumar (2010), o parvovirus canino promove uma taxa de mortalidade acima de 91% em cães filhotes, sendo assim necessário tratamento emergencial. A forma mais agressiva acometem cães de seis semanas há 4 meses de idade. Todas as raças podem ser acometidas, porém com maior incidência em Rottweilers, Doberman, Pinchers, English Springer Spaniels e Pastor Alemão.

Sintomas como dor abdominal, depressão, intensa diarreia, perda de apetite e elevadas temperaturas são os mais comuns. A rápida desidratação seguido do choque hipovolêmico é a causa principal de óbito, que geralmente ocorre em três dias após início dos sintomas (Nandi & Kumar, 2010). Também observam-se destruição da barreira natural do trato gastro intestinal dos pacientes, associado com uma redução do fluxo sanguíneo esplênico. Esses fatores contribuem para a translocação bacteriana do intestino para os órgãos, contribuindo negativamente no quadro clínico. Devido esses fatores, o uso dos antimicrobianos se fazem necessários, sendo a amoxicilina com ácido clavulânico o mais recomendado inicialmente para reduzir os riscos de sepse (Unterer et al., 2011). Além desses eventos, alguns fatores justificam um pior quadro clínico em filhotes, dentre eles a elevada taxa de mitose das células, elevado número de endoparasitos e em associação com um sistema imunológico ainda imaturo.

Os achados hematológicos em série vermelha geralmente apresentam dentro da normalidade, mesmo havendo tropismo por células eritróides, dentre eles as contagens de células eritrocitárias, hemoglobina, volume corpuscular médio (VGM), hemoglobina globular média (HGM) e concentração de hemoglobina globular média (CHCM), hematócrito e plaquetas (Mendes et al., 2011). Entretanto, pode-se encontrar tropismo por células medulares não de linhagens eritrocitárias, justificando assim a neutropenia e trombocitopenia, porém tendem a se normalizar entre o quinto e oitavo dia do início da doença. Eosinopenia é comumente observado, decorrente da liberação dos corticóides endógenos pelo quadro sistêmico do paciente (Mendes et al., 2011). A leucopenia está presente em 60% dos casos na avaliação sanguínea inicial, passando para 100% no segundo e terceiro dia da doença. Essa leucopenia apresenta-se com desvio a esquerda, derivado da multiplicação viral nas células da medula óssea, sendo normalizado entre o quinto e oitavo dia (Kogika et al., 2003). Além disso, os animais comumente apresentam um perfil proteico abaixo da normalidade, dentre eles proteína total (PT), albumina e globulina decorrente das perdas intestinais. Porém a albumina tende a manter normal ou aumentada como mecanismo compensatório para manter a osmolaridade plasmática. A inapetência, associado com a perda da integridade da mucosa

intestinal são os principais fatores que justificam, mesmo tentando compensar, os quadros de hipoalbuminemia (Mendes et al., 2011).

2.2 Sepses

2.2.1 Conceito

Sepses é definida como a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) do hospedeiro a uma infecção, seja ela por vírus, fungos ou bactérias (Theobaldo, 2012).

A síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) é oriunda do desequilíbrio entre as citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, produzidas e liberadas no organismo animal, seja em um quadro infeccioso ou não. Essa resposta pode acontecer decorrente de uma lesão tecidual, por um desafio antigênico ou em resposta ao agente infeccioso (Silverstein & Sanotoro-Beer, 2013). As alterações nas variáveis fisiológicas observadas em um cão com SIRS encontram-se no quadro 1.

Quadro 1. Valores de variáveis fisiológicas em cão com quadro de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS).

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%

Fonte: Hauptmann et al. (1997).

A síndrome sepses é diagnosticada quando há pelo menos dois critérios de SIRS associados a indícios de um foco infeccioso, seja por fungos, bactérias ou vírus. Com o avançar das alterações sistêmicas estabelecidas na SIRS, observa-se o acometimento de órgãos remotos ao foco infeccioso. Nessa situação pode-se apresentar hipotensão, injúria pulmonar aguda, distúrbios de coagulação, encefalopatia séptica, injúria renal, lesão hepática, falência cardíaca, trombocitopenia e acidose láctica. Um animal é classificado com sepses grave quando, além do quadro característico de SIRS, apresenta sinais de acometimento de algum órgão remoto. Assim, para diagnosticar um animal com sepses grave, este necessita possuir ao menos um critério descritos no quadro 2 (Nguyen et al., 2006).

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).

Em casos de sepse grave refratário à restituição volêmica, em que o paciente ainda cursa com pressão arterial sistólica (PAS) menor que 90 mmHg ou uma queda maior ou igual de 40 mmHg, ou uma pressão arterial média (PAM) menor que 65 mmHg, havendo então a precisão de fármacos vasoativos e/ou inotrópicos, esse paciente é classificado em choque séptico (Nguyen et al., 2006).

Comumente os pacientes acometidos por quadros infecciosos intensos associados a afecções ou traumas que gera grande dano tecidual evoluem do quadro de sepse para sepse grave, podendo evoluir rapidamente para choque séptico ou de forma mais progressiva para a Síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (MODS). O que determinará essa evolução são os fatores referentes ao patógeno e ao paciente que com a instituição das manobras do *Surviving Sepsis Guidelines* de 2012, adaptado para medicina veterinária (Rabelo, 2013) a tendência é o caminho reverso até alta médica.

2.2.2 Fisiopatologia

A sepse representa uma resposta sistêmica do sistema imunológico a um agente infeccioso, na qual a virulência do patógeno e a resistência do hospedeiro regulam as repercussões da resposta inflamatória. Do patógeno, a virulência depende do número, tipo e local de organismos invasores, enquanto a imunocompetência do hospedeiro é determinada por múltiplos fatores, dentre eles idade, sexo, predisposição genética, estado nutricional, medicamentos e condições subjacentes, como câncer. Uma maciça carga bacteriana pode suprimir os mecanismos inibitórios para controle da inflamação, levando à inflamação sistêmica (Salomão et al., 2014).

Assim, diversos estímulos mecânicos ou químicos, agindo na célula endotelial, aumentam a produção da enzima sintase do óxido nítrico (NOs), que tem por função catalisar a conversão de L-arginina e oxigênio para citrulina e óxido nítrico. Extremamente difusível, o óxido nítrico (NO) é inativado pela hemoglobina, com formação de meta-hemoglobina e, quando difunde-se para as células do músculo liso adjacente às células endoteliais, propicia a ação da guanilato-ciclase, com aumento do GMP cíclico intra-citosólico nessas células. O GMP cíclico promove o menor acoplamento actino-miosina através da retirada do cálcio intracelular. A consequência é o relaxamento da musculatura lisa e consequente vasodilatação. Além disso, a

NOs induzida leva a uma produção intensa e desregulada de NO, que resulta em vasodilatação arteriolar e redução da resistência vascular periférica (Caldeira Filho & Westphal, 2010).

Também na sepse ocorre uma resposta imune aguda e uma excessiva produção de citocinas pró-inflamatórias. As citocinas são mediadores proteicos de baixo peso molecular produzidos precoce e continuamente durante todo o episódio séptico (Rau et al. 2007, Lopes et al., 2010). As citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e as interleucinas (IL), ativam células-alvo e induzem a produção de mediadores pró-inflamatórios, como outras citocinas, quimiocinas, espécies reativas de oxigênio (ROS), espécies reativas de nitrogênio (RNS), eicosanoides e enzimas proteolíticas (Salomão et al., 2014). As primeiras citocinas produzidas são o TNF α , a IL-1 β , IL-8 e a IL-6 (Lopes et al., 2010). A citocina pró-inflamatória IL-6 tem sua concentração significativamente elevada no plasma de cães com sepse, e elevados níveis de IL-6 à admissão desses pacientes na terapia intensiva mostraram-se significativamente correlacionados à severidade da doença, ao aumento da mortalidade (Rau et al., 2007). A IL-8, *in vivo*, é um importante regulador da ativação e migração de neutrófilos, além de ser detectada no sangue de pacientes em sepse. A IL-10, por sua vez, faz parte da síndrome resposta anti-inflamatória compensatória (CARS), estando também presente na circulação de pacientes sépticos (Thijs & Hack, 1995). A CARS tem sido vista como um regulador da inflamação exacerbada e parece ser responsável pelo óbito em sepse severa (Andaluz-Ojeda et al., 2012). Além disso, vários mediadores pró-inflamatórios associam-se ao recrutamento de neutrófilos, sendo um evento-chave para controle do foco infeccioso. Porém, a falência da migração neutrofílica para o foco infeccioso compromete diversas etapas da migração celular, incluindo a dessensibilização e internalização de receptores de fatores quimiotáticos, redução da sinalização intracelular envolvida na quimiotaxia e redução do rolamento e adesão dos neutrófilos ao endotélio vascular, resultando no aumento da disseminação bacteriana (Salomão et al., 2014).

Outro evento que ocorre na sepse é o aumento dos valores de lactato sérico, que ocorre normalmente por menor oferta de oxigênio aos tecidos, o que promove condição de anaerobiose (Stenvenson et al., 2007). Outros fatores que podem desencadear este aumento são fluxo glicolítico acelerado; disfunção mitocondrial; elevação dos leucócitos ativados; disfunção orgânica; hipoglicemia; aumento na atividade da bomba NaKATPase; inibição da piruvato desidrogenase em alguns tecidos como musculatura estriada esquelética e pulmões elevando a relação lactato:piruvato para 10:1; e redução do metabolismo do ácido pelo fígado (Gibot, 2012; Cortellini, 2015; Gomez & Kellum, 2015). Também, observa-se nos animais com sepse grave a hipóxia citopática, na qual há oxigênio disponível, mas a célula não respira devido a um bloqueio mitocondrial, causado tanto pelas citocinas quanto pelo NO (Caldeira Filho & Westphal, 2010). Assim, vários estudos relataram a correlação entre elevados níveis de lactato sérico com elevadas taxas de mortalidade. Em cães o valor do lactato sérico acima de 4 mmol/L é considerado grave e com elevada mortalidade (Cortellini, 2015), já que segundo Rabelo (2013) seu valor normal é 0,2 a 2,5 mmol/L. Em um estudo de Stenvenson et al. (2007) realizado com cães acometidos por diversas doenças, determinou-se que o prognóstico é pior para os animais nos quais não houve queda no valor do lactato sérico seis horas após o início do tratamento. Entretanto, sua efetividade como prognóstico se dá quando ocorre análise seriada dessa variável. Assim, deve-se ser mensurado nos momentos zero, 2, 3, 6, 12, 24 horas após admissão do paciente. A melhor área do gráfico para ser analisada está entre a sexta e décima segunda hora de admissão. Caso o lactato sérico esteja com concentrações acima de 2,3 mmol/L após 6 horas, ou acima de 2,4 mmol/L após a 12 horas, temos uma especificidade para mortalidade de 92% e 100% respectivamente. Em suma, a redução de 50% do valor inicial

dessa variável nas primeiras seis horas é fundamental, e deve ser adotado como meta (Cortellini, 2015). Assim, pelo seu importante papel nos quadros de sepse recomenda-se seu uso em todos os pacientes, sendo o componente chave de análise da terapia adotada, devendo ser usado como parâmetro de triagem (Silverstein, 2012; Bakker, 2015).

O óxido nítrico, o monóxido de carbono e o sulfeto de hidrogênio são alguns dos principais mediadores pró-inflamatórios, encontrados na sepse que podem inibir a função mitocondrial, competindo com o oxigênio. Além da competição com o oxigênio, estas moléculas podem levar a dano na estrutura proteica dos complexos transportadores de elétrons, provocando aumento da produção de espécies reativas de nitrogênio, como peroxinitrito e o radical superóxido. Além disso, outros processos concomitantes podem acentuar a disfunção mitocondrial, como a hiperglicemia e a ativação de vias de sinalização intracelulares ativadas pela resposta inflamatória. Todos esses mecanismos resultam na redução na produção celular de ATP. Se há manutenção do metabolismo normal celular, haverá redução dos níveis de ATP e consequente prejuízo à sua funcionalidade ou ativação de vias de morte celular (normalmente apoptose). Entretanto, pode ocorrer também redução da atividade celular, o que também levaria à redução de sua funcionalidade. Clinicamente isto se manifestará como redução das funções fisiológicas dos órgãos e, em modelos animais, a falência dos órgãos e deterioração clínica associada à disfunção mitocondrial e redução na taxa metabólica (Salomão et al., 2014).

Somada à hipóxia citopática, as alterações microvasculares também contribuem para insuficiência dos órgãos. Durante a sepse, diversos componentes da microcirculação são afetados e resultam em incompatibilidade entre oferta e o consumo de oxigênio. Entre as alterações estão a reduzida sensibilidade das células endoteliais a agentes vasoativos, a redução da deformabilidade das hemácias, a ativação de um estado pró-coagulante (formação de microtrombos e diminuição do fluxo tissular) e, por fim, a ativação leucocitária que promove a expressão das moléculas de adesão celular relacionadas à redução do fluxo sanguíneo e disfunção orgânica. Não obstante, há grande heterogeneidade na distribuição do fluxo sanguíneo, com áreas de fluxo aumentado, de fluxo normal e de fluxo reduzido (Salomão et al., 2014). Em quadros sépticos oriundo da síndrome da diarreia hemorrágica aguda, a formação de *neutrophil extracellular traps* associado com destruição das células progenitoras medulares por meio da lesão celular em medula óssea, são as principais causas da neutropenia nesses casos (Goddard & Leisewitz, 2010).

Na sepse, a insuficiência bioenergética parece desempenhar importância central na patogênese da MODS. A MODS é marcada por quadros de apoptose celular em vários órgãos importantes os levando a falência, o que sugere que a insuficiência bioenergética tem como consequência principal as alterações na homeostase celular, que culminam com alteração de processos essenciais ao funcionamento celular (Galley, 2011).

Também, o estresse oxidativo, resultado de uma resposta inflamatória inerente à sepse, inicia mudanças na função mitocondrial que podem resultar em dano orgânico. É resultado de um desequilíbrio entre a produção de ROS e os mecanismos de proteção por antioxidantes. Normalmente, um complexo sistema de antioxidantes é capaz de combater o estresse oxidativo e prevenir danos à mitocôndria. Esse complexo é constituído por caminhos enzimáticos e não enzimáticos, incluindo os sistemas superóxido dismutase magnésiana (MnSOD), glutathione (GSH) e tioredoxina (TSH), entre outros. Pela importância do estresse mediado por oxidantes, sendo seu dano mitocondrial fundamental na patologia da sepse, sugere-se que os antioxidantes possuam função terapêutica (Galley, 2011). A hipótese envolvendo o estresse oxidativo na sepse descreve a infecção como fator desencadeador do aumento da produção de ROS e de RNS

concomitantemente ao declínio das defesas antioxidantes, resultando em dano celular, danos ao tônus vasomotor, disfunção miocárdica, injúria renal aguda e lesões em outros órgãos que culminarão em choque e posterior síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (Vondessauer et al., 2011).

Em geral, a trombose intravascular, desencadeada pela inflamação local, ocorre com finalidade de dificultar a disseminação da infecção e da inflamação para o restante do organismo. Entretanto, a ativação incontrolável da coagulação é um dos marcos da sepse severa e, provavelmente, um dos principais motores na gênese da disfunção múltipla dos órgãos. A ativação ocorre através da via extrínseca da coagulação, com grandes quantidades de fator tissular (TF) expressas por células endoteliais e monócitos, parecendo depender principalmente da IL-6. O aumento da atividade coagulante não é suficientemente contrabalançado pelos inibidores naturais da coagulação na sepse grave, que constituem-se da proteína C ativada (APC), antitrombina III (AT) e o inibidor da via do fator tissular (TFPI). Na sepse grave, os níveis de APC e AT estão diminuídos por resultado de um elevado consumo e degradação e de síntese inadequada (Caldeira Filho & Westphal, 2010).

2.2.3 Manejo do paciente com sepse

A campanha sobrevivendo à sepse (*Surviving Sepsis Campaign*) de 2012 trouxe recomendações para o tratamento da sepse grave e do choque séptico, na intenção de proporcionar orientações aos clínicos (Dellinger et al., 2013). Assim, algumas metas foram traçadas para guiar a terapia no homem e nos animais com quadro clínico de sepse grave. Essas metas consistem na manutenção de pressão arterial média (PAM) maior que 65 mmHg, débito urinário maior que 0,5 mL/kg/h, pressão venosa central entre 8 e 12 cmH₂O, saturação venosa de veia cava superior maior que 70% ou saturação venosa mista maior que 65%, bem como a normalização do lactato sérico ou sua queda maior ou igual a 20% do valor inicial após as duas primeiras horas de terapia (Dellinger et al., 2013).

Assim, o manejo hemodinâmico em sepse grave inclui a rápida restauração do volume intravascular e assim o equilíbrio entre a oferta sistêmica de oxigênio e sua demanda (Oliveira et al., 2002). Lopes et al. (2010) e Dellinger et al. (2013) recomendaram que a restituição volêmica deve ser realizada de forma precoce e durante as seis horas iniciais do tratamento, com o acompanhamento dos seguintes parâmetros: pressão venosa central que deve oscilar entre 8 a 12 mmHg, pressão arterial média maior ou igual a 65 mmHg, débito urinário maior ou igual a 0,5 mL/kg/h e saturação venosa central ou mista de 70% ou 65%, respectivamente, além da normalização dos níveis de lactato sérico em pacientes com hiperlactatemia. Rivers et al. (2001) demonstraram que a terapia precoce guiada por metas reduziu a incidência de falência múltipla dos órgãos e mortalidade, por meio da manipulação da pré-carga, pós-carga e contratilidade cardíaca. A infusão de alto volume de fluidos era usualmente indicada para normalizar a pré-carga e pressão de enchimento, com o objetivo de restabelecer perfusão tecidual adequada e a oferta de oxigênio. Entretanto, pesquisas demonstraram que essa infusão poderiam resultar em edema pulmonar e de outros tecidos, além de que a repleção de volume com normalização hemodinâmica podem não ser suficientes para prevenir a disfunção microcirculatória (Durairaj & Schmidt, 2008; Friedman, Soriano e Rios 2008).

Assim, nos últimos anos tem sido indicado para se tentar retirar os animais dos quadros de hipotensão a prova de carga. Para tal, deve-se utilizar um cristalóide na taxa de 80 a 90

mL/kg/h, com reposição de 25% desse volume em 15 minutos. Após realizar a prova de carga, o paciente deve ser reavaliado, e caso for preciso pode-se realizar novamente a prova de carga. O restante do volume necessário para se retirar o paciente do quadro de desidratação deverá ser administrado no decorrer de seis horas (Davis et al., 2013). Para a escolha do tipo de fluido para a reposição nesses pacientes, alguns pontos devem ser levados em consideração, como a condição do quadro clínico ser agudo ou crônico, a patologia que está associada ao quadro, os distúrbios eletrolíticos presentes e as condições de co-morbidade do quadro. Essa análise prévia determinará qual solução cristalóide será mais recomendada aos pacientes, dentre elas a solução Ringer com Lactato, solução de cloreto de sódio a 0,9%, soluções isotônicas como a glicose 5% ou os colóides sintéticos como hidroxietilamido sendo esse último de uso questionável (Davis et al., 2013). Apesar da reposição volêmica precoce ser iniciada por meio da expansão intravascular por meio de soluções cristalóides ou colóides, o uso de drogas vasoativas e inotrópicas pode ser necessário (Lopes et al., 2010). A norepinefrina é o vasopressor de escolha (Dellinger et al., 2013; Ramos & Azevedo, 2014) e pode ser potencializada por associação com epinefrina ou vasopressina (Dellinger et al., 2013). A dopamina pode ser utilizada em pacientes com baixo risco de desenvolvimento de taquiarritmias e bradicardia. A droga inotrópica de escolha é a dobutamina, indicada na presença de disfunção miocárdica ou de sinais de hipoperfusão, apesar da restauração adequada do volume intravascular e da pressão arterial média (Dellinger et al., 2013). O seu uso precoce mostrou-se uma importante estratégia para reversão da hipoperfusão antes da progressão das disfunções orgânicas e da SDMO (síndrome e disfunção de múltiplos órgãos) (Rivers et al., 2001). Não deve ser utilizado, entretanto, visando alcançar a supranormalização das variáveis hemodinâmicas de forma tardia (Ramos & Azevedo, 2014).

Contudo, segundo Rahal et al. (2009), a administração de fluidos pode não garantir uma estabilização da microcirculação, em destaque nos intestinos, que não conseguem receber o fluxo sanguíneo adequadamente, mesmo o animal apresentando parâmetros hemodinâmicos dentro da faixa de normalidade para a espécie. Assim, outras substâncias devem ser utilizadas, e entre elas a solução salina hipertônica (SSH). O uso da SSH em pequenos volumes nos pacientes em sepse proporciona o mesmo efeito que grandes volumes de solução cristalóides de Ringer com Lactato, tanto em níveis de circulação global quanto da microcirculação, com redução da extração de oxigênio tecidual total, em destaque para os intestinos. Propicia a saída do líquido do espaço intersticial para intravascular, promovendo um efeito hemodinâmico com duração de 40 a 60 minutos. Deve ser associado com as soluções cristalóides para manter o déficit do interstício. Para cães, o volume indicado é de 4 a 5 mL/kg, sendo contraindicado em pacientes hipernatrêmicos ou em severa desidratação sem associação com os cristalóides (Rahal et al., 2009; Davis et al., 2013).

Além dessas medidas precoces descritas acima, deve-se realizar cultura apropriada e hemocultura em pelo menos dois sítios no paciente. Entretanto, esses procedimentos não podem durar mais que 45 minutos da admissão do paciente com sepse, pois antimicrobianos devem ser administrados o mais precoce possível. Recomenda-se o uso combinado de um beta-lactâmico associado a um aminoglicosídeo ou a uma fluorquinolona ou a um macrolídeo, mantendo-se essa terapia empírica por no máximo 3 a 5 dias. Rabelo (2013) sugeriu o uso de cefalotina como antibiótico empírico inicial, associada ou não a uma quinolona, e ainda recomendou que o fármaco escolhida para uso na sala de emergência em casos de sepse grave ou choque séptico não sejam utilizadas na rotina de internamento e mesmo em consultas para tratamentos de rotina. Contudo, o espectro deve ser reduzido precocemente, de acordo com os resultados do antibiograma, e recomenda-se que o tempo de terapia seja de 7 a 10 dias, prolongando-se apenas

em caso de paciente com resposta clínica lenta, foco infeccioso não drenável, bacteremia com *Staphylococcus aureus* e infecções fúngicas ou virais, bem como deficiências imunológicas. Ressalta-se que antimicrobianos não devem ser utilizados em pacientes em estado inflamatório grave de causa não infecciosa (Dellinger et al., 2013). Após 48 a 72 horas, de acordo com Lopes et al. (2010), a terapêutica deve ser reavaliada com base em dados clínicos e microbiológicos, que podem indicar manutenção do esquema inicial, descalonamento, ampliação do espectro ou mesmo sua descontinuação. Além disso, pode-se ser necessário ampliar o espectro antimicrobiano, caso haja risco de bactérias resistentes, que pode ser estratificado por dados como uso recente de antibióticos, tempo de internação prolongado, imunossupressão e presença de dispositivos invasivos como cateter venoso central, sonda vesical de demora, tubo orotraqueal, entre outros (Lopes et al., 2010). Vale ressaltar que quando há atraso em iniciar a antibioticoterapia, ou a escolha do antibiótico é direcionado a uma classe específica de micro-organismo, ou quando o agente é resistente ao fármaco escolhido, pode-se ocorrer falha na terapia com antibióticos (Lopes et al., 2010). Além disso, alguns aspectos hemodinâmicos podem levar à subconcentração nos níveis de antimicrobianos nos tecidos. São exemplos disso o aumento do débito cardíaco (DC), que pode causar um aumento do *clearance* das drogas; o aumento da perfusão tecidual em órgãos responsáveis pela eliminação e ou metabolismo, causando alterações tanto no *clearance* quanto na distribuição e a hipoperfusão tecidual, comprometendo desta forma a penetração do antimicrobiano no sítio de infecção (Lisboa & Nagel, 2014).

Outros fármacos que podem ser necessários em pacientes com sepse são os corticóides. Neste quadro sua produção pode estar insuficiente ou até mesmo elevada por liberação aumentada de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise, porém sua função pode estar diminuída devido à resistência periférica aos receptores. É possível ainda que mesmo níveis elevados não sejam adequados à demanda metabólica do paciente. Contudo, as recomendações da Campanha de Sobrevivência à Sepse orientam que a hidrocortisona seja usada apenas em pacientes em choque séptico refratário, na dose de 0,5 mg/kg a cada 6 horas durante 3 dias, espaçando para a cada 12 horas por mais 2 dias. Outra opção é a utilização sob forma de infusão contínua, na taxa de 0,08 mg/kg/h (Creedon, 2015). A recomendação ressalta que corticóide não deve ser utilizado em paciente sem choque, exceto se seu uso era crônico ou em caso de razão para sua utilização (Dellinger et al., 2013; Coimbra & Machado, 2014). A Campanha ainda recomenda que a dose deste fármaco seja reduzida gradualmente assim que os vasoativos não sejam mais necessários (Dellinger et al., 2013).

Além de toda terapia instituída nos pacientes com sepse, a realização de exames para a monitoração desses e a avaliação dos desequilíbrios eletrolíticos é essencial. Assim, o exame hemogasométrico é importante no paciente séptico, fornecendo informações sobre os sistemas cardiovascular, respiratório, nervoso, respiratório, além de ser um importante indicador da terapia adotada. De acordo com Meregalli, Oliveira, Friedman (2004) e Beer & Waddell (2015), nos animais sépticos observa-se quadros de acidose metabólica, haja vista que ocorre um excesso na produção de ácidos orgânicos, em destaque o lactato gerando a acidose láctica, em associação com acometimento do sistema renal reduzindo a síntese do bicarbonato para tamponamento dos ácidos orgânicos. Além disso, em quadros com comprometimento do trato gastro intestinal, a reabsorção intestinal do bicarbonato também se encontra reduzido, potencializando a acidose metabólica (Starlinger & Schiessel, 1988). A acidose láctica é oriunda do elevado grau de hipoperfusão e hipóxia presentes na sepse, fazendo com que o pH se reduza. Assim, o controle de pH é de vital importância em pacientes críticos em sepse, A mensuração do pH pode ser realizada por métodos físicos-químicos, onde há avaliação dos compostos

orgânicos e não-orgânicos. Segundo Park et al. (2011), quem regula o pH são os íons fortes como sódio, potássio, magnésio, cálcio e cloro, além dos ânions não mensuráveis como lactato, albumina e fosfato. Também encontram-se em quadros sépticos os níveis de sódio intracelular das células musculares esqueléticas alteradas (Wang, Okamoto, Jacobs, 2002). De acordo com James et al. (1996), nos quadros sépticos, devido a baixa produção de ATP, a bomba NaKATPase não funciona normalmente, fazendo com que o influxo de sódio intracelular ocorra, reduzindo-o na circulação sistêmica. O sódio é um eletrólito de vital importância para célula, dentre suas funções está o de transporte de nutrientes através das bombas acopladas, controle do volume celular e osmolaridade, potencial transmembrana. A elevação crônica a nível intracelular da relação Na/K inibe a síntese de macromoléculas, além de reduzir a multiplicação celular em alguns tipos de células. A hipernatremia intracelular também propicia necrose em neurônios do sistema simpático *in vitro*. Portanto é o eletrólito que, juntamente com o potássio, iniciam o mecanismo de apoptose celular principalmente nos quadros de sepse, pois a oferta de oxigênio tecidual está reduzida e a bomba Na/K comprometida, ativando a morte celular. Outro elemento que deve ser avaliado em animais com sepse é o bicarbonato plasmático, já que sua recaptação depende da perfusão tecidual, principalmente dos enterócitos, além da integridade do sistema renal. Como nos pacientes com sepse observa-se uma redução do volume sanguíneo circulante e uma prioridade para manter o fluxo sanguíneo adequado nos órgãos vitais, ocorre uma redução do fluxo sanguíneo mesentérico, e como consequência da mucosa gastroduodenal, gerando sofrimento dos enterócitos. Essas células são de fundamental importância para recaptação do bicarbonato excretado tanto via sais biliares, quanto via pâncreas (Starlinger & Schiessel, 1988).

2.3 Solução salina hipertônica

A solução salina hipertônica (SSH) foi utilizada pioneiramente pelo o cirurgião militar Penfield, em 1917, o qual testou o uso dessa solução a 1,8% em cães para o tratamento de hemorragia aguda. Porém, os primeiros estudos científicos surgiram após Velasco e colaboradores utilizarem a salina hipertônica a 7,5% em cães com perda de 50% de volemia em cães com hemorragia (Velasco, et al., 1980; Oliveira, 2001). 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%, apresentando assim em sua composição 1283mEq/L de íons Na^+ e 1283 mEq/L de íons Cl^- (Bulger & Hoyt, 2012).

De acordo com Friedman, Soriano e Rios (2008), a SSH promove várias ações no organismo animal, entre elas 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; melhoria significativa da microcirculação; e agente anti-inflamatório principalmente no complexo leucócito-endotélio (Guarda, 2014).

Assim, ao se utilizar esta solução hipertônica observa-se inicialmente uma elevação da pressão arterial devido ao componente osmótico, em que a SSH atrai o líquido perivascular para intravascular. Como consequência eleva a oferta de oxigênio, débito cardíaco e taxa de extração de oxigênio, ambos de forma transitória (Oliveira et al., 2002). Segundo Oliveira (2001), após

administração observa-se uma osmolaridade de 2.400 mOsm/L, o que garante um efeito positivo sobre o quadro pressórico durante 45 minutos. Também quando se administra a SSH 7,5% no volume de 4 mL/kg ocorre, segundo Friedman, Soriano e Rios (2008), uma sobrecarga de sódio sérico de 5,12 mEqNa⁺/kg de peso corpóreo, sendo 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

Em estudo realizado por Velasco et al. (1980), os autores observaram que a SSH propiciou uma restauração imediata da pressão arterial, débito cardíaco, osmolaridade plasmática, elevação dos níveis de sódio, correção da acidose metabólica, restituição do volume plasmático de forma transitória e uma elevação das taxas de sobrevivência. Também na década de 80 estudos demonstraram que a SSH foi capaz de reverter pacientes em choque hipovolêmico que não respondiam a dopamina, corticóides e elevadas taxas de fluidoterapia (Felippe et al., 1980). Entretanto, verifica-se a ocorrência de hipotensão arterial imediatamente após o uso. Este fato se deve a SSH estimular a liberação de prostanoídes vasoativos, com destaque o tromboxano A₂ (TXA₂) e a prostaglandina I₂ (PGI₂). O efeito do TXA₂ sobre o sistema vascular é de vasoconstrição e agregação plaquetária, já o PGI₂ vasodilatação. Como consequência ocorre um desbalanço da relação entre os metabólitos 6-ceto-prostaglandina F1 α (PGI₂):tromboxano B2 (TXA₂) favorecendo a vasodilatação, e como consequência observa-se a redução da resistência vascular periférica (Oliveira et al., 2002).

Nos quadros de sepse essa solução foi inicialmente testada em cobaias que receberam SSH após terem o ceco ligado e perfurado, o que gerou o desenvolvimento de choque séptico nos animais (Coimbra et al., 1997). Neste estudo os autores observaram 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. Esses achados sugeriram que a solução hipertônica promoveu uma atuação de forma modulatória na resposta imune nas cobaias. Além disso, segundo Friedman, Soriano e Rios (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 SIRS.

Em um estudo realizado por Hannemann et al. (1996), no qual os autores utilizaram a SSH a 7,5% em homens com sepse, os autores verificaram uma 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 após sua administração, efeito inotrópico positivo nos miócitos, redução da pós-carga devido a sua atividade vasodilatadora alveolar, dilatação pré-capilar, e uma atuação ainda não esclarecida do estímulo vagal pulmonar, em que ocorre uma redistribuição do débito cardíaco por vasoconstrição dos músculos e vasos da pele. O aumento na oferta de oxigênio se deveu a redução do edema endotelial e intersticial, redução do tamanho das hemácias e elevação do fluxo sanguíneo mesenterial. Além disso, como as células do miocárdio também ficam edematosas nos quadros de sepse, a SSH acaba reduzindo esse quadro via osmose, restaurando o potencial de membrana, esse evento eleva a contratilidade cardíaca (Mazzoni et al., 1988; Oliveira et al., 2002).

Além das características expansoras vasculares, 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). Além disso possibilita uma melhora na função cardíaca, via redução do edema dos miócitos e controle dos quadros de acidose metabólica (Oliveira, 2001; Velasco, et al., 1980).

3 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 n°. 259 / 2015.

3.1 Animais

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 diarreia hemorrágica no período de junho de 2014 a junho de 2015. Tais animais foram distribuídos em dois grupos, de igual número (n=6), de forma aleatória via sorteio prévio. O grupo controle (CON), que recebeu terapia padrão, ou seja, a administração de fluidoterapia para restituição volêmica com solução Ringer com lactato, e o grupo salina hipertônica (SSH) que, além do tratamento padrão, recebeu duas aplicações seriadas de SSH 7,5%. As características físicas dos integrantes dos dois grupos estão representadas nas Tabelas 1 e 2.

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

	PESO (Kg)	IDADE (MESES)
GRUPO CON	5,78 ± 4,33	3,6 ± 1,5
GRUPO SSH	5,99 ± 3,87	4,16 ± 2,4

Tabela 2: Especificações de raça em cães submetidos a terapia para síndrome da diarreia hemorrágica aguda associada (SSH) ou não (CON) à aplicação seriada de solução salina hipertônica.

	GRUPO CON	GRUPO SSH
	Pit Bull	SRD
	Beagle	Labrador
	Chow Chow	Spitz Alemão
RAÇAS	SRD	Dálmata
	SRD	Rhodesian Ridgeback
	SRD	Rhodesian Ridgeback

3.1.1 Critérios de inclusão

Animais cursando com diarreia hemorrágica positivos para o teste rápido de antígeno canino para parvovirose/coronavirose (Alene Bio Easy®) via swab retal, com até 12 meses de idade, com no máximo 48 horas do início dos sintomas e com a 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 sepsis grave.

3.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os animais que haviam recebido antimicrobianos e ou possuíam enterite hemorrágica, cuja etiologia não estivesse relacionada à síndrome da diarreia hemorrágica aguda.

3.2 Tratamentos

Assim que admitidos, todos os cães, independente 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 antálgica e antiemética. A fluidoterapia foi estabelecida com solução de Ringer Lactato via bomba de infusão volumétrica (Fresenius Kabi®) por via cateter venoso central. O volume e taxa de infusão foram baseados no grau de desidratação do animal, na necessidade diária de fluidos (manutenção) e nas perdas insensíveis por vômito e diarreia, como descrita por Davis et al. (2013). 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. Para tanto, era administrado o volume de 10 mL/kg 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.

Os cães que apresentaram hipocalemia foram suplementados com potássio, conforme taxas descritas no quadro 4, respeitando a taxa máxima de 0,5 mEq/kg/H. Nos pacientes que apresentavam-se com hipoglicemia, realizou-se *bolus* de solução de glicose a 50%, em um volume de 0,5 mL/kg, diluída no mesmo volume de solução de cloreto de sódio a 0,9%, além do acréscimo de glicose na solução de Ringer com Lactato, em concentração de 2,5%.

A antibioticoterapia foi realizada com amoxicilina com ácido clavulânico, na dose de 22 mg/kg, a cada 12 horas, por via intravenosa (IV) associado ao metronidazol 15 mg/kg, a cada 12 horas, IV; na primeira hora da admissão do animal no hospital.

Também foi aplicado o antiemético maropitan, na dose de 1,0 mg/kg, a cada 24 horas, por via subcutânea. Para controle algico e conforto do paciente administrou-se dipirona, na dose de 25 mg/kg, a cada 8 horas por via intravenosa.

Além do tratamento descrito e com o intuito de produzir uma possível ação imunomoduladora, os animais do grupo tratado (SSH) receberam duas aplicações de solução de

salina hipertônica a 7,5% (5mL/kg, 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.

Quadro 3. Guia para reposição de potássio (KCl 19,1%) e velocidade máxima de infusão.

Nível sérico (mEq/L)	Quantidade a ser adicionada em 1 litro de solução (mEq/L)	Velocidade máxima de infusão (mL/kg/hora)
3,5 – 5	20	25
3,0 – 4,0	30	18
2,5 – 2,9	40	12
2,0 – 2,4	60	8
< 2,0	80	6

Fonte: Rabelo (2013).

3.3 Procedimentos

3.3.1 Avaliação clínica

Imediatamente após sorteio para determinação do grupo (T0) e 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 cada item da escala, então o A (alerta) recebeu o número 1; V (responsivo a voz) número 2; D (responsivo a dor) número 3; N (não responsivo) 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 (TC^o) por termômetro digital e a pressão arterial sistólica por doppler vascular (Doppler Vascular Veterinário 812, Park Medical Electronics[®]).

Além dessas variáveis, foram analisados 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.

3.3.2 Colheita de sangue e realização de exames sanguíneos

Na admissão no experimento (T0), obteve-se uma amostra de sangue arterial foi coletada da artéria metatarsiana para análise da oxigenação tecidual por meio do cálculo da relação PaO₂/FiO₂.

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 tubo com anticoagulante EDTA, e em tubo sem anticoagulante para a realização de exames laboratoriais.

Em todas as amostras sanguíneas, realizou-se hemograma completo leucograma por meio do aparelho Abacus Junior Vet (ARCUS[®]) e o lactato sérico foi dosado pelo aparelho analisador químico (Roche Diagnostic Systems[®]) por meio do método colorimétrico.

3.4 Análise Estatística

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 um nível de significância $P \leq 0,05$.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os animais do presente experimento foram selecionados entre 116 cães atendidos com diarreia hemorrágica no HV-UFGM no período de junho de 2014 a julho de 2015. Todos os 12 (10,3%) selecionados atendiam completamente os critérios de inclusão. As causas de exclusão dos demais foram idade superior a 12 meses (18,96%) ou presença de sinais clínicos por mais de 3 dias (9,48%), presença de sepse grave (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. As coletas de dados e dos exames do presente estudo foram realizadas de forma pontuais, afim 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.

Os resultados iniciais da oxigenação tecidual por meio da avaliação gasométrica do sangue arterial estão representados na Tabela 3. Não houve diferença significativa entre os grupos ($P > 0,05$), fato de demonstra a homogeneidade entre os grupos no momento do início do tratamento.

Tabela 3: Médias e desvios-padrão da relação da PaO_2/FiO_2 de cães submetidos a terapia para síndrome da diarreia hemorrágica aguda associada (SSH) ou não (CON) à aplicação seriada de solução salina hipertônica.

PaO₂/FiO₂	T0
GRUPO CON	324,34a ± 64,7
GRUPO SSH	348,41a ± 37,23

Médias seguidas por letras iguais não se diferenciam entre si ($P \leq 0,05$)

A avaliação inicial da oxigenação tecidual realizada neste estudo é 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 as 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 (Kitsis, 2011).

Com isso, os animais desenvolvem quadros como a LPA ou a SARA, que acarretam disfunção pulmonar grave devido a quadros de hipóxia tecidual. O que difere entre as duas é a gravidade, pois na SARA observa-se um maior comprometimento do sistema pulmonar. O grau de hipóxia tecidual pode ser verificado pela hemogasometria arterial, obtendo a relação entre a pressão parcial de oxigênio arterial (PaO_2) e a fração inspirada de oxigênio (FiO_2). Na LPA essa relação assume valores entre 201 e 300, já na SARA é inferior ou igual a 200 (Serio & Consorti, 2013). Como observado em nenhum grupo os animais constavam de SARA ou LPA.

Outra variável que foi utilizada clinicamente com objetivo de verificar a homogeneidade do grupo foi a escala AVDN. Nas tabelas 4 e 5 estão representados os resultados dessa avaliação nos grupos CON e SSH respectivamente. Já na tabela 6 encontram-se dos dados em escore.

Tabela 4: Classificação pela escala AVDN dos animais presentes no grupo controle, em todos momentos pontuais do experimento.

Grupo CON	T0	T24	T48	T72
Animal 1	A	A	V	A
Animal 2	V	V	A	A
Animal 3	D	V	A	A
Animal 4	V	A	A	A
Animal 5	D	V	V	A
Animal 6	V	V	A	A

Tabela 5: Classificação pela escala AVDN dos animais presentes no grupo SSH, em todos momentos pontuais do experimento.

Grupo SSH	T0	T24	T48	T72
Animal 1	D	A	A	A
Animal 2	V	A	A	A
Animal 3	D	V	A	A
Animal 4	V	A	A	A
Animal 5	V	A	V	A
Animal 6	A	A	A	A

Tabela 6: 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	2,17Aa ± 0,69	1,67Aa ± 0,47	1,33Aa ± 0,47	1,0Aa ± 0,0
GRUPO SSH	2,17Aa ± 0,69	1,17Aa ± 0,37	1,17Aa ± 0,37	1,0Aa ± 0,0

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

As variáveis clínicas estão demonstradas na Tabela 7. 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 admissão.

Tabela 7: 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±21,2a	165,8±39,7a	163,2±33,3a	139,2±15,8a
	SSH	175,0±24,0a	133,8±29,0b	129,5±29,5b	113,0±13,9b
PAS (mmHg)	Controle	86±28a	111±24a	97,7±21,2a	105±10,7a
	SSH	85,3±21,4b	100,2±7,5a	104,2±10,4a	109,3±7,5a
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 ($P \leq 0,05$).

Em ambos os grupos, observou-se uma melhora clínica dos animais durante o tempo, com uma redução numérica nas frequências respiratória e cardíaca e elevação na PAS. Tais achados eram esperados devido à ação da terapia padrão ministrada a ambos os grupos. Todavia, diferenças estatísticas foram detectadas apenas na redução de FC no grupo CON e aumento da PAS no grupo SSH. A ausência de redução significativa na FC do grupo SSH parece ter sido benéfica, permitindo elevação da PAS no mesmo grupo. Este efeito pode ser associado à administração de SSH, cuja a administração sabidamente pode favorecer o débito cardíaco (Engen, 2006).

Assim acredita-se que a administração de SSH 7,5% apresentou efeito positivo sobre a PAS, que se refletiu em uma redução da FC como mecanismo compensatório. Sabe-se que o sistema cardiovascular apresenta três divisões principais interligadas: o sistema de distribuição com o coração sendo o principal atuante, o sistema de distribuição perfusão com destaque para as artérias, e o sistema de coleta com as veias. Além disso, 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 (Engen, 2006).

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos para frequência respiratória. As alterações respiratórias em sepsis geralmente estão associadas com quadros de LPA ou SARA. No momento da admissão foi realizado a relação PaO_2/FiO_2 e estavam dentro dos valores de normalidade.

Também não se observaram diferenças significativas dentro dos grupos, em ambos para a temperatura retal, que se manteve dentro da normalidade.

Tabela 8: 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 ± 1,9 Ab	9,6 ± 1,8 Ab
	SSH	11,5 ± 2,6 Aa	10,3 ± 2,8 Aa	9,5 ± 1,6 Ab	9,0 ± 2,0 Ab
Hemácias (1×10^6 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 ($P \leq 0,05$).

Os valores da hematimetria estão representados na Tabela 8. No momento da admissão, os animais encontravam-se em estado de 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 reflexo 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) 60-77 fl; concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) 32-36%; hemoglobina corpuscular média (HCM) 19-23 pg (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 (Ribeiro & Proietti, 2005). Os valores normais verificados em T0 se justificam pelo quadro de depleção volêmica gerando uma hemoconcentração.

Segundo Mendes e colaboradores (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 estudo, permanecendo dentro dos valores de normalidade.

Os dados do leucograma estão representados na Tabela 9. 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 17.000 mm^3 (Jain, 1993). Essas contagens de leucócitos devem ser decorrentes da síndrome da gastroenterite hemorrágica, 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 pode verificar em 100% dos animais, leucopenia até dois dias após o início do tratamento, 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 dia de cães com síndrome da gastroenterite hemorrágica. 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, Soriano e Rios (2008), promove modulação da resposta leucocitária.

Tabela 9: 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±2969a	1301±871a	2097±1278a	4345±2471a
	SSH	3152±2591ab	2518±973b	3853±2894ab	6755±4304a
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±213a	190±195a	284±413a	257±190a
	SSH	535±345ab	329±227b	861±553ab	1389±1127a
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±11901 7a	147000± 49686b	190167± 84464ab	140000± 94251b
	SSH	288667± 134442a	256000± 166228a	244167± 136792a	171000± 180809a

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

Os neutrófilos segmentados são células importantes para 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 haver diferença significativa estatística 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). Ressalva-se que a primeira aplicação da SSH 7,5% foi realizada após coleta do hemograma no T24, momento esse em que ambos os grupos apresentam uma 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 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 antecede início do tratamento com SSH.

Os monócitos são os maiores leucócitos da circulação e apresentam uma íntima relação com os neutrófilos, pois são da 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 diferenciação em macrófagos. O sistema fagocitário monocuclear (SFM) é responsável por fagocitose e digestão dos debris celulares, além de apresentar os antígenos aos linfócitos atuando na resposta imune (Messick, 2012). Valor de normalidade 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, sendo 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. Normalidade entre 100-1250 cels/mm³ (Garcia-Navarro, 2005). Eosinopenia é comum nos casos de gastroenterite hemorrágica oriunda da liberação endógena dos corticosteroides (Mendes et al., 2011), justificando assim os quadros de eosinopenia do grupo 1 e os valores sempre dentro da normalidade no grupo 2.

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 parvovirus, porém é comum 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 descreve Mendes e colaboradores (2011).

Tabela 10: 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±1,0a	3,8±0,8b	3,6±1,0b	3,2±1,0b
	SSH	4,7±1,2a	3,5±0,4b	3,3±0,1b	3,2±0,2b
Albumina (g/dL)	Controle	2,0±0,7a	1,3±0,5b	1,2±0,4b	1,1±0,4b
	SSH	2,0±0,4a	1,4±0,3b	1,4±0,4b	1,3±0,5b
Globulinas (g/dL)	Controle	3,1±0,5a	2,5±0,6b	2,4±0,7b	2,2±0,6b
	SSH	2,6±1,0a	2,1±0,3a	1,9±0,5a	1,9±0,4a

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

As proteínas plasmáticas (Tabela 10) 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. Em análise do perfil das proteínas plasmáticas, observa-se uma 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 mais uma vez, haja vista que não houve diferença entre os grupos, e em ambos a redução desses valores foram significativas e no mesmo tempo. Valores de normalidade segundo Kaneko (1989) PPT 5,7 – 7,1 g/dL; Albumina 2,6-3,3 g/dL; globulina 2,7 – 4,4 g/dL.

Em relação as globulinas, houve redução numérica em ambos os grupos, entretanto de forma significativa apenas no grupo controle. 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 hipoproteico (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 é funcionar como recruta de outras células para destruição do patógeno sendo um importante mecanismo de defesa (Janeway et al., 2007).

5 CONCLUSÃO

A administração de 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, apresentando resultados benéficos hemodinâmicos e imunomoduladores, por meio do aumento da pressão arterial sistólica e das contagens sanguíneas de leucócitos e monócitos e da manutenção das concentrações de globulinas plasmáticas e das contagens de plaquetas.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDALUZ-OLEJA, D.; BOBILLO, F.; IGLESIAS, V. et al. A combined score of pro- and anti-inflammatory interleukins improves mortality prediction in severe sepsis. *Cytokine*, v. 57, p. 332-336, 2012.

BAKKER, J. Lost in translation: on lactate, hypotension, sepsis-induced tissue hypoperfusion, quantitative resuscitation and Surviving Sepsis Campaign bundles. *Crit. Care Med.*v. 43, n. 3, p. 705-706, 2015.

BARBOSA, B. C.; ALVES, F. S.; BEIER, S. L. et al. Fisiopatologia e terapia do cão com sepse: revisão. *Pubvet*. v. 10, n. 1, p. 13-20, 2016.

BEER, K. S.; WADDELL, L. S. Perioperative Acid-Base and Electrolyte Disturbances. *Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract.*v. 45, n. 5, p. 941-952, 2015.

BULGER, E. M.; HOYT, D. B. Hypertonic resuscitation after severe injury: is it of benefit? *Adv Surg*. v. 46, p. 73-85, 2012.

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:Atheneu, 2010, p. 1211- 1225.

COIMBRA, K.T.F.; MACHADO, F. R. Terapias adjuvantes da sepse. In.: AZEVEDO, L.C.P.; MACHADO, F.R. (Ed.). *Sepse*. São Paulo, Atheneu, p. 13-20, 2014.

COIMBRA, R.; HOYT, D. B.; JUNGER, W. G. et al. Hypertonic saline resuscitation decreases susceptibility to sepsis after hemorrhagic shock. *J. Trauma*. v. 42, n. 4, p. 602-606, 1997.

COIMBRA, R.; JUNGER, W. G.; LIU, F. C. et al. Hypertonic/hyperoncotic fluids reverse prostaglandin E2 (PGE2)-induced T-cell suppression. *Shock*. v. 45, n. 4, p.45-49, 1995.

CORTELLINI, S. Plasma lactate concentrations in septic peritonitis: A retrospective study of 83 dogs (2007–2012). *J Vet Emerg Crit Care*.v. 25, n. 3, p. 388-395, 2015.

CREEDON, J. M. B. Controversies surrounding critical illness-related corticosteroid insufficiency in animals. *J Vet Emerg Crit Care*. v. 25, p. 107–112, 2015.

DAVIS, H.; JENSEN, T.; JOHNSON, A. et al. Fluid Therapy Guidelines for Dogs and Cats. *J Am. Anim. Hosp. Assoc.*v. 49, n. 3, p. 149-159, 2013.

DELLINGER, R.P., LEVY, M.M., RHODES A. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. v.41, n.2, p. 183-194, 2013.

DURAIRAJ, L.; SCHMIDT, G. A. Fluid Therapy in Resuscitated Sepsis: Less Is More. *Chest*.v. 133, n. 1, p. 252-263, 2008.

ENGEN, R. L. Dinâmica do sistema cardiovascular. In: Dukes, fisiologia dos animais domésticos/William O. Reece. 12 ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, 2006.

- FELIPPE, J. Jr.; TIMONER, J.; VELASCO, I. T. et al. Treatment of refractory hypovolaemic shock by 7.5% sodium chloride injections. *Lancet*. v. 8201, n. 2, p. 1002-1004, 1980.
- FERREIRA, R. R.; BARBOSA, P. R.; GODINHO, E. et al. Alterações hemato-bioquímicas em cães jovens com gastroenterite viral: relato de 18 casos. *MEDVEP*. v. 7, n. 2, p. 159- 163, 2004.
- FRIEDMAN, G.; SORIANO, F. G.; RIOS, E. C. S. Reposição de volume na sepse com solução salina hipertônica. *Rev Bras Ter Intensiva*. v. 20, n. 3, p. 267-277, 2008.
- GALLEY, H.F. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *Brit. J. Anaesthe*. v.107, n. 1, p. 57-64, 2011.
- GARCIA-NAVARRO, C. E. K. 2005. Manual de Hematologia Veterinária. 2. ed. São Paulo: Varela, p.41-45.
- GIBOT, S. On the origins of lactate during sepsis. *Crit. Care*. v. 16, n. 5, p. 151-152, 2012.
- GODDARD, A.; LEISEWITZ, A. L. Canine Parvovirus. *Vet. Clin. Small Anim*. v. 40, p. 1041-1053, 2010.
- GOMES, H.; KELLUM, J. A. Lactate in Sepsis. *JAMA*. v.313, n.8, p.858 -858, 2015.
- 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.
- HANNEMANN, L.; KONRAD, R.; KORELL, R. et al. Hypertonic Saline in Stabilized Hyperdynamic Sepsis. *Shock*. v.5, n. 2, p. 130-134, 1996.
- HAUPTMAN, J.C.; WALSHAW, R.; OLIVIER, N.B. Evaluation of the sensitivity of and specificity of diagnostic criteria for sepsis in dogs. *Vet Surg*, v. 26, p. 393-397, 1997.
- JAIN, N. C. Essentials of veterinary hematology. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993.
- JAMES, J. H.; FANG, C.; SCHRANTZ, S. J. et al. Linkage of Aerobic Glycolysis to Sodium-Potassium Transport in Rat Skeletal Muscle Implications for Increased Muscle Lactate Production in Sepsis. *J. Clin. Invest*. v. 98, n. 10, p. 2388-2397, 1996.
- JANEWAY C. A. O reconhecimento do Antígeno. In: Imunologia: o sistema imune na saúde e na doença. Janeway C. A. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- JUNGER, W. G.; LIU, F. C.; LOOMIS, W. H. et al. Hypertonic saline enhances cellular immune function. *Circ Shock*. v. 42, p.190-196, 1994.
- KANEKO, J. J. 1989. Clinical Biochemistry of Domestic Animals. 4 ed. San Diego: Academic Press.

- 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.
- KOGIKA, M. M.; PEREIRA, D. A.; ELIAS, F. et al. Determinação sérica de haptoglobina, ceruloplasmina e glicoproteína ácida em cães com gastroenterite hemorrágica. *Ciênc. Rural*. v.33, n.3, p.513-517, 2003.
- LISBOA, T.; NAGEL, F. Terapia antimicrobiana na sepse. In.: AZEVEDO, L.C.P.; MACHADO, F.R. (Ed.). *Sepse*. São Paulo, Atheneu, p. 13-20, 2014.
- LOPES, R.D.; SILVA, A.M.B.; BONILLHA, A.M.M. Sepse grave e choque séptico: aspectos clínicos. In.: GUIMARÃES, H.P.; LOPES, R.D.; LOPES, A.C. *Tratado de medicina de urgência, emergência, pronto-socorro e UTI*. São Paulo, Atheneu, 2010, p. 1227-1238.
- MAZZONI, M. C.; BORGSTROM, P.; ARFORS, K. E. et al. Dynamic fluid redistribution in hyperosmotic resuscitation of hypovolemic hemorrhage. *Am J Physiol* . v. 255, p. 629-637, 1988.
- MENDES, R. S.; SOUZA, A. P.; SILVA, R. M. N. et al. Perfil hematológico e bioquímico de cães com gastroenterite hemorrágica por parvovírus diagnosticados pelo método de imunocromatografia. *Acta Veterinaria Brasilica*, v.5, n.3, p.278-283, 2011.
- MEREGALLI, A.; OLIVEIRA, R. P.; FRIEDMAN, G. Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients. *Crit. Care*. v. 8, n. 2, p. 60-65, 2004.
- MESSICK, J. Sangue e medula óssea. In: *Histologia veterinária de Dellmann/ Jo Ann Eurell & Brian L. Frappier*. 6. Ed. Barueri, SP: Manole, 2012.
- NANDI, J.; KUMAR, M. Canine Parvovirus: Current Perspective. *Indian J. Virol*. v. 21, n. 1, p. 31-44, 2010.
- NGUYEN, H. B.; RIVERS, E. P.; ABRAHAAMIAN, F. M. et al. Severe Sepsis and Septic Shock: Review. *Emerg. Med. J*. v. 48, n. 1, p. 54-54, 2006.
- OLIVEIRA, R. P. *Ressuscitação Hipertônica com salina/dextran em Pacientes Sépticos Graves Estáveis: um Estudo Randomizado*. 2001. 84f. Dissertação (Mestrado Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
- OLIVEIRA, R. P.; VELASCO, I.; SORIANO, F. G. et al. Clinical review: Hypertonic saline resuscitation in sepsis. *Crit. Care Med*. V. 6, n. 5, p. 418-423, 2002.
- PARK, M.; CALABRICH, A.; MACIEL, A. T. et al. Caracterização físico-química da acidose metabólica induzida pela expansão volêmica inicial com solução salina a 0,9% em pacientes com sepse grave e choque séptico. *Rev Bras Ter Intensiva*. v. 23, n. 2, p. 176-182, 2011.
- RABELO, R.C. Sepse, sepse grave e choque séptico. In.: RABELO, R. *Emergências de pequenos animais – Condutas clínicas e cirúrgicas no paciente grave*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013, p. 323-340.

- RAHAL, L.; GARRIDO, A. G.; RUI, J. C. et al. Fluid Replacement With Hypertonic or Isotonic Solutions Guided by Mixed Venous Oxygen Saturation in Experimental Hypodynamic Sepsis. *J. Trauma*. V. 67, p. 1205-1212, 2009.
- RAMOS, F.J.S., AZEVEDO, L.C.P. Suporte hemodinâmico no choque sépticos. In.: AZEVEDO, L.C.P., MACHADO, F.R. (Ed.). *Sepse*. São Paulo: Editora Atheneu, 2014, p.13-20.
- RAU, S.; KOHN, B.; RICHTER, C. et al. Plasma interleukin-6 response is predictive for severity and mortality in canine systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Vet. Clin. Path.* v. 36, n. 3, p. 253-260, 2007.
- RIBEIRO L. & PROIETTI F. Fibromyalgia and infectious stress: possible associations between fibromyalgia syndrome and chronic viral infections. *Rev Bras Reumat.* v. 45, p. 20-29, 2005.
- RIVERS, E., NGUYEN, B., HAVSTAD, S. et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New Engl J Med*, v. 345, n.19, p.1368-1377, 2001.
- SALOMÃO, R.; PETRONILHO, F.; RITTER, C. Fisiopatologia da Sepse. In.: AZEVEDO, L.C.P.; MACHADO, F.R. *Sepse*. São Paulo, Atheneu, 2014, p. 13-20.
- SERIO, A. B., CONSORTI, L. Posição Prona: por que e quando utilizá-la. In: SEPSE para enfermeiros: as horas de ouro: identificando e cuidando do paciente séptico/ Renata Andréa Pietro Pereira Viana. 2.ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2013.
- SILVERSTEIN, D. Tornadoes, sepsis, and goal-directed therapy in dogs. *J Vet Emerg Crit Care.* v. 22, n. 4, p. 395-397, 2012.
- SILVERSTEIN, D.; SANTORO-BEER, K. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS). In.: RABELO, R. *Emergências de pequenos animais – Condutas clínicas e cirúrgicas no paciente grave*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. p. 316-322.
- STARLINGER, M.; SCHIESSEL, R. Bicarbonate (HCO₃) delivery to the gastroduodenal mucosa by the blood: its importance for mucosal integrity. *Gut.* v. 29, p. 647-654, 1988.
- STEVENSON, C.K.; KIDNEY, B.A.; DUKE, T. et al. Serial blood lactate concentrations in systemically ill dogs. *Vet. Clin. Path.* v. 36, n. 6, p. 234-239, 2007.
- THEOBALDO, M.C. 2012. *Efeitos da Solução Salina Hipertônica na Resposta Inflamatória na Sepse*. 2001. 94f. Tese. (Doutorado em Ciências Médicas) – Pós-graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo.
- THIJS, L.G.; HACK, C.E. Time course of cytokine levels in sepsis. *Intensive Care Med.* v. 21, p. 258 –263,1995.
- TIZARD, I, R. Innate Immunity: Macrophages and Recovery from Inflammation. In: *Veterinary Immunology/ Ian R. Tizard*, 9 ed. Missouri:Elsevier, 2013.
- UNTERER, S.; BUSCH, K.; LEIPIG, W. et al. Endoscopically Visualized Lesions, Histologic Findings, and Bacterial Invasion in the Gastrointestinal Mucosa of Dogs with Acute Hemorrhagic Diarrhea Syndrome. *J Vet Intern Med.* v. 28, p. 52-58, 2014.

UNTERER, S.; STROHMEYER, K.; KRUSE, B. D. et al. Treatment of Aseptic Dogs with Hemorrhagic Gastroenteritis with Amoxicillin /Clavulanic Acid: A Prospective Blinded Study. *J Vet Intern Med.* v. 25, p. 973-979, 2011.

VELASCO, I. T.; PONTIERI, V.; ROCHA E SILVA, Jr., et al. Hyperosmotic NaCl and severe Hemorrhagic shock. *Am. J. Physiol.* v. 239, n. 5, p. 664-673, 1980.

VONDESSAUER, B.; BONGAIN, J.; MOLINA, V. Oxidative stress as a novel target in pediatric sepsis management. *Journal Critical Care.* v.26, p. 103.e1 – 103.e7. 2011.

WANG, W.; OKAMOTO, K.; JACOBS, D. O. Complement activation alters myocellular sodium homeostasis during polymicrobial sepsis. *Crit. Care Med.* v. 30, n. 3, p. 684-691, 2002.