

FERNANDA DOS SANTOS ALVES

**PARÂMETROS CLÍNICOS, HEMATOLÓGICOS E BIOQUÍMICOS DE CÃES
NATURALMENTE INFECTADOS PELO PARVOVÍRUS (PVC-2) TRATADOS
COM SOLUÇÃO SALINA HIPERTÔNICA 7,5%**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Ciência Animal da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito final para obtenção do título de Doutora em Ciência Animal.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Ricardo de Oliveira Paes
Co-orientadora: Profa. Dra. Suzane Lilian Beier

Belo Horizonte
Escola de Veterinária
2018

A474p Alves, Fernanda dos Santos, 1985-
Parâmetros clínicos, hematológicos e bioquímicos de cães naturalmente infectados pelo parvovírus (PVC-2) tratados com solução salina hipertônica 7,5% / Fernanda dos Santos Alves. – 2018.
105 p. : il.

Orientador: Paulo Ricardo de Oliveira Paes

Co-orientadora: Suzane Lilian Beier

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Veterinária
Inclui bibliografia

1. Cão – Doenças – Tratamento – Teses. 2. Parvovirose – Teses. 3. Parvovírus – Teses. 4. Sangue – Exame – Teses. I. Paes, Paulo Ricardo de Oliveira. II. Beier, Suzane Lilian. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Veterinária. IV. Título.

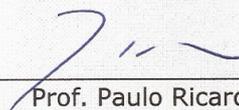
CDD – 636.708 96

FOLHA DE APROVAÇÃO

FERNANDA DOS SANTOS ALVES

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

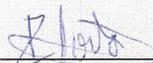
Aprovada em 29 de Janeiro de 2018, pela banca constituída pelos membros:



Prof. Paulo Ricardo de Oliveira Paes
Presidente - Orientador



Profª. Regina Kiomi Takahira
Universidade Estadual Paulista - UNESP



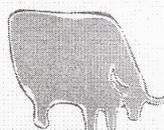
Prof. Rodrigo dos Santos Horta
Universidade Vila Velha - UVV



Profª. Fábola de Oliveira Paes Leme
Escola de Veterinária - UFMG



Profª. Patrícia Maria Coletto Freitas
Escola de Veterinária - UFMG



“These dreams are tied to a horse that will never tire (...)”

*“Falar sem aspas, amar sem interrogação,
sonhar com reticências, viver sem ponto final.”
(Charles Chaplin)*

AGRADECIMENTOS

Sempre pensei que os agradecimentos eram a parte mais fácil de escrever em uma tese. E agora vejo que me enganei!

À minha mãe, Ana Maria, e à minha irmã, Daniela, por estarem sempre ao meu lado durante todos os anos de doutorado. Por me sustentarem de pé sempre que vacilei, por me apoiarem em momentos difíceis. Foram anos difíceis, de provações para todas nós. Caímos e levantamos diversas vezes... Descobrimos a força que temos! Mãe, você é um anjo na minha vida! Não sei o que seria de mim sem você... É meu exemplo de força, de integridade, de coragem, de carinho e inteligência. É uma inspiração para mim!! Duds, você também é um anjo na minha vida. É uma irmã única! Uma que ninguém mais no mundo deve ter. É meu exemplo também! Força, perseverança, alegria, companheirismo, coragem, inteligência e criatividade! Vocês duas são pessoas por quem eu certamente faria de tudo.

Ao meu irmão Rodrigo que, mesmo distante com sua vida familiar, sempre me apoiou.

Aos meus avós maternos! Copolina, sei que sempre esteve perto de mim, sei que está orgulhosa do que consegui alcançar. Sinto sua falta todos os dias e você sempre foi uma inspiração e um modelo para mim. Todas as vezes em que me sentia mal, prestes a desistir, eu olhava para minha mão esquerda e via sua aliança. Pronto, era suficiente para me dar forças outra vez. Bodolino, obrigada por sempre estar perto, por sempre perguntar as mesmas coisinhas todo fim de semana, preocupado comigo. Sei que também tem orgulho de mim. Tenho muito orgulho e alegria de ter você como avô.

Aos meus “filhotes”! Aí são muitos nomes: Tate, Yan, Ianzinho, Hoshi (Anteninha!), Bernardo (Bêka), Maria, Yoshi, Theodore (Tôco), Beau (Mafalda), Malequinho (sem comentários), Hamtaro e Toda Preta. Muito obrigada por todos os anos de convivência! Peço desculpas ao Yan, Ianzinho e ao Yoshi pelas falhas.

Às minhas queridas amigas, ex-residentes! Gabi, Nath, Grazi, Manu, Paulinha e Tay, vocês tornaram o doutorado mais “suportável” nos dias difíceis. Eu percebi que é possível, sim, ter amigas do tipo “pau pra toda obra”. Estiveram ao meu lado em tantos momentos... Nos bons, nos ruins, nos difíceis, nas piores da depressão... Eu sempre pude contar com todas. Muito obrigada!

Lari, minha amiga e colega de sofrimento! Muito obrigada por tudo! Por todas as risadas das nossas conversas por áudio, por sempre estar pronta a me apoiar quando eu queria jogar a tese pela janela, quando chorei, quando sorri. O mestrado e o doutorado me proporcionaram sua amizade e isso é uma das grandes alegrias de todos esses 6 anos.

Bee!! Breno, muito obrigada por tudo. Por ter permanecido ao meu lado durante seu mestrado, pela ajuda no experimento e por tudo o que aprendi com você. Serei sempre grata!! Obrigada pelas risadas, pelos desabafos, por tudo. Ah, e obrigada por colocar Gabriela na minha vida. Foi uma grande alegria! Gabi, muito obrigada por estar sempre disposta a me ajudar, obrigada também pelo ombro e pela companhia na busca pela ‘liberdade’. Nunca vou me esquecer do carinho e cuidado que teve com a Hoshi!

Professora Patrícia, um grande exemplo de humildade, conhecimento, sabedoria, calma e serenidade... Obrigada por todos os ensinamentos e conselhos, por todos os momentos divertidos no GEMIV e nas práticas. Graças a você eu tive muitas oportunidades de crescer, pessoal e profissionalmente, e de perceber o quanto gosto de ensinar. Muito obrigada por ter idealizado e

concretizado o setor de emergências e terapia intensiva. Eu nunca teria tantas chances, tanto aprendizado, tanta experiência se o setor não existisse.

Professora Suzane, ainda me lembro dos primeiros ensinamentos! Muito obrigada pela oportunidade no setor de emergência e UTI, pela confiança no período em que fui “semi-coordenadora”. Sem seu voto de confiança eu acredito que não teria chegado tão longe. Obrigada pelo exemplo profissional!

Ao meu orientados, professor Paulo, meu muito obrigada! Sem sua orientação e sua confiança esse doutorado não teria sido possível. Devo tudo, absolutamente tudo o que aprendi e vivi nesses 4 anos, a você. Sem a oportunidade oferecida, nada disso teria acontecido. Obrigada também pela paciência na correção dos artigos, da tese, obrigada por tudo!

A todos os animais – cães, gatos, aves, exóticos – que foram meus pacientes na UTI. Aprendi muito com todos! Aprendi com os fracassos, com as vitórias. Obrigada por me permitirem crescer tanto.

Eu não podia deixar de citar o Mendeley e o Sci-hub! A jornada teria sido caótica sem esses dois recursos.

Por fim, agradeço a Deus por tudo. Pela minha vida, pela minha família, pelas oportunidades, pelas pessoas e animais que cruzaram minha vida. Espero ter sido digna de todos os privilégios e oportunidades que sempre tive na vida. Obrigada pelo dom de cuidar de seres tão especiais quanto os animais!

SUMÁRIO

RESUMO	12
ABSTRACT	13
1. INTRODUÇÃO GERAL	14
2. OBJETIVOS	16
3. CAPÍTULO I	
Revisão de Literatura	17
1. Parvovirose	17
1.1 Etiologia	17
1.2 Epidemiologia	17
1.3 Patogênese	17
1.4 Manifestações clínicas	18
1.5 Diagnóstico	20
1.6 Achados patológicos	20
1.7 Tratamento e prevenção	22
2. Sepse	24
2.1 Conceitos	24
2.2 Fisiopatologia	25
2.3 Alterações laboratoriais	28
2.4 Tratamento e prognóstico	32
3. Salina Hipertônica	33
4. CAPÍTULO II	
Associação da ocorrência de óbito com parâmetros clínicos e hematológicos de cães naturalmente infectados com o parvovírus PVC-2: Estudo retrospectivo de 101 casos	36
5. CAPÍTULO III	
Avaliação de parâmetros hematológicos e bioquímicos com a aplicação sequencial de salina hipertônica em cães sépticos com parvovirose	47
6. CAPÍTULO IV	
Clinical, hematological, biochemical and gasometric prognostic factors in dogs with parvoviruses and sepsis	61
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	70
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71
9. ANEXOS	77

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO II

Tabela 1	Medianas e valores mínimos e máximos de variáveis do exame físico realizado no dia de admissão no hospital veterinário de 103 cães naturalmente infectados pelo parvovírus PVC-2 distribuídos em grupos de sobreviventes (n=75) e de ocorrência de óbitos (n=28)	39
Tabela 2	Médias, desvios-padrão (D.P.) e medianas do volume globular e de leucócitos totais e de plaquetas dos hemogramas de 101 cães naturalmente infectados pelo parvovírus PCV-2, realizados no dia de admissão no hospital veterinário, subdivididos em grupos de animais sobreviventes (n=73) e de animais que foram a óbito (n=28)	40
Tabela 3	Número de animais, porcentagem de óbitos e valores de média e, desvios-padrão (d.p.) ou mediana do volume globular e das contagens de leucócitos totais e de plaquetas de 101 cães naturalmente infectados pelo parvovírus PVC-2, de acordo com o intervalo da leucometria do hemograma realizado no dia da admissão no hospital veterinário.	39
Tabela 4	Médias, medianas e desvio padrão de neutrófilos segmentados e de linfócitos, decães naturalmente infectados pelo parvovírus PVC-2, de acordo com o intervalo da leucometria do hemograma realizado no dia da admissão no hospital veterinário	42
Tabela 5	Médias e desvios-padrão do volume globular e plaquetas, e medianas de leucócitos de cães naturalmente infectados com o parvovírus PVC-2, obtidas no dia de admissão no hospital veterinário (M1), no segundo ou terceiro dia de internamento (M2-3) e no quarto ou quinto dia de internamento (M4-5), distribuídos de acordo com o intervalo da leucometria dos hemogramas realizados no dia da admissão no hospital veterinário (M1).	43
Tabela 6	Distribuição em porcentagem de 101 casos de parvovirose canina de acordo com a quantidade de parâmetros físicos e hematológicos alterados (pressão arterial sistólica <90mmHg; frequência cardíaca >150bpm e contagem de leucócitos totais <1.000 céls/ μ L), nos grupos de animais sobreviventes e que foram a óbito.	45

CAPÍTULO III

Tabela 1	Médias e desvios padrão de variáveis do hemograma de cães diagnosticados com parvovirose e submetidos a tratamento padrão associado ou não à aplicação sequencial de solução salina hipertônica (G1: tratamento padrão*; G2: tratamento padrão e aplicação de duas doses de SH em dois dias; G3: tratamento padrão e aplicação de três doses de SH em dois dias)	51
Tabela 2	Médias e desvios padrão das concentrações de proteínas totais, albumina, globulinas, ureia e creatinina de cães diagnosticados com parvovirose e submetidos a tratamento padrão associado ou não à aplicação sequencial de solução salina hipertônica (G1: tratamento padrão*; G2: tratamento	54

padrão e aplicação de 2 doses de SH em 2 dias; G3: tratamento padrão e aplicação de 3 doses de SH em 2 dias).

Tabela 3	Médias e desvios padrão de alanino aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (FA) e gama glutamiltransferase (GGT) de cães diagnosticados com parvovirose e submetidos a tratamento padrão associado ou não à aplicação sequencial de solução salina hipertônica (G1: tratamento padrão*; G2: tratamento padrão e aplicação de 2 doses de SH em 2 dias; G3: tratamento padrão e aplicação de 3 doses de SH em 2 dias).	56
----------	---	----

CAPÍTULO IV

Tabela 1	Cox univariate regressions for occurrence of death of 24 dogs with parvoviral enteritis and sepsis)	65
----------	---	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Crítérios diagnósticos para Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica no cão .	25
----------	--	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Sinais clínicos e diagnóstico de Parvovirose em um filhote. A: Termômetro evidenciando fezes sanguinolentas e temperatura retal de 40,0°C; B: imunoenensaio cromatográfico positivo para antígeno de Parvovirose. C: Diarreia hemorrágica em paciente internado para tratamento. Fonte: Hospital Veterinário da UFMG	19
----------	--	----

Figura 2	Achados macroscópicos de cães com enterite hemorrágica. A: Canino jovem, intestino delgado. Enterite hemorrágica. Alças intestinais com serosa intensamente hiperêmica e hemorrágica. Principal causa em cães jovens é a infecção pelo parvovírus canino. B: Cão jovem, intestino delgado. Enterite necrotizante aguda. Mucosa intestinal com coloração amarelada devido à necrose e deposição de fibrina, dando um aspecto de “espiga de milho” à superfície da mucosa. Essa lesão é sugestiva de infecção pelo parvovírus canino tipo 2. C: Cão jovem, intestino delgado. Enterite aguda. Hiperemia difusa e acentuada na serosa do intestino delgado em um caso de parvovirose. D: Cão jovem, intestino delgado. Enterite hemorrágica. Alças intestinais com parede discretamente espessa, mucosa intensamente hiperêmica e conteúdo sanguinolento. Principal causa em cães jovens é a infecção pelo parvovírus canino. Fonte: (SANTOS et al., 2017)	21
----------	---	----

Figura 3	Ilustração dos principais órgãos acometidos em consequência à fisiopatologia da sepse.	25
----------	--	----

Figura 4	Fisiopatologia da sepse. PAMPs (<i>Pathogen-associated molecular patterns</i>); DAMPs (<i>Damage-associated molecular patterns</i>); C5a (peptídeo complemento 5a); CIVD (coagulação intravascular disseminada); SDMO (síndrome da disfunção de múltiplos órgãos).	26
----------	--	----

Figura 5	Principais efeitos observados com a utilização de Salina Hipertônica em modelos experimentais de sepse. SH (salina hipertônica).	34
----------	--	----

RESUMO

A parvovirose canina é uma das principais causas de enterite hemorrágica em cães, podendo resultar em altas taxas de mortalidade caso o tratamento não seja realizado com rapidez e agressividade. Devido às suas características fisiopatológicas, a parvovirose pode resultar em translocação bacteriana e sepse de origem entérica. Objetivou-se com este estudo verificar as características clínicas de cães infectados pelo parvovírus (PVC-2), correlacionando-as com a ocorrência de óbito e com a utilização de salina hipertônica 7,5%. Para tal, o presente estudo foi realizado em duas etapas, sendo a primeira constituída por um estudo retrospectivo de 101 casos de parvovirose atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Minas Gerais no período de 2014 a 2017. Esta etapa gerou três capítulos de resultados da presente tese. No primeiro, conclui-se que o prognóstico da parvovirose canina sofre alterações com a sequência de dias de internamento, deixando de ser reservado a desfavorável após o quarto dia, para se tornar reservado a favorável nos demais dias de internamento. Adicionalmente, a associação destes dados com os resultados dos parâmetros físicos frequências cardíaca e respiratória e pressão arterial sistólica, torna a avaliação prognóstica mais acurada. No segundo capítulo, conclui-se que há uma intensa correlação da contagem de leucócitos do hemograma realizado no dia de admissão no hospital veterinário com a mortalidade, com a mortalidade sendo maior nos animais intensamente leucopênicos. Há uma tendência a aumento na porcentagem e na concentração de neutrófilos tóxicos durante os cinco primeiros dias de internamento, provavelmente associado a infecções bacterianas secundárias. No hemograma de admissão no hospital veterinário, os animais tendem a apresentar anemia mascarada por desidratação que, após a instituição da fluidoterapia, resulta em anemia discreta a moderada. No plaquetograma de animais intensamente leucopênicos há uma tendência à queda na contagem de plaquetas nos dois primeiros dias de internamento, resultando em trombocitopenia discreta. No terceiro capítulo foi realizado um estudo estatístico de correlação do óbito com os parâmetros físicos, hematológicos, bioquímicos e hemogasométricos. A segunda etapa da presente tese foi constituída por um experimento clínico, no qual 24 cães positivos para parvovirose canina foram aleatoriamente distribuídos em três grupos, com os animais do G1 recebendo o tratamento padrão para a doença, o G2 recebendo, além do tratamento padrão, duas aplicações de salina hipertônica 7,5% e o G3 uma aplicação a mais de salina hipertônica. Esta etapa gerou dois capítulos de resultados da presente tese, que correlacionaram os diferentes tratamentos com o perfil hematológico e de bioquímica sérica. Como resultado, não foram observadas alterações hematológicas ou de bioquímica sérica consistentemente correlacionáveis à utilização da SH.

Palavras-chave: parvovirose canina, hemograma, leucograma, mortalidade, salina hipertônica 7,5%

ABSTRACT

Canine parvovirus is one of the main causes of hemorrhagic enteritis in dogs and can result in high mortality rates if treatment is not performed quickly and aggressively. In addition, due to its pathophysiological characteristics, parvovirus can result in bacterial translocation and sepsis of enteral origin. The objective of this study was to verify the clinical characteristics of dogs infected with parvovirus (PVC-2), correlating them with the occurrence of death and with the use of hypertonic saline 7.5%. For this, the present study was carried out in two stages, the first one consisted of a retrospective study of 101 cases of parvovirus treated at the Veterinary Hospital of the Universidade Federal de Minas Gerais from 2014 to 2017. This stage generated three results thesis. In the first one, it is concluded that the prognosis of canine parvovirus is altered with the sequence of days of hospitalization, being no longer reserved for the unfavorable after the fourth day, in order to become reserved in favor of the other days of hospitalization. Additionally, the association of these data with the results of the physical parameters heart rate and respiratory and systolic blood pressure, makes the prognostic evaluation more accurate. In the second chapter, it is concluded that there is an intense correlation of the leukocyte count of the hemogram performed on the day of admission to the veterinary hospital with the mortality, with the mortality being higher in intensely leucopenic animals. There is a tendency to increase the percentage and concentration of toxic neutrophils during the first five days of hospitalization, probably associated with secondary bacterial infections. In the hemogram of admission at the veterinary hospital, the animals tend to present anemia masked by dehydration, which, after the establishment of fluid therapy, results in mild to moderate anemia. In the platelet of intensely leucopenic animals there is a tendency to fall in the platelet count in the first two days of hospitalization, resulting in discrete thrombocytopenia. In the third chapter, a statistical study was performed on the correlation of death with the physical, hematological, biochemical and hemogasometric parameters. The second stage of the present thesis consisted of a clinical experiment in which 24 dogs positive for canine parvovirosis were randomly distributed in three groups, with G1 animals receiving the standard treatment for the disease, G2 receiving, in addition to the standard treatment, two applications of hypertonic saline 7.5% and G3 one more application of hypertonic saline (HS). This step generated two chapters of results of the present thesis, which correlated the different treatments with the hematological profile and serum biochemistry. As a result, no hematological or serum biochemical changes were consistently correlated with HS use.

Keywords: canine parvovirus, erythrogram, leukogram, mortality, 7.5% hypertonic saline.

INTRODUÇÃO

Parvovírus pertencem à família Parvoviridae e são pequenos, não envelopados, de DNA de fita única, causando doença em diversas espécies de mamíferos. A parvovirose canina é causada pelo subtipo Parvovirus Canino tipo 2 e a apresentação clássica da doença inclui enterite de início agudo, febre e leucopenia (PRITTIE, 2004), além de outros sinais inespecíficos como letargia, anorexia, vômito e dor abdominal (HOSKINS, 1997; GODDARD; LEISEWITZ, 2010). Choque hipovolêmico secundário à desidratação pode ocorrer rapidamente (HOSKINS, 1997). O diagnóstico definitivo requer a demonstração do vírus nas fezes, soro ou tecidos do animal acometido. Para a infecção aguda, a sorologia (anticorpos IgM) pode auxiliar no diagnóstico, além de ELISA com amostra fecal (GODDARD; LEISEWITZ, 2010). Na ausência de tratamento rápido e agressivo, a taxa de mortalidade pode ser bastante elevada. A base do tratamento envolve fluidoterapia com cristaloides, correção da hipoglicemia e de distúrbios eletrolíticos, antimicrobianos, anti-eméticos, analgésicos, suporte nutricional enteral e anti-helmínticos (GODDARD; LEISEWITZ, 2010).

Atualmente, apesar dos avanços científicos, a sepse permanece sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade mundiais (DEUTSCHMAN; TRACEY, 2014). O novo consenso *Sepsis 3.0* define sepse como uma “disfunção orgânica ameaçadora à vida, causada por resposta desregulada do organismo a uma infecção”. Através da divulgação da nova definição, o conceito de urgência para diagnóstico da síndrome fica evidente, assim como a resposta não homeostática do organismo a uma infecção e sua potencial letalidade. Mesmo uma discreta disfunção orgânica é capaz de aumentar a mortalidade intrahospitalar em 10% (SINGER et al., 2016). Em Medicina Veterinária, sepse também é considerada uma causa comum de morbidade e mortalidade. A elevada mortalidade parece depender de múltiplos fatores como a presença de comorbidades, idade, tipo de bactéria, localização da infecção, resposta sistêmica e o desenvolvimento de disfunções orgânicas diversas (OTTO, 2007a).

O manejo adequado da sepse requer reconhecimento precoce e terapia rápida, baseada em metas (RUSSELL, 2006). Para isso, foi elaborado um consenso mundial denominado “Campanha Sobrevivendo à Sepse” (do inglês *Surviving Sepsis Campaign*) que visa fornecer orientações sobre as condutas clínicas. As orientações são divididas em dois “pacotes”: pacote de 3 horas e pacote de 6 horas, cada um com um objetivo principal. O “pacote de 3 horas” visa realizar a ressuscitação cardiorrespiratória do paciente e mitigar possibilidades de infecções descontroladas. Já o “pacote de 6 horas” visa monitorar e auxiliar as diversas funções orgânicas, reduzir complicações e desescalonar o antibiótico tão logo quanto possível (ANGUS; POLL, 2013). Entretanto, nos últimos 30 anos não ocorreram avanços no tratamento a partir das novas descobertas sobre a fisiopatologia da síndrome. A partir dessa observação, diversos pesquisadores têm questionado a estratégia atual de desenvolvimento de novas drogas. Estudos pré-clínicos são frequentemente realizados em roedores jovens e saudáveis que são expostos a determinada bactéria ou toxina bacteriana, com ausência ou limitado tratamento de suporte. Porém, os pacientes com sepse naturalmente adquirida são em geral idosos ou com doenças concomitantes graves que afetarão a resposta do organismo e aumentarão as chances de disfunções orgânicas. A piora observada em animais utilizados em experimentos tipicamente é diferente da observada nos cenários clínicos, uma vez que os pacientes recebem o tratamento direcionado e de suporte. Por fim, as diferenças interespecíficas são significativas (SEOK et al., 2013). Para aumentar as informações referentes às novas terapias, novos designs de pesquisas clínicas devem ser desenvolvidos (ANGUS; POLL, 2013). Pesquisas clínicas com cães em sepse podem permitir que novas terapia sejam testadas, permitindo o avanço no tratamento de cães, humanos e outras espécies. Além disso, populações animais com doenças espontâneas e condições heterogêneas podem prover ferramentas de triagem importantes para determinar quais terapias devem ser utilizadas em estudos clínicos humanos (OTTO, 2007b). A utilização de cães em sepse secundária

à infecção pelo Parvovírus oferece diversas vantagens, por exemplo, a população relativamente homogênea, curso de doença previsível e diagnóstico precoce simples. Entretanto, a população predominantemente jovem, sem comorbidades e a baixa mortalidade com o tratamento agressivo e rápido tornam-se desvantagens (OTTO, 2007b).

Recentemente foi descoberto que a solução salina hipertônica possui potencial para uso em pacientes com sepse, atuando na hipoperfusão tecidual, consumo reduzido de oxigênio, disfunção endotelial e outros aspectos da fisiopatologia da síndrome (FRIEDMAN et al., 2008). Além dos benefícios hemodinâmicos já reconhecidos, a solução hipertônica foi capaz de promover, de maneira sustentada, redução da extração sistêmica e mesentérica de oxigênio (GARRIDO et al., 2006). Aparentemente a solução salina hipertônica é capaz de modular a expressão de diversos genes implicados na interação neutrófilo-endotélio e no vazamento capilar, modulando a resposta imune. No entanto, os efeitos imunomodulatórios devem ser interpretados com cuidado pois diversas tentativas de interferir em anormalidades do sistema imune e de coagulação falharam e não alteraram o desfecho dos pacientes (HAREN, 2013). Em um estudo prospectivo com pacientes em sepse grave, a utilização da salina hipertônica reduziu a incidência de síndrome da disfunção de múltiplos órgãos e permitiu os melhores parâmetros hemodinâmicos entre os grupos (ZHU et al., 2011). Relatou-se também que a salina hipertônica exerce efeitos significativos nas funções endotelial e imune, o que pode ser relevante na fisiopatologia da sepse, além de não ter sido demonstrado efeitos adversos associados à sua administração. Portanto, o uso da salina hipertônica merece novos estudos clínicos para confirmar mais benefícios (HAREN, 2013).

OBJETIVOS

OBJETIVOS GERAIS

Avaliar as características clínicas, hematológicas, bioquímicas e hemogasométricas de cães sépticos diagnosticados com parvovirose.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Em cães internados no hospital veterinário infectados naturalmente com parvovírus (PVC-2):

Analisar as características do hemograma de admissão hospitalar;

Analisar as características de hemogramas subsequentes, durante tratamento intrahospitalar;

Avaliar os efeitos hematológicos e bioquímicos do uso sequencial de salina hipertônica 7,5%;

Avaliar a correlação de achados clínicos e laboratoriais ao óbito.

CAPÍTULO I

REVISÃO DE LITERATURA

1. PARVOVIROSE

1.1. Etiologia

Parvovírus canino (PVC) são vírus de fita única de DNA, pequenos e não envelopados, conhecidos por causarem doença em uma grande variedade de espécies de mamíferos, apesar da maioria ser espécie específica. Para sua replicação, a célula do hospedeiro é necessária e ocorre em células de divisão rápida, como as células das criptas intestinais, células precursoras da medula óssea e cardiomiócitos. A replicação viral resulta em morte celular (LAMM; REZABEK, 2008). São vírus resistentes, capazes de persistir por cinco a sete meses no ambiente (PRITTIE, 2004).

Pouco tempo depois do surgimento do PVC tipo 2 (PVC-2), o vírus evoluiu e resultou em duas variantes antigênicas, PVC-2a e PVC-2b que rapidamente substituíram o vírus original. Recentemente, no ano 2000, uma terceira variante antigênica surgiu, denominada PVC-2c. Em comparação às outras, essa é mais patogênica e possui maior espectro de hospedeiros, podendo inclusive infectar e causar doença em gatos (DECARO; BUONAVOGLIA, 2012). As variantes 2a e 2b permanecem sendo as mais comuns no mundo (GODDARD; LEISEWITZ, 2010), embora outros autores citem o PVC-2c como o isolado mais comum mundialmente devido à sua elevada capacidade de disseminação (DECARO et al., 2007). Além disso, a variante 2c é altamente virulenta, com elevada morbidade e morte rápida (GODDARD; LEISEWITZ, 2010). Em 1967, relatou-se a infecção viral em cães, com sinais gastrointestinais e respiratórios, tendo sido denominado “vírus minuto canino”. Apenas após a emergência do PVC-2 que esse vírus foi renomeado PVC1. Apesar do nome semelhante, o PVC-1 é antigênica e genomicamente distinto do PVC-2. Ao longo dos anos, diferente do PVC-2, a evolução do PVC-1 é relativamente estável e os animais infectados em sua maioria permanecem assintomáticos (LAMM; REZABEK, 2008).

1.2. Epidemiologia

Infecções naturais por PVC foram relatadas em diversas espécies de canídeos, como os cães domésticos (*Canis familiaris*), coiotes (*Canis latrans*), cachorros-do-mato (*Speothos venaticus*), lobos (*Canis lupus*), raposas-do-mato (*Cerdocyon thous*) e lobos-guará (*Chrysocyon brachyurus*) e infecções experimentais são possíveis em furões domésticos e gatos (GREENE; DECARO, 2012).

O PVC-2 é patógeno de ocorrência mundial e, desde os relatos iniciais, em 1978, é uma causa comum e importante de morbidade e mortalidade em cães jovens (GODDARD; LEISEWITZ, 2010). A maior parte das infecções ocorrem como resultado da exposição dos animais a fezes contaminadas, porém, fômites, humanos, insetos e roedores também podem carrear o vírus, servindo como vetores (GREENE; DECARO, 2012). Devido à vacinação ter se tornado mais comum, atualmente o vírus atinge quase exclusivamente filhotes com idades entre seis semanas a seis meses. Fatores predisponentes incluem a falta de imunidade protetiva, ambientes superpopulosos e sem condições sanitárias adequadas e endoparasitismo (PRITTIE, 2004).

Os anticorpos maternos – caso a fêmea os possua - possuem meia vida aproximada de 10 dias, protegendo os filhotes nas primeiras semanas. À medida que há declínio do título de anticorpos, os animais tornam-se susceptíveis. A imunidade induzida pela infecção é duradoura (POLLOCK; CARMICHAEL, 1982).

1.3. Patogênese

A transmissão viral ocorre pela rota fecal-oral ou a partir da exposição oronasal a fômites contaminados. Durante os primeiros dois dias, a replicação ocorre na orofaringe e no tecido linfóide local. A viremia ocorre entre o terceiro e o quinto dia pós-infecção e o vírus preferencialmente atinge células de rápida replicação (SMITH-CARR et al., 1997).

Notadamente, nos filhotes de cães com menos de duas semanas as células de tecidos linfóides, epitélio intestinal, medula óssea e coração são as mais afetadas. Em cães com mais de duas semanas de idade, os tecidos mais afetados pelo parvovírus são os supracitados, exceto as células cardíacas. A cripta intestinal é alcançada através da corrente sanguínea e a perda subsequente de vilosidades resulta em colapso no epitélio intestinal, atrofia de vilosidades e ruptura da lamina própria (SMITH-CARR et al., 1997). As células epiteliais intestinais em maturação no intestino delgado migram do epitélio germinativo da cripta em direção à extremidade da vilosidade. Ao atingi-la, as células adquirem capacidade absorptiva e auxiliam na assimilação de nutrientes. Devido à infecção do epitélio germinativo intestinal pelo PVC, causando destruição e colapso de vilosidade, a renovação celular normal (1 a 3 dias) é prejudicada. Em quatro a cinco dias após a exposição oral, ocorre a enterite hemorrágica característica (POLLOCK; COINE, 1993; HOSKINS, 1997; SMITH-CARR et al., 1997). Ressalta-se que filhotes em desmame são mais susceptíveis à infecção devido ao maior índice mitótico das células intestinais devido às mudanças da dieta e mudança da microbiota bacteriana (HOUSTON et al., 1996).

A infecção de tecidos linfóides resulta em linfocitólise, depleção celular e, posteriormente, a recuperação tecidual em animais sobreviventes. A replicação e a destruição celulares em tecidos linfóides ocorrem principalmente em áreas de células em divisão. Não se sabe se a perda de linfócitos deve-se inteiramente à lise de células infectadas e cogita-se que ao menos parte da depleção celular em diferentes tecidos seja secundária a efeitos indiretos como a ligação viral em tecidos intensamente infectados (PARRISH, 1995). Foram encontradas lesões no terceiro dia após infecção experimental de filhotes não vacinados, caracterizadas pela necrose linfóide em placas de Peyer do íleo, enquanto no quinto dia a necrose folicular já era generalizada, especialmente nas placas de Peyer, timo e tonsilas. As mudanças vistas na medula óssea nesse momento foram restritas aos elementos mielóides e de intensidade leve. No sétimo dia após a inoculação, o timo apresentava-se com baixa celularidade e edema discreto. Além disso, notou-se infiltrados histiocíticos em tecidos linfóides, incluindo os linfonodos mesentéricos. A medula óssea apresentava congestão e importante perda de células mielóides e eritroides, embora não tenha sido encontrada necrose celular (O'SULLIVAN et al., 1984). Aparentemente, devido ao longo tempo de circulação, os efeitos virais não são vistos em eritrócitos (PARRISH, 1995) entretanto segundo Boosinger et al (1982) , em dois cães naturalmente infectados pelo PVC a maturação dos eritrócitos era normal..

Através de métodos como isolamento viral e ensaio imunossorvente associado à enzima (ELISA; do inglês *Enzyme-linked immunosorbent assay*), o PVC-2 é extensamente eliminado pelas fezes por sete a 10 dias após a inoculação, porém, através de PCR, foram detectadas variantes do PVC-2 por várias semanas nas fezes após a inoculação (DECARO; CAMPOLO; et al., 2005; DECARO; DESARIO; et al., 2005). O desenvolvimento de títulos de anticorpos locais parece ser importante para o término da excreção fecal do vírus (GREENE; DECARO, 2012).

1.4. Manifestações clínicas

A infecção pelo PVC-2 está associada a três principais tecidos: trato gastrointestinal, medula óssea e miocárdio sendo esse último principalmente em cães com menos de duas semanas de idade. Entretanto, relata-se que o sistema nervoso e a pele também podem ser acometidos (GREENE; DECARO, 2012). A doença pode ser mais grave em filhotes com comprometimento da imunidade humoral, elevada carga parasitária, com infecções concomitantes, baixos títulos de anticorpos maternos ou até mesmo fatores ambientais estressantes (PRITTIE, 2004).

Atualmente a miocardite é raramente diagnosticada e pode ocorrer após infecção intrauterina ou em filhotes com menos de 8 semanas de idade cuja mãe não era vacinada

(PRITTIE, 2004). Toda a ninhada é acometida e, em geral, os animais morrem sem sinais aparentes ou sucumbem após desenvolvimento de dispneia e náusea. Além disso, os cães aparentemente normais com idade entre seis semanas a seis meses, podem desenvolver insuficiência cardíaca congestiva súbita devido à miocardite necrosante causada pelo vírus (GREENE; DECARO, 2012). Alguns autores, porém, sugerem que o PVC-2 é uma causa subestimada de miocardite, danos cardíacos e ou fibrose em cães jovens. Em um estudo retrospectivo, DNA foi extraído de tecidos cardíacos parafinados e fixados em formol de 40 casos de necrose, inflamação ou necrose miocárdica e de 41 casos controle, todos com menos de dois anos de idade. O DNA do PVC-2 foi detectado em 30% (12/40) dos animais com afecções miocárdicas e em 5% (2/41) dos casos controle. Devido a tais resultados, os autores sugerem que pode ocorrer uma janela de susceptibilidade cardíaca mais ampla que a previamente considerada. De acordo com os resultados desse estudo, concluiu-se que o PVC-2 permanece sendo uma causa importante de danos cardíacos em cães (FORD et al., 2017).

Os sinais clínicos iniciais são inespecíficos, incluindo anorexia, depressão e febre. Os vômitos e diarreia de intestino delgado iniciam-se em até 24 a 48 horas após os sinais iniciais. Podem ocorrer desidratação grave e choque hipovolêmico em decorrência da perda importante de fluidos pelo trato gastrointestinal, além da ocorrência de dor abdominal. Sinais associados à hipoperfusão, como estado mental alterado, tempo de preenchimento capilar (TPC) prolongado, taquicardia, pulsos fracos e filiformes, hipotensão, extremidades frias e hipotermia podem ser evidentes (PRITTIE, 2004). A manifestação mais comum em filhotes é a enterite aguda de aspecto inicialmente amarelo-acinzentadas e com estrias de sangue ou escurecidas por ele, além de poder se tornar hemorrágica progressivamente (Fig.1) (PRITTIE, 2004; GREENE; DECARO, 2012). O extenso dano à mucosa intestinal pode predispor os animais à translocação bacteriana e sepse por coliformes fecais, além da presença de endotoxinas no sangue (SCHOEMAN et al., 2013).



Figura 1. Sinais clínicos e diagnóstico de Parvovirose em um filhote. A: Termômetro evidenciando fezes sanguinolentas e temperatura retal de 40,0°C; B: imunoenensaio cromatográfico positivo para antígeno de Parvovirose. C: Diarreia hemorrágica em paciente internado para tratamento. Fonte: Hospital Veterinário da UFMG.

Apesar da possibilidade remota da infecção do sistema nervoso central por PVC, GREENE & DECARO (2012) relatam o desenvolvimento de sinais neurológicos secundários à hemorragia intracraniana em decorrência de coagulação intravascular disseminada, hipoglicemia grave, sepse ou distúrbio acidobásico.

Foi relatado eritema multiforme em um cão diagnosticado com parvovirose, apresentando ulcerações de coxins em pontos submetidos à pressão, mucosa oral e vaginal. Havia também

placas eritematosas no abdome e na região perivulvar, além de vesículas na cavidade oral. O PVC foi confirmado nas células acometidas através de imunohistoquímica (GREENE; DECARO, 2012). Uma ninhada de 12 filhotes de Setter Inglês com 2 semanas de vida desenvolveu sinais cutâneos consistentes com eritema multiforme. Após necropsia, microscopia e imunohistoquímica, verificou-se a presença do PVC-2 em tecido cutâneo e intestinal (WOLDEMESKEL et al., 2011).

Algumas alterações laboratoriais são comuns em pacientes com parvovirose, dentre elas, leucopenia, linfopenia e anemia. A anemia é mais observada nos estágios mais tardios em doentes graves e aceita-se que seja resultado da combinação de perda pelo trato intestinal e da hemodiluição causada pela fluidoterapia durante o tratamento. É pouco provável que seja decorrente de supressão da eritropoiese, uma vez que eritrócitos possuem meia vida mais longa que o período durante o qual o vírus suprime a medula óssea (POTGIETER et al., 1981). Por sua vez, à leucopenia, com especial atenção à linfopenia, atribui-se a destruição das células hematopoiéticas de diversas linhagens celulares na medula óssea e em outros órgãos linfoproliferativos, como timo, linfonodos e baço (OTTO et al., 1997; GODDARD et al., 2008). Em um estudo que avaliou fatores que afetavam o desenvolvimento, duração de hospitalização e desfecho, verificou-se que anemia ocorreu em 14%, leucopenia em 35% e linfopenia em 61% dos animais (IRIS KALLI et al., 2010). Aparentemente a trombocitopenia pode ser atribuída à ação direta do vírus ou por componentes imunes, ou por redução da produção plaquetária, ou pela combinação destes fatores (WILSON et al., 1982).

1.5. Diagnóstico

1.5.1. Detecção do antígeno

Um teste de ELISA fecal está disponível para uso hospitalar e diagnóstico rápido de cães com suspeita de infecção por PVC. Entretanto, a eliminação fecal do vírus costuma ser por período curto e intermitente, podendo não ser possível detectá-los no teste. Resultados negativos não excluem a infecção pelo PVC e podem ser causados pela ligação de anticorpos neutralizantes com o antígeno ou pela cessação da eliminação viral (PRITTIE, 2004; GREENE; DECARO, 2012).

Outros imunoenaios têm sido desenvolvidos para detectar o vírus nas fezes ou em tecidos, assim como culturas teciduais, desde que o exame seja feito no início da doença. Podem ser observadas inclusões celulares em tecidos como epitélio intestinal, linfonodos mesentéricos e outros tecidos linfoides (GREENE; DECARO, 2012).

Ensaio que utilizam a reação em cadeia de polimerase (PCR, do inglês *polymerase chain reaction*) para detecção viral nas fezes são mais sensíveis e mais específicos que os métodos convencionais. Pode-se ter uma estimativa da carga viral através de ensaios quantitativos como PCR em tempo real. Esse teste pode permanecer positivo por até 54 dias após a infecção, além de ser capaz de distinguir entre infecção decorrente de vacinação e infecção verdadeira (DECARO; DESARIO; et al., 2005; GREENE; DECARO, 2012).

1.5.2. Detecção do anticorpo

Devido à vacinação ter se tornado mais comum com o passar dos anos, a sorologia não é o melhor método para diagnóstico da infecção mas sua utilização para verificar o título de anticorpos em fêmeas e em filhotes é válida. O teste de inibição da hemaglutinação (IH) com elevados títulos em uma única amostra de um cão não vacinado e doente por pelo menos três dias é confirmativo de infecção. O uso de amostras pareadas também pode ser utilizado, comparando-se os títulos com 10 a 14 dias de intervalo. O uso de ELISA para diferenciar IgG de IgM também está disponível (GREENE; DECARO, 2012).

1.6. Achados patológicos

Os principais achados patológicos são encontrados no intestino delgado de cães acometidos. Inicialmente, o duodeno distal é a porção mais acometida, seguido pelo jejuno.

Macroscopicamente, a serosa dos segmentos acometidos pode estar espessada, congesta e grosseira. Já a mucosa geralmente apresenta aspecto liso e vítreo, devido à perda de vilosidades. Os conteúdos podem variar de aquosos a amarelo mucoso, sanguinolento ou hemorrágico (Fig.2) (LAMM; REZABEK, 2008; GREENE; DECARO, 2012). Há perda completa de vilosidades intestinais, deixando a lâmina própria quase inteiramente desprovida de células epiteliais. Inclusões intranucleares podem ser eventualmente encontradas nas raras células epiteliais remanescentes caso o exame seja feito precocemente no curso da doença. Caso o espécime para exame seja obtido na fase de recuperação da enterite, um padrão bizarro de hiperplasia pode ser encontrado (MONTGOMERY, 1981). Os cães podem apresentar colite leve, com o lúmen das criptas colônicas distendido por muco e contendo debris celulares e leucócitos. Em alguns cães, o fígado apresentava edema hepatocelular difuso e vacuolização citoplasmática (NELSON et al., 1979).

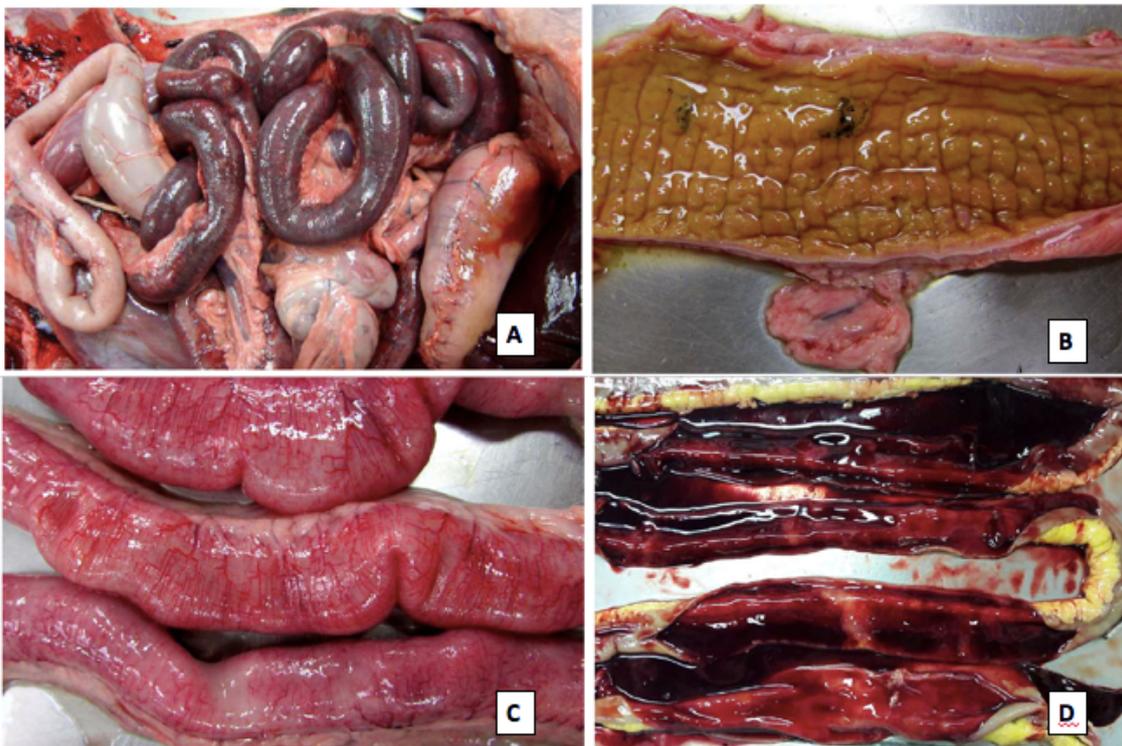


Figura 2. Achados macroscópicos de cães com enterite hemorrágica. A: Canino jovem, intestino delgado. Enterite hemorrágica. Alças intestinais com serosa intensamente hiperêmica e hemorrágica. Principal causa em cães jovens é a infecção pelo parvovírus canino. B: Cão jovem, intestino delgado. Enterite necrotizante aguda. Mucosa intestinal com coloração amarelada devido à necrose e deposição de fibrina, dando um aspecto de “espiga de milho” à superfície da mucosa. Essa lesão é sugestiva de infecção pelo parvovírus canino tipo 2. C: Cão jovem, intestino delgado. Enterite aguda. Hiperemia difusa e acentuada na serosa do intestino delgado em um caso de parvovirose. D: Cão jovem, intestino delgado. Enterite hemorrágica. Alças intestinais com parede discretamente espessa, mucosa intensamente hiperêmica e conteúdo sanguinolento. Principal causa em cães jovens é a infecção pelo parvovírus canino. Fonte: (SANTOS et al., 2017).

Há também necrose e depleção do tecido linfóide das placas de Peyer, linfonodos mesentéricos, timo e baço, além de involução tímica e linfocitólise (NELSON et al., 1979; MONTGOMERY, 1981; MACARTNEY et al., 1984; LAMM; REZABEK, 2008). Edema e necrose folicular de linfonodos, tonsilas, timo e placas de Peyer, assim como necrose discreta de folículos esplênicos podem ser observados. Além da depleção linfóide, infiltrado histiocítico também pode ser observado. Em um filhote eutanasiado 13 dias após a infecção experimental, hiperplasia linfóide já era observada em todos os tecidos linfóides, assim como timo com estrutura praticamente normal (O’SULLIVAN et al., 1984).

Em 11 filhotes diagnosticados com miocardite causada pelo PVC, as lesões encontradas foram miocardite fibrosa crônica a subaguda e a presença de inclusões basofílicas, intranucleares e grandes nos cardiomiócitos (BASTIANELLO, 1981). Outros autores, porém, classificam as lesões microscópicas como miocardite não supurativa com infiltração multifocal de linfócitos e plasmócitos, além de presença de corpúsculos de inclusão basofílicos nas fibras musculares cardíacas. Macroscopicamente, a miocardite por PVC é caracterizada pela presença de estrias pálidas no miocárdio (GREENE; DECARO, 2012).

As alterações observadas na medula óssea incluíram, em 75 cães diagnosticados com parvovirose examinados, mieloftise (69/75), hipo e hiper celularidade (5/75) e ausência de alterações (5/75) (BREUER et al., 1998). Congestão e perda considerável de células mieloides e eritroides foram observadas em um filhote eutanasiado sete dias após a inoculação experimental (O'SULLIVAN et al., 1984) Ao exame citológico da medula óssea de dois filhotes naturalmente infectados pelo PVC, foram observadas alterações em linhagens celulares mieloides, eritroides e megacariocíticas. O compartimento de reserva de neutrófilos maduros estava gravemente vazio, além da observação de alterações tóxicas e degeneração das séries mieloides. A maior parte da série eritroide possuía sequência de maturação normal e o citoplasma dos megacariócitos estava em geral extremamente vacuolizado. Havia aumento do número de macrófagos e a eritrofagocitose era comum. Ocasionalmente, foi observada fagocitose de neutrófilos. Tais alterações refletiriam um efeito tóxico direto do parvovírus nas células medulares caninas. Ressalta-se que a aparência da medula óssea pode mudar com a progressão da doença (BOOSINGER et al., 1982).

1.7. Tratamento e prevenção

Atualmente, o tratamento se limita a cuidado de suporte, fluidoterapia e antibióticos para restabelecimento do equilíbrio hidroeletrólítico e a prevenção de complicações por infecções secundárias (PRITTIE, 2004; GREENE; DECARO, 2012).

A fluidoterapia visa corrigir a desidratação, restabelecer a volemia, corrigir os distúrbios eletrolíticos e acidobásicos e, portanto, pode ser classificada como o principal pilar do tratamento de cães com parvovirose. Deve-se optar pelo uso de soluções cristaloides balanceadas (por ex. Ringer com Lactato). Os déficits devem ser repostos rapidamente, em torno de uma a seis horas após a admissão do animal e, por vezes, mais rapidamente em animais apresentados em choque hipovolêmico. Prefere-se que a fluidoterapia seja realizada por via intravenosa ou, na impossibilidade de se obter acesso venoso, por via intra-óssea. Ambos os métodos são efetivos em expandir rapidamente o volume intravascular dos animais. As vias subcutânea e intraperitoneal são contraindicadas em animais com comprometimento hemodinâmico devido à vasoconstrição periférica que leva à distribuição inadequada dos fluidos. Após o restabelecimento da perfusão, deve-se iniciar a fluidoterapia de manutenção e de reposição de perdas por vômito e ou diarreia. Ressalta-se que o método de cateterização deve ser asséptico para evitar complicações secundárias à infecção relacionada ao cateter (PRITTIE, 2004; GODDARD; LEISEWITZ, 2010; GREENE; DECARO, 2012).

A ocorrência de hipoglicemia e hipocalemia é comum em filhotes com parvovirose devido à somatória de perdas por vômito e diarreia e de anorexia. Além disso, a hipoglicemia pode ser secundária ao hipermetabolismo, disfunção hepática ou sepse. A glicose pode ser acrescentada ao fluido utilizado para manutenção para formar uma solução a 2,5 ou 5% de glicose após a correção por bolus intravenoso de 0,5 a 1ml/kg diluídos no dobro do volume em solução fisiológica 0,9%. Já o potássio deve ser repostado de acordo com os resultados laboratoriais e nunca ultrapassando a taxa de 0,5mEq/kg/h para evitar efeitos colaterais cardíacos (PRITTIE, 2004; GODDARD; LEISEWITZ, 2010).

A perda de proteínas por meio das fezes pode ser grave e necessitar de intervenção. O uso de coloides sintéticos é possível (PRITTIE, 2004; GODDARD; LEISEWITZ, 2010), embora deva-se ter em mente que o uso de tais substâncias em pacientes sépticos é atualmente contraindicada devido a possível nefrotoxicidade e efeitos deletérios na coagulação (RHODES et al., 2017). Alguns autores recomendam o uso de coloides sintético como o hidroxietilamido quando a proteína total está menor que 3,5g/dL ou albumina menor que 2g/dL ou caso o paciente

demonstre edemas periféricos (PRITTIE, 2004; GODDARD; LEISEWITZ, 2010; GREENE; DECARO, 2012). Alguns animais podem necessitar de transfusão de sangue total caso a anemia seja grave e o cão demonstre sinais clínico atribuíveis a ela. A recomendação para uso de plasma fresco congelado baseia-se no fornecimento de albumina, imunoglobulinas e inibidores de proteases séricas. Entretanto, demonstrou-se que o uso de plasma fresco congelado é um meio pouco eficiente de fornecer albumina a esses animais, pois um volume muito elevado seria necessário para se obter um discreto aumento no valor sérico e, por isso, o uso de coloides sintéticos pode ser mais vantajoso (PRITTIE, 2004; GODDARD; LEISEWITZ, 2010; GREENE; DECARO, 2012).

A quebra da barreira intestinal e consequente translocação bacteriana pode piorar o quadro clínico desses animais devido a complicações secundárias. Existem controvérsias sobre o uso profilático de antibióticos. Em um estudo prospectivo, placebo-controlado, cego, os autores constataram que em pacientes que não demonstravam sinais de sepse o uso de antibióticos pode não alterar o desfecho ou tempo de recuperação (UNTERER et al., 2011). Para os casos em que o uso de antibióticos pode ser necessário, recomenda-se o uso da via intravenosa devido à alterações gastrointestinais que prejudicam a absorção adequada das medicações por via oral. A combinação de um beta-lactâmico com um aminoglicosídeo ou quinolona proporciona excelente cobertura contra gram-negativos e anaeróbicos que podem translocar do intestino. Deve-se atentar para os efeitos colaterais que podem ocorrer secundariamente ao uso de aminoglicosídeos (injúria renal aguda) ou quinolonas (anormalidades de cartilagem em cães em crescimento). Quando o uso de aminoglicosídeo for muito arriscado, uma cefalosporina de terceira geração pode ser usada em substituição (PRITTIE, 2004; GODDARD; LEISEWITZ, 2010; GREENE; DECARO, 2012).

Os pacientes com parvovirose podem apresentar vômitos possivelmente desencadeados pela destruição das criptas intestinais, motilidade intestinal alterada e ativação de citocinas induzida pelas endotoxinas, levando à irritação local e ativação do centro do vômito e da zona de gatilho por quimiorreceptores (MANTIONE; OTTO, 2005). A utilização de anti-eméticos pode ser útil para o conforto do animal e para permitir que a nutrição enteral seja gradualmente introduzida, além de interromper a perda de grandes volumes de líquido e eletrólitos. As drogas mais comumente utilizadas são metoclopramida, ondansetrona e, mais recentemente, maropitant. Um estudo conduzido em quatro grupos de cães (um grupo controle, um grupo tratado com metoclopramida, outro com ondansetrona e o último com maropitant) verificou que as três drogas foram capazes de reduzir a gravidade do vômito já no primeiro dia e o número de episódios até o terceiro dia de tratamento. Os autores concluíram que as três drogas são igualmente efetivas para reduzir a gravidade e a frequência de vômitos nessa população (YALCIN; KESER, 2017).

A nutrição enteral precoce é cada vez recomendada em cães com parvovirose. Um estudo demonstrou que cães que recebiam nutrição enteral precoce através de sonda nasoesofágica apresentaram melhora clínica mais rápida, ganho de peso significativo e melhora da barreira intestinal em comparação aos animais que permaneceram em jejum até que o vômito cessasse (MOHR et al., 2003). Recomenda-se que alimentos de alta digestibilidade sejam oferecidos em pequenas porções, várias vezes ao dia, mesmo enquanto ainda ocorrem vômitos. A dieta normal deve ser gradualmente introduzida (GODDARD; LEISEWITZ, 2010). A utilização de sonda nasogástrica permite que o volume de estase gástrica seja verificado e assim a motilidade do trato gastrointestinal pode ser verificada. Durante a estratégia de alimentação intermitente, recomenda-se que, se um volume superior a 50% da última alimentação oferecida permanece no estômago, agentes que auxiliem na motilidade gastrointestinal sejam utilizados (MARK, 2001).

A leucopenia verificada com frequência em cães com parvovirose e, em alguns casos, o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF, do inglês *granulocyte colony-stimulating factor*) foi recomendado para tratamento de neutropenias graves. Entretanto, sua utilização não foi capaz de modificar a evolução clínica de cães infectados pelo PVC. Além da falta de comprovação de eficácia, os pacientes desenvolvem anticorpos neutralizantes três semanas após o início da terapia, resultando em nova queda no número de leucócitos (PRITTIE, 2004).

Portanto, o PVC representa uma doença séptica de origem intestinal e pesquisas clínicas nessa população podem prover informações a respeito de sepse que se origina de comprometimento primário da barreira epitelial intestinal ou de isquemia intestinal (OTTO, 2007b).

Surtos de parvovirose são de difícil controle devido à ubiquidade do vírus, sua capacidade de sobreviver por mais de seis meses à temperatura ambiente e pela possibilidade de ser transportado através de fômites e humanos. Além da evidente importância de procedimentos de higiene, a garantia de prevenção eficaz através de imunização adequada dos animais é essencial. Apenas os animais com títulos de anticorpos elevados não contribuirão para a disseminação do vírus e não desenvolverão doença clínica (POLLOCK; COINE, 1993; PRITTIE, 2004).

Um filhote que se recupera da enterite pelo PVC permanece imune à uma nova infecção por pelo menos 20 meses e, talvez, pelo resto da vida. Quando expostos a novas cepas de PVC tipo 2, esses cães não terão aumento dos títulos sorológicos, exibirão sinais clínicos francos da doença ou eliminarão o vírus nas fezes. A correlação entre o título de anticorpos e a resistência à infecção é boa (GREENE; DECARO, 2012).

As vacinas com vírus inativado foram substituídas pelas vacinas atenuadas, capazes de proporcionar imunidade superior e permanecem seguras para uso. Na ausência de interferência de anticorpos maternos, a produção de anticorpos inicia-se tão cedo quanto três dias após a vacinação. Os eventos após a administração desta vacina são similares à infecção pelo tipo selvagem, com desenvolvimento de viremia e distribuição sistêmica no segundo dia, com liberação pelo trato gastrointestinal do terceiro ao oitavo dia, em menores quantidades que quando a infecção é pelo tipo selvagem (PRITTIE, 2004; GREENE; DECARO, 2012).

As falhas vacinais possuem com causa primária a interferência dos anticorpos maternos e a ausência de soroconversão suficiente da vacina administrada. A idade em que os filhotes estão prontos para serem imunizados com sucesso é proporcional à quantidade de anticorpos maternos, à eficiência da colostragem nas primeiras 24 horas de vida, à imogenicidade e ao título de antígeno da vacina contra o vírus (GREENE; DECARO, 2012; DAY et al., 2016). A vacina contra o PVC-2 é considerada uma das essenciais para cães, junto com a contra cinomose canina e o adenovírus tipo 1 e tipo 2. Filhotes com seis a oito semanas de idade devem receber a vacinação inicial contra as doenças essenciais (parvovirose, cinomose, adenovírus tipo 1 e tipo 2), e, a partir daí a vacinação deve ser repetida a cada duas a quatro semanas até o animal atingir 16 semanas de idade. Portanto, a quantidade de vacinas de cada animal será determinada pela idade em que o protocolo vacinal foi iniciado e pelo intervalo entre aplicações. A Associação Mundial de Veterinários de Pequenos Animais (WSAVA, do inglês *World Small Animal Veterinary Association*) recomenda que, quando a vacinação é iniciada na idade de seis a sete semanas, um curso de quatro vacinas deve ser administrado com um intervalo de quatro semanas; porém, se o protocolo é iniciado em filhotes com oito a nove semanas de idade, serão necessárias apenas três doses intervaladas de quatro semanas entre elas. A recomendação do guia mais atual do WSAVA é de que a última aplicação de vacina de qualquer cão seja na idade de 16 semanas ou mais. O reforço vacinal deve ser aplicado a cada 12 meses a partir da última aplicação. Os adultos também devem receber reforço anual (DAY et al., 2016).

2. SEPSE

2.1 – Conceitos

A sepsé é definida como disfunção orgânica ameaçadora à vida, causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção (SINGER et al., 2016). Para classificar um paciente canino como séptico, é necessário que ele se encaixe na Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS) e possua um foco infeccioso presumido ou confirmado. A SRIS é um estado caracterizado pela reação sistêmica a um processo infeccioso ou não, que ocorre quando a resposta normal do organismo torna-se excessiva à lesão tecidual, ao desafio antigênico ou à infecção, interrompendo o equilíbrio entre as citocinas pró e anti-inflamatórias (SILVERSTEIN; SANOTORO-BEER, 2013), podendo ser desencadeada por estímulos infecciosos ou não (GEBHARDT et al., 2009) que estimulem a liberação de mediadores inflamatórios endógenos. As etiologias comuns em pequenos animais incluem sepsé, intermação, pancreatite, doença imunomediada, neoplasia, queimaduras e politraumatismos graves. Seu reconhecimento tardio poderá levar à hipoperfusão, desarranjos celulares, disfunção (Fig. 3) ou falência múltipla de órgãos e, por fim, morte (SILVERSTEIN E SANOTORO-BEER, 2012).

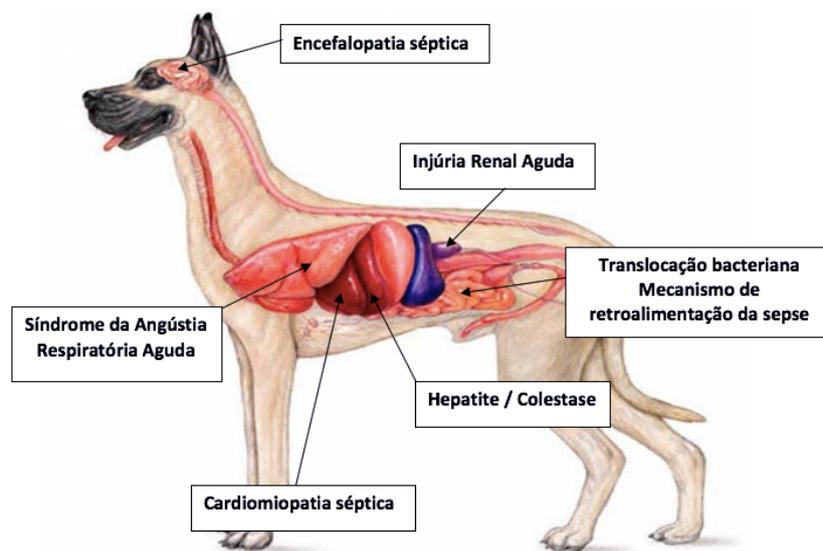


Figura 3. Ilustração dos principais órgãos acometidos em consequência à fisiopatologia da sepse.

Os cães suspeitos da síndrome devem possuir pelo menos dois dos critérios informados no Quadro 1. Tais critérios foram determinados por Hauptman, Walshaw e Olivier (1997) em um estudo com 20 cães sépticos e 320 não sépticos, concluindo que tais dados possuíam sensibilidade de 97% e especificidade de 64%.

Quadro 1. Parâmetros diagnósticos de Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica no cão

Variável	Alteração
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 > 16 x 10 ³ /mm ³ ; > 3%

Fonte: adaptado de (HAUPTMANN et al., 1997) – Abreviaturas: bpm – batimentos por minuto; mpm – movimentos por minuto

As manifestações clínicas e o curso da doença no paciente em sepse dependem do local da infecção, da virulência do organismo, tamanho do inóculo, estado nutricional do hospedeiro, comorbidades, idade, resposta imune e função orgânica. As fontes de infecção por gram-negativos comumente incluem o trato gastrointestinal e o gênito-urinário. As bactérias gram-negativas possuem, em sua parede celular, uma molécula denominada lipopolissacarídeo (LPS) que é um dos mais potentes estímulos ao sistema imune. Já a sepse por bactérias gram-positivas possuem como fontes a pele, tecido mole danificado e cateteres intravenosos. A ativação da cascata inflamatória por tais bactérias ocorre em resposta a componentes da parede celular como o ácido lipoteicoico, peptidoglicanos ou ao DNA bacteriano ou, ainda, por exotoxinas (BOLLER; OTTO, 2015).

O choque séptico é definido como hipotensão refratária à reanimação volêmica e com necessidade de uso de vasopressores, além de valor de lactato sérico maior que 2mmol/L apesar da reanimação volêmica adequada (SINGER et al., 2016).

2.2 – Fisiopatologia

2.2.1 – Inflamação

A sepse é fundamentalmente uma doença inflamatória mediada pela ativação do sistema imune inato. Dois fatores chave caracterizam a resposta imune inata: o primeiro é que a sepse é geralmente iniciada pelo reconhecimento simultâneo de diversos produtos microbianos derivados da infecção e sinais endógenos de perigo através do sistema complemento e receptores de superfície específicos de células cuja função primária é a vigilância. Tais células incluem as células imunes, epiteliais e endoteliais, fisicamente localizadas onde possam continuamente monitorar o ambiente local. O segundo fator chave é a ativação de múltiplas vias de sinalização leva à expressão de diversas classes de genes envolvidos na inflamação, imunidade adaptativa e metabolismo celular. O reconhecimento dos patógenos assim como dos produtos do hospedeiro derivados de injúria tissular leva ao recrutamento de intermediários pró-inflamatórios que resultam, entre outros mecanismos, na translocação do fator nuclear NF-kB (Fig.3) (HOTCHKISS et al., 2016).

2.2.2 – Ativação genética precoce

A translocação nuclear do NF-kB e a ativação de seu promotor induz a expressão de múltiplos genes de ativação precoce, incluindo citocinas que são associadas à inflamação (fator de necrose tumoral [TNF- α], interleucina [IL]-1, IL-12, IL-18 e interferons tipo I [IFNs]). Estas citocinas iniciam a cascata de outras citocinas inflamatórias e quimocinas (IL-6, IL-8, IFN γ , CCL2 e outras), assim como a polarização e supressão de componentes da resposta imune adaptativa. Simultaneamente, a ativação de receptores imunes inatos sentinelas, ativação do complemento e ou a produção de citocinas inflamatórias possuem profundos efeitos na coagulação e no endotélio linfático. Tais alterações na expressão de proteínas anticoagulantes e pró-coagulantes resulta na transição do endotélio de um estado anticoagulante para um pró-coagulante, como na sepse (Fig.4). Não obstante, proteases pró-inflamatórias induzem a internalização da caderina endotelial vascular (VE-caderina), levando à perda das *tight junctions* e aumento da permeabilidade vascular (HOTCHKISS et al., 2016).

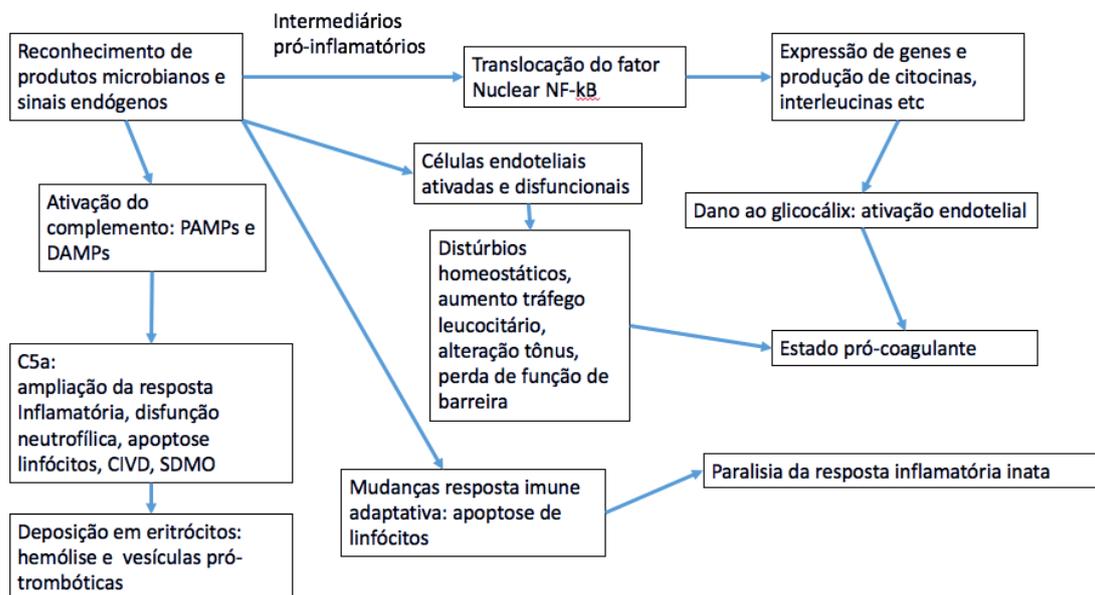


Figura 4. Fisiopatologia da sepse. PAMPs (*Pathogen-associated molecular patterns*); DAMPs (*Damage-associated molecular patterns*); C5a (peptídeo complemento 5a); CIVD (coagulação intravascular disseminada); SDMO (síndrome da disfunção de múltiplos órgãos).

2.2.3 – O eixo receptor C5a-C5a

A ativação do complemento é considerada um dos marcos da sepse e inicia-se imediatamente após a exposição a PAMPs (*Pathogen-associated molecular patterns*) e DAMPs (*Damage-associated molecular patterns*). Tal ativação induz a geração de peptídeos complementos (C3a e C5a). C5a demonstrou ser um dos peptídeos inflamatórios mais ativos

produzidos durante a sepse (GUO; WARD, 2005), além de ser um dos mais potentes atrativos químicos para neutrófilos, monócitos e macrófagos. Sua ação em neutrófilos dispara uma explosão oxidativa que gera espécies reativas de oxigênio e a liberação de enzimas granulares, ambos considerados cruciais no dano tissular causado pela inflamação. Além disso, C5a é um estimulante para a síntese e liberação de citocinas e quimocinas pró-inflamatórias, dessa forma ampliando a resposta inflamatória. Tais mecanismos parecem contribuir para a vasodilatação, dano tissular e falência múltipla de órgãos durante a inflamação aguda. O papel potencial do C5a no desenvolvimento da sepse tem sido associado à disfunção neutrofilica, apoptose de células linfoides, exacerbação da inflamação sistêmica, cardiomiopatia, coagulação intravascular disseminada (CIVD) e complicações associadas à falência múltipla de órgãos (WARD, 2010).

2.2.4 – Imunossupressão

Apesar da resposta inflamatória sistêmica ser considerada um marcador da sepse, a imunossupressão ocorre tanto na fase precoce quanto na tardia na resposta do hospedeiro. Pacientes que sobrevivem à sepse comumente possuem trajetórias clínicas prolongadas e exibem tanto imunossupressão quanto inflamação. Tal achado foi recentemente denominado “síndrome de persistente inflamação/imunossupressão e catabolismo” (SPIIC). A etiologia por trás da inflamação persistente é desconhecida. A imunossupressão paradoxal e complicações infecciosas em pacientes com sepse progridem, com frequência aumentada de hemoculturas positivas e uma mudança para infecções oportunistas (HOTCHKISS et al., 2016).

As mudanças na resposta imune adaptativa são notáveis. Consequências comuns são linfopenia, fenótipo de neutrófilo imaturo, perda da produção de citocinas inflamatórias e da apresentação de antígenos por monócitos. Os neutrófilos imaturos produzem múltiplas citocinas anti-inflamatórias, incluindo a IL-10 e TGF β , que aumenta a supressão da função imune (HYNNINEN, 2003).

2.2.5 – Apoptose

Um estudo de autópsias de pacientes sépticos identificou células apoptóticas como um motor subjacente da imunossupressão inata e adaptativa. De fato, paciente com sepse demonstram uma profunda perda por meio de apoptose de células T, células B e células dendríticas, uma observação também vista em modelos animais. Particularmente, a apoptose de linfócitos é diretamente imunossupressiva, contribuindo para a linfopenia observada em pacientes em sepse (HOCHTKISS, 1999; DREWRY et al., 2014). O grau de apoptose de linfócitos correlaciona-se com a gravidade da sepse e a linfopenia persistente prediz mortalidade por sepse (Fig.3). Células apoptóticas também suprimem a função imune através da interação com outros leucócitos. Por exemplo, a fagocitose de linfócitos apoptóticos causa a liberação de citocinas anti-inflamatórias como IL-10 e TGF β de macrófagos e células dendríticas. Tal processo também suprime a produção de citocinas pró-inflamatórias em nível de transcrição gênica, portanto contribuindo para a paralisia da resposta inflamatória inata da sepse (COOPERSMITH et al., 2003).

2.2.6 – Disfunção endotelial

A integridade do endotélio é mantida por um citoesqueleto celular, moléculas de adesão intercelulares e um arranjo de proteínas de suporte. Na sepse, tais estruturas estão primariamente rompidas em resposta à adesão neutrofilica e plaquetária, à liberação de mediadores inflamatórios e intermediários tóxicos oxidativos e nitrosativos. Junto ao aumento da expressão de selectinas e integrinas, a ligação leucocitária à superfície endotelial resulta em extravasamento de fluido vascular e migração de leucócitos através da barreira endotelial comprometida (HOTCHKISS et al., 2016). A disfunção endotelial é um evento patofisiológico fundamental que ocorre precocemente na sepse e, em particular, no choque séptico (Fig.3) (HOTCHKISS et al., 2016).

Durante a sepse, as células endoteliais tornam-se ativadas e disfuncionais, levando a distúrbios homeostáticos, aumento do tráfego de leucócitos, inflamação amplificada, alteração do tônus vasomotor e perda da função de barreira. Tal disfunção possui papel essencial na disfunção microvascular, na qual ocorre perfusão heterogênea de tecidos devido à ausência ou perfusão intermitente de capilares adjacentes a outros com perfusão normal (DEBACKER et al., 2014). A heterogeneidade da microcirculação pode prejudicar a oxigenação tissular e levar áreas à hipóxia

mesmo na presença de fluxo sanguíneo preservado para os órgãos (EDUL et al., 2012). Tal disfunção endotelial poderia favorecer a uma perfusão prejudicada, hipóxia tissular e subsequente falência orgânica. Portanto, a injúria celular endotelial pode ser uma causa primária de dano orgânico induzido pela sepse (HATTORI et al., 2017). Em resumo, a injúria celular endotelial aparenta ser um evento chave para a patogênese da sepse. Uma vez que as células endoteliais tornam-se ativadas, elas iniciam um estado pró-coagulante, antifibrinolítico e pró-adesivo, levando a mudanças patognomônicas na hemóstase, tráfego de leucócitos, inflamação, função de barreira e microcirculação (HATTORI et al., 2017).

O glicocálix é uma camada composta de glicoproteína-polissacarídeos que cobre o endotélio e auxilia na manutenção de um estado anticoagulante, além de manter as junções entre as células. Na sepse, o glicocálix é alvo para mediadores inflamatórios e leucócitos por ser incrustado de receptores celulares de superfície. A presença disseminada de glicocálix na microvasculatura orgânica é capaz de explicar a ativação endotelial e o dano tissular distantes do local inicial de infecção. A explicação reside na liberação sistêmica de citocinas e outros mediadores inflamatórios durante a sepse e que atingiriam tais glicocálix. A injúria mediada pela inflamação destas estruturas contribui para a injúria renal aguda, falência respiratória e disfunção hepática (HOTCHKISS et al., 2016).

2.2.7 – Coagulação

Durante a sepse e o choque séptico, o estado anticoagulante normal está prejudicado. A sepse resulta em um estado de hipercoagulabilidade caracterizado por trombos microvasculares, deposição de fibrina, formação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (*neutrophil extracellular traps – NET*) e dano endotelial. Citocinas inflamatórias, assim como outros mediadores como o fator ativador de plaquetas e a catepsina-G têm como alvo o endotélio e plaquetas. A ativação plaquetária em si pode auto-propagar tanto a coagulação quanto a resposta inflamatória através da formação de agregados que podem ativar a liberação de trombina. Não obstante, citocinas inflamatórias podem promover a coagulação ao causarem dano endotelial (HOTCHKISS et al., 2016).

A deposição de complemento em eritrócitos inicia hemólise e a liberação de microvesículas derivadas dos eritrócitos que são pró-trombóticas (ZECHER et al., 2014), além disso, a deposição de microtrombos, especialmente na microvasculatura, leva à redução da perfusão e formação de trombos (Fig.3) (HOTCHKISS et al., 2016).

Anticoagulantes endógenos que inibem diferentes estágios da cascata de coagulação (portanto impedindo a formação de coágulos) estão sub-regulados pelo mesmo processo que leva à superregulação do fator tecidual, a ativação endotelial. Tal estado pode levar a sangramentos descontrolados, embora esse evento pareça contraditório com as informações prévias a respeito de um estado de hipercoagulabilidade na sepse, mas o processo que leva aos sangramentos parece ocorrer secundário à trombocitopenia de consumo e depleção de fatores de coagulação (LEVI et al., 2013). A transição de um estado de hipercoagulabilidade para a coagulação intravascular disseminada (CIVD) é caracterizada pela fibrinólise com aumento da circulação de produtos da degradação da fibrina, trombocitopenia e exaustão de fatores derivados do fígado, como a pró-trombina, fibrinogênio, fator X e fator V (HOTCHKISS et al., 2016)

2.3 – Alterações laboratoriais

2.3.1 – Anemia

É um distúrbio bastante comum em pacientes críticos, estimando-se que cerca de um terço dos pacientes humanos internados em UTI recebe transfusão de hemácias em algum momento de sua internação (COSTA et al., 2014).

A anemia pode ser resultado da perda sanguínea, queda na produção de eritrócitos (anemia da doença inflamatória ou da doença crônica) ou aumento da destruição (anemia hemolítica). Na maior parte dos casos, no entanto, o distúrbio em pacientes com sepse é multifatorial (GOYETTE et al., 2004; COSTA et al., 2014). As inúmeras flebotomias realizadas diariamente para realização de exames laboratoriais são citadas como uma das causas para a

anemia em pacientes com sepse (GOYETTE et al., 2004; COSTA et al., 2014), além de perdas através do sistema gastrointestinal e por procedimentos cirúrgicos (AIRD, 2003).

A patogênese da anemia da doença inflamatória envolve três mecanismos iniciados pela inflamação e que ocorrem simultaneamente. O primeiro deles é a redução do tempo de sobrevivência dos eritrócitos que parece estar associado ao aumento da interleucina-1 (IL-1), bem como os danos oxidativos às membranas e subsequente ligação de imunoglobulinas podem acelerar a remoção dos eritrócitos. O comprometimento da utilização ou mobilização do ferro constitui um segundo mecanismo, com envolvimento de citocinas como IL-1, interferon e fator de necrose tumoral. Os hepatócitos, estimulados pela IL-6, produzem hepcidina que, quando ligada à ferroportina, a internaliza. Ocorrem alterações na produção de ferritina e nos receptores de transferrina que aumentam os estoques de ferro, portanto, reduzindo sua disponibilidade para síntese de hemoglobina (STOCKHAM; SCOTT, 2008). A eritropoietina (EPO) é produzida principalmente pelas células intersticiais renais por meio de estímulos hipóxico e pela diminuição da capacidade de liberação de oxigênio. Os mecanismos responsáveis pela redução na produção da eritropoietina em pacientes críticos ainda são pouco conhecidos, embora acredite-se que haja inibição dos genes da EPO pela liberação de citocinas. Além disso, foi demonstrado que as citocinas pró-inflamatórias inibem diretamente a produção de eritroblastos pela medula óssea e podem produzir anormalidades no metabolismo do ferro. Tais fatores contribuem para o desenvolvimento de anemia da doença inflamatória (GOULD et al., 2007).

Dentre as causas de perda sanguínea, destacam-se a hemorragia, parasitismo e remoção de sangue para transfusão ou exames. A hemorragia pode ser causada por danos aos vasos sanguíneos por traumas, ulceração, neoplasias e outros. Em situações nas quais a perda de sangue é em pequena quantidade e contínua por semanas a meses, a anemia não se desenvolve, desde que o aumento compensatório da eritropoiese ocorra. Após perdas por longos períodos, há desenvolvimento de deficiência de ferro que, quando grave o suficiente, causa a redução da eritropoiese que culmina no desenvolvimento de anemia (STOCKHAM; SCOTT, 2008; THRALL, 2012).

Quando a anemia é hemolítica, os mecanismos de destruição eritrocitária podem ser devido à hemólise intravascular ou extravascular. No caso da hemólise intravascular, a destruição de eritrócitos ocorre no interior dos vasos sanguíneos, sem incluir a fagocitose por macrófagos teciduais enquanto as células passam pelo baço, fígado ou medula óssea. Devido às suas características, esse tipo de hemólise resulta em hemoglobinemia e hemoglobinúria, além de redução sérica de haptoglobulina. Na hemólise extravascular, a destruição dos eritrócitos ocorre fora do sistema vascular. Nesse caso, macrófagos presentes no baço, fígado e medula óssea fagocitam células anormais. Causas comuns incluem mecanismos imunomediados, parasitos eritrocitários, drogas e químicos que produzem dano oxidativo (STOCKHAM; SCOTT, 2008; THRALL, 2012).

2.3.2 – Alterações dos leucócitos

A resposta inicial a um foco infeccioso é feita pelo sistema imune inato, composto por células efetoras como os neutrófilos, monócitos/macrófagos, células *natural killer* (NK) e plaquetas. Os neutrófilos desempenham um papel importante ao fagocitar micro-organismos e imunocomplexos (GOYETTE et al., 2004; COSTA et al., 2014). Neutrófilos são componentes cruciais da resposta inata durante a sepse, liberando importantes citocinas regulatórias, quimiocinas e leucotrienos, engolfando patógenos invasores e contribuindo diretamente para a atividade antimicrobiana através da expressão de uma variedade de peptídeos antimicrobianos, proteases e oxidantes (KOVACH; STANDIFORD, 2012). Citocinas liberadas durante a inflamação e infecção promovem a migração de neutrófilos maduros da medula óssea para a circulação. Essa resposta de leucocitose neutrofilica é apropriada para diversos tipos de infecção, mas pode se tornar maléfica quando exagerada, devido ao lançamento de enzimas lisossomais e metabólitos tóxicos derivados de oxigênio na circulação, podendo danificar os tecidos adjacentes ao foco da inflamação (GOYETTE et al., 2004; COSTA et al., 2014). Entretanto, existem evidências de que a função dessas células está substancialmente desregulada, resultando em migração prejudicada ao foco infeccioso e resposta antimicrobiana inadequada dos neutrófilos

nesses locais. Há também acumulação deletéria de neutrófilos em órgãos vitais remotos, levando a danos teciduais colaterais e, em última instância, em falência múltipla de órgãos (KOVACH; STANDIFORD, 2012).

Diversos mecanismos contribuem para este aumento de neutrófilos, incluindo a desmarginação, o aumento da liberação a partir da medula óssea e aumento da produção. A mobilização das reservas da medula óssea também pode resultar em aumento da liberação de neutrófilos jovens para a circulação periférica, os bastonetes. A neutropenia pode ocorrer quando ocorre exaustão das células progenitoras ou parada da maturação comprometendo a linhagem granulocítica (AIRD, 2003; COSTA et al., 2014).

São quatro as fases da migração neutrofilica e todas sofrem impactos durante a sepse: mobilização, marginação e rolamento, aderência e transmigração através da parede do vaso sanguíneo em resposta a gradientes quimiotáticos. Neutrófilos são liberados como células maduras da medula óssea para o sangue, onde circulam por aproximadamente 6 horas antes de serem retirados da circulação pelo fígado, baço ou pela própria medula óssea. No entanto, quando células chegam ao local de infecção, sua vida é prolongada através de mediadores inflamatórios como o fator estimulador de colônia granulocítica-macrocítica (GM-CSF), quimiocinas e outras moléculas quimioatrativas (KOVACH; STANDIFORD, 2012).

Múltiplos mecanismos contribuem para os danos à migração neutrofilica induzida pela sepse, entretanto, tais mecanismos são complexos e seu entendimento permanece incompleto. Durante a sepse, endotoxinas bacterianas e citocinas pró-inflamatórias, liberadas em resposta à infecção, resultam em um aumento substancial na rigidez da membrana dos neutrófilos e consequente redução em sua deformabilidade. Essa mudança na rigidez aumenta proporcionalmente com a gravidade da sepse, resultando em sequestro celular nos leitos capilares, particularmente nos pulmões e sinusóides hepáticos. Tal sequestro pode levar a oclusão microvascular, contribuindo para isquemia tissular e subsequente falência de múltiplos órgãos (KOVACH; STANDIFORD, 2012). Além disso, a produção de óxido nítrico é induzida durante a sepse, um efeito atribuído às citocinas e à supra-regulação da enzima óxido nítrico sintase induzível (iNOS). Demonstrou-se que o óxido nítrico inibe a migração de leucócitos (KOVACH; STANDIFORD, 2012).

As funções efetoras dos neutrófilos também são prejudicadas durante a sepse. Em 24 horas após a admissão em serviços de terapia intensiva, estudos demonstraram que há a supressão de diversos genes, principalmente daqueles de resposta inflamatória, de modulação imunológica e dos genes necessários para produção de oxidantes. Além disso, certos mediadores expressados por bactérias, assim como fatores derivados do hospedeiro, podem prejudicar a fagocitose. Regulação desigual dos genes de defesa do hospedeiro parece demonstrar que há, na sepse, uma reprogramação das funções efetoras dos neutrófilos ao invés de uma imunoparalisia global (KOVACH; STANDIFORD, 2012).

2.3.3 – Plaquetas

A trombocitopenia é provavelmente o distúrbio de hemostasia mais comum no paciente crítico, sendo considerada um fator de mau prognóstico e podendo ser causada por fenômenos genéricos ou específicos como a sepse (AIRD, 2003; COSTA et al., 2014). É mais comumente o resultado de anormalidades periféricas associadas à perda de plaquetas, destruição aumentada ou marginação de plaquetas ativadas para a circulação periférica. Além disso, hemorragias são causas comuns de trombocitopenia, acentuadas pelas transfusões que levam à hemodiluição plaquetária. Sepse ou coagulação intravascular disseminada (CIVD) por outras causas também são causas comuns. Eventualmente a queda na contagem de plaquetas ocorre na ausência de alterações significativas em fatores de coagulação (como verificado pelo tempo de protrombina ou pelo tempo de tromboplastina ativada), indicando que essa redução pode ocorrer por mecanismos diferentes da CIVD. Além disso, fenômenos imunológicos também podem ser implicados (VINCENT et al., 2002; AIRD, 2003) pois presumidamente anticorpos IgG ligam-se aos produtos bacterianos nas superfícies das plaquetas, à uma superfície plaquetária alterada ou como complexos imunes (AIRD, 2003; COSTA et al., 2014).

Na sepse, a incidência estimada de trombocitopenia é alta, variando de 35 a 59% em humanos (COSTA et al., 2014). A trombocitopenia pode resultar da produção reduzida, destruição aumentada e ou sequestro de plaquetas (AIRD, 2003; COSTA et al., 2014). Relata-se que, na sepse, a causa primária de trombocitopenia é a destruição não imune de plaquetas. Uma vez ativadas, há aderência ao endotélio de órgãos como pulmões, fígado e retina. Nessas condições, as plaquetas ativadas devem ser destruídas ou deve-se prevenir seu retorno ao *pool* circulante. Além disso, há a agregação secundária aos lipopolissacarídeos bacterianos e aos mediadores inflamatórios (AIRD, 2003). A trombocitopenia secundária ao consumo e a CIVD representam também anormalidades hemostáticas do paciente em sepse (AIRD, 2003). O efeitos resultantes de produtos bacterianos na função plaquetária demonstraram inconsistências de acordo com a metodologia utilizada, a espécie, o tempo e a patogênese da sepse (VINCENT et al., 2002). Em diversos modelos animais os lipopolissacarídeos aumentaram a agregação plaquetária (ITOH et al., 1996; AIRD, 2003), enquanto produtos bacterianos aparentam reduzir a agregação de plaquetas humanas *in vitro*. Além disso, a endotoxina da *Escherichia coli* reduz a responsividade plaquetária tanto a adenosina difosfato quanto ao colágeno mas apenas em presença de plasma, sugerindo que as endotoxinas agem indiretamente através de outro ou outros mediadores (CICALA et al., 1997). Por fim, a ativação do sistema de coagulação pode resultar em ativação e agregação plaquetárias e a agregação plaquetária também pode estimular a cascata de coagulação (VINCENT et al., 2002). O aumento do baço se relaciona com a trombocitopenia devido ao sequestro plaquetário exacerbado por um aprisionamento celular e, além disso, nos sinusóides esplênicos, a lenta circulação somada a uma ativação exagerada das células do sistema imune mononuclear põe em contato prolongado os componentes do sangue com o macrófago, facilitando a fagocitose (COSTA et al., 2014).

2.3.4 – Alterações hepáticas

A disfunção hepática comumente é vista apenas como uma consequência do estado de choque ou da hipoperfusão tecidual. Entretanto, deve-se considerar o fígado como um dos principais geradores e amplificadores da disfunção de múltiplos órgãos. Devido à ausência de ferramentas diagnósticas confiáveis, o diagnóstico precoce da disfunção hepática pode não ocorrer. A incidência precisa da disfunção secundária à sepse permanece de difícil estabelecimento, tanto devido à ausência de uma definição consensual precisa quanto a diferentes momentos de observação (NESSELER et al., 2012). Dentre as diferentes falências orgânicas (por exemplo circulatória, respiratória e renal), a disfunção hepática possui grande relevância prognóstica no curso clínico da sepse e é um poderoso preditor independente de mortalidade em humanos (DIZIER et al., 2015).

A fisiopatologia da disfunção hepática é complexa e ainda não completamente entendida. Sabe-se que alterações metabólicas e respostas inflamatórias levam a uma alteração da função hepática de biotransformação, especialmente a redução da atividade do citocromo P450. Portanto, a eliminação de compostos endobióticos e xenobióticos é considerada prejudicada (NESSELER et al., 2012).

Conclui-se que a sepse causa injúria hepática e a injúria hepática exacerba a gravidade da sepse, com efeitos amplificadores mútuos. A atenuação da injúria e o restabelecimento do equilíbrio de respostas pró- e anti-inflamatórias hepáticas poderá reduzir a morbimortalidade através da regulação das respostas imunes sistêmicas e da proteção orgânica contra injúrias (YAN et al., 2014).

2.3.5 – Alterações renais

O desenvolvimento de injúria renal aguda (IRA) durante a sepse contribui para morbidade, prediz maior mortalidade, tem efeitos significativos nas funções de diversos órgãos, está associada a aumento do tempo de internação em unidade de tratamento intensivo (UTI) e consome recursos financeiros significativos (ZARJOU; AGARWAL, 2011). Em torno de 45 a 70% de pacientes humanos com IRA estão em quadros sépticos e há elevada mortalidade nesse

subgrupo. Devido à complexidade da fisiopatologia da sepse e da IRA, não há explicação única para todas as características da IRA nesse contexto (DOI, 2016).

A fisiopatologia é complexa e multifatorial, incluindo alterações hemodinâmicas intrarenais, disfunção endotelial, infiltração de células inflamatórias no parênquima do órgão, trombose intraglomerular e obstrução tubular por células necróticas e debris. Além disso, os estados pró e anti-inflamatórios, caracterizados por ativação do sistema complemento e da coagulação, ativação de proteases, produção de citocinas pró e anti-inflamatórias, apoptose linfocitária, redução da fagocitose e quimiotaxia têm sido considerados potenciais mecanismos fisiopatológicos. A hipotensão sistêmica, resultando em isquemia renal, também é fator contribuinte dentre os mecanismos desencadeadores da injúria renal (VRIESE, DE, 2003; ZARJOU; AGARWAL, 2011; DOI, 2016).

A recuperação do paciente depende da retirada de células tubulares necróticas e de debris, além de regeneração e reparo de células renais, caso possível. Entretanto, o tratamento ainda é apenas de suporte: normalização de parâmetros hemodinâmicos através de fluidoterapia e uso de vasopressores quando necessário (VRIESE, DE, 2003).

2.3.6 – Alterações pancreáticas

A disfunção de diversos órgãos já foi bem estabelecida e caracterizada. Entretanto, pouca atenção tem sido direcionada à função pancreática exócrina durante a sepse e choque séptico (TRIBL et al., 2003). O aumento das enzimas pancreáticas pode ocorrer devido à pancreatite aguda ou outras causas não específicas como traumatismo crânio-encefálico e injúria renal aguda e, a menos que ocorra essa elevação, o envolvimento pancreático pode permanecer oculto por dias (AGRAWAL et al., 2015). A prevalência da insuficiência pancreática exócrina em pacientes críticos é de 52,2%, apesar de apenas 34,9% desses pacientes apresentarem aumento de níveis de lipase e apenas 30,2% apresentaram aumento de amilase sérica (WANG et al., 2013).

Estudos animais demonstraram previamente a grande vulnerabilidade da perfusão pancreática já em estágios iniciais da sepse (FISH et al., 1986), determinando grande influência na função exócrina do pâncreas. Pacientes em choque séptico sofrem maiores danos que aqueles em sepse e, mesmo que com danos menores, nos pacientes sépticos já ocorre uma redução significativa na secreção de amilase e quimiotripsina (TRIBL et al., 2003). A redução do fluxo pancreático pode ocorrer antes ou sem mudanças nas pressões de perfusão sistêmicas (FISH et al., 1986), inferindo-se que o sangue é preferencialmente direcionado a órgãos que não o pâncreas. Um experimento utilizando modelo suíno de sepse hiperdinâmica demonstrou que a infusão de fluidos aumentou em três vezes o fluxo sanguíneo sistêmico, porém o fluxo ao pâncreas permaneceu 26% abaixo do valor basal (HILTEBRAND et al., 2000). A análise de tais dados sugere que ocorre um prejuízo desproporcional à perfusão pancreática em situações com concomitante disfunção circulatória (TRIBL et al., 2003).

2.4. Tratamento e prognóstico

A campanha Sobrevivendo à Sepse (*Surviving Sepsis Campaign*) de 2016 traz as recomendações mais atuais no tratamento da sepse e do choque séptico através de consenso entre especialistas internacionais, na intenção de proporcionar orientações aos clínicos (RHODES et al., 2017).

Uma vez que sepse e choque séptico são emergências médicas, recomenda-se que o tratamento seja iniciado imediatamente com a reanimação volêmica. O fluido recomendado inicialmente é o cristalóide, mais recomendado para reduzir a hipoperfusão resultante da sepse. Após a reanimação volêmica, o paciente deve ser reavaliado e a fluidoterapia guiada a partir dos dados obtidos através do exame físico, assim como de outros métodos invasivos ou não invasivos. Como meta inicial, o guia sugere uma pressão arterial média (PAM) de 65mmHg em pacientes em choque séptico que requerem vasopressores como terapia adjuvante (RHODES et al., 2017).

A utilização de vasopressores para alcançar uma PAM de 65mmHg é requerida para manutenção da vida e para manter a perfusão em hipotensão grave, com risco à vida, mesmo caso a hipovolemia ainda não tenha sido resolvida. O fármaco de primeira escolha é a norepinefrina, e

a vasopressina ou a epinefrina são recomendada quando há necessidade de um agente adicional para manter pressão arterial adequada ou caso a norepinefrina não seja efetiva (RHODES et al., 2017).

Recomenda-se também que culturas sejam obtidas rotineiramente, antes da aplicação de agente antimicrobianos, caso tal procedimento não atrase a aplicação da medicação. A campanha determina que a administração de antimicrobianos seja precoce, em até 1 hora após a admissão do paciente. A cada hora de atraso na administração da droga, pode-se observar aumento da mortalidade em pacientes humanos (RHODES et al., 2017).

A terapia antimicrobiana empírica de amplo espectro tem por objetivo atingir o maior número de patógenos, baseada na doença apresentada pelo paciente e por padrões locais de infecção. Sua seleção deve se basear no sítio anatômico do foco infeccioso, agentes prevalentes na comunidade e no ambiente nosocomial, os padrões de resistência dos patógenos, a presença de defeitos imunes específicos (neutropenia, esplenectomia e outros), assim como a idade e comorbidades dos pacientes. Os antimicrobianos não devem ser utilizados em pacientes com estados inflamatórios graves de causa não infecciosa (RHODES et al., 2017). Para o caso de choque séptico, a recomendação atual é que seja utilizada uma combinação de antimicrobianos (pelo menos duas classes distintas), tendo em mente o patógeno mais provável. Ressalta-se a importância do conhecimento do foco séptico através de diagnóstico rápido que permita medidas de controle como drenagem de abscessos, debridamento de tecido necrótico, remoção de um dispositivo hospitalar potencialmente infectado (cateter periférico, cateter venoso central, sondas, cateter de Swan-Ganz) e um controle, se possível, definitivo do foco de origem (RHODES et al., 2017)

Baixas doses de esteroides, como a hidrocortisona, podem ser utilizadas em pacientes com hipotensão refratária à reposição volêmica e ao uso de vasopressores, ou seja, em choque séptico. Em cães e gatos, recomenda-se a dose de 0,5mg/kg por via intravenosa a cada 6 horas por 4 dias, em seguida a cada 8 horas por 3 dias e, por último, a cada 12 horas por mais 3 dias (RABELO, 2013).

Outras medidas como controle glicêmico, transfusão sanguínea, ventilação mecânica de estratégia protetora em caso de falência respiratória, nutrição precoce, profilaxia de úlceras de pressão para pacientes em risco, profilaxia de trombose, são também importantes no manejo de pacientes em sepse grave ou choque séptico, não devendo ser negligenciadas (RHODES et al., 2017).

3. SALINA HIPERTÔNICA

Anormalidades microcirculatórias disseminadas e alterações celulares culminando em incompatibilidade entre fluxo sanguíneo e requerimentos metabólicos tissulares, particularmente na circulação esplâncica, são comuns em pacientes sépticos e têm sido implicadas na mortalidade relacionada à sepse devido à disfunção de múltiplos órgãos (GARRIDO et al., 2006). Por isso, a reposição volêmica adequada é um elemento importante no tratamento desses pacientes (HAREN, VAN et al., 2012) e o manejo hemodinâmico na sepse grave e choque séptico inclui a rápida restauração do volume intravascular a um equilíbrio adequado entre entrega sistêmica de oxigênio e a demanda (OLIVEIRA et al., 2002; FRIEDMAN et al., 2008). A infusão de grande volume de fluidos é associada a efeitos adversos como extravasamento para o espaço intersticial e, em particular na sepse, isso pode resultar em edema pulmonar. Não obstante, a reposição volêmica adequada com normalização hemodinâmica pode não ser suficiente para prevenir disfunção microcirculatória persistente, que pode causar isquemia e dano tecidual (OLIVEIRA et al., 2002) e a maioria das lesões celulares acontece após a reanimação volêmica (FRIEDMAN et al., 2008).

Através do aumento da osmolaridade plasmática ocasionado pela infusão de SH, há o direcionamento do fluido dos compartimentos intersticial ou extravascular para o intravascular, resultado na elevação da pressão arterial, a oferta de oxigênio e a taxa de extração de oxigênio. O efeito hiperosmolar direto pode estar relacionado a melhor contratilidade cardíaca ao restaurar o potencial transmembrana ou ao reduzir o edema dos cardiomiócitos e restaura o potencial transmembrana (OLIVEIRA et al., 2002). Na reanimação com volume reduzido o fluido

intracelular é primariamente mobilizado do endotélio microvascular e eritrócitos, com efeito mais pronunciado em capilares nos quais o edema é maior. O resultado é a redução da resistência hidráulica e melhora na perfusão tecidual (OLIVEIRA et al., 2002). Os principais efeitos da SH estão descritos na figura 5.

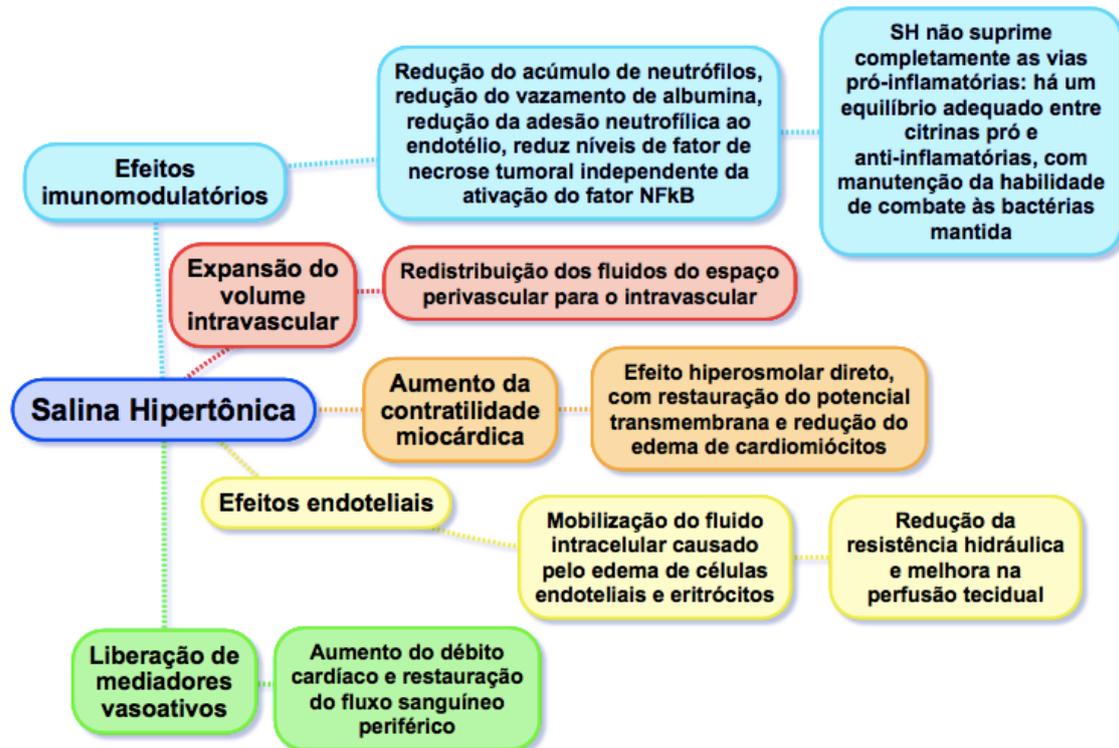


Figura 5. Principais efeitos observados com a utilização de Salina Hipertônica em modelos experimentais de sepse. SH (salina hipertônica).

Os efeitos anti-inflamatórios da SH podem reduzir a excessiva atividade pró-inflamatória da sepse, de modo que, uma terapia que reduza os componentes danosos da sepse, isto é, isquemia e inflamação, possivelmente terá um impacto marcante no tratamento da sepse (OLIVEIRA et al., 2002; FRIEDMAN et al., 2008). SHIH et al. (2012), em um modelo experimental murino, induziu a sepse através de ligadura e punção de cecal. Dois grupos foram tratados com SH; um deles recebeu a solução duas vezes (3 e 9 horas após a cirurgia) e o outro apenas uma dose, 3 horas após a cirurgia. Os autores concluíram que a reanimação com SH reduziu a piora dos animais sépticos acometidos por síndrome da disfunção de múltiplos órgãos, possivelmente devido à manutenção do equilíbrio ácido-básico, restauração do equilíbrio eletrolítico, atenuação da falência circulatória, da acidose metabólica e hipercalemia, redução dos mediadores inflamatórios (NO e IL-1 β) e redução da mortalidade 18 horas após a cirurgia. Além disso, demonstrou-se que a utilização da SH duas vezes resultou em melhora significativa da hiponatremia e hipocalcemia induzidas no modelo de sepse com ligadura e punção de ceco (SHIH et al., 2012). Resultados similares foram encontrados em um estudo prospectivo, randomizado e controlado envolvendo pacientes em choque séptico quando foram comparados os resultados da reanimação volêmica com SH associada a hidroxietilamido 6% ou com salina 0,9% associada a hidroxietilamido 6%. A utilização de SH resultou em melhora na função cardíaca e estado hemodinâmico de modo independente da expansão plasmática. Entretanto, seu uso não foi superior à solução isotônica quando comparados, na fase inicial do choque séptico, a taxa de perfusão da mucosa gástrica e a microcirculação sublingual. Os autores ressaltam a necessidade de estudos relativos à infusão de mais de uma administração, ou da infusão contínua, de SH para verificar a resposta orgânica, o melhor momento de uso e seus efeitos em pacientes em sepse (HAREN, VAN et al., 2012).

Estudos de choque séptico em modelos animais confirmam que a solução hipertônica pode ser uma ferramenta útil, por ser capaz de reduzir o dano pulmonar e intestinal, além de uma menor translocação bacteriana quando comparada à solução de ringer-lactato (SHIH et al., 2012). GARRIDO et al. (2006) mostraram que a solução hipertônica (SH) e a de ringer-lactato (RL) geravam benefícios hemodinâmicos, porém apenas a SH aumentava a extração mesentérica e sistêmica de oxigênio, sugerindo que a SH consegue melhorar a redistribuição do fluxo sanguíneo e a perfusão microcirculatória. Diversos benefícios foram percebidos com o uso da SH na reposição volêmica de pacientes em choque séptico: expansão do volume intravascular e resultante melhora na função cardiovascular, bem como nos parâmetros hemodinâmicos, melhor redistribuição sanguínea e melhora na microcirculação (FRIEDMAN et al., 2008). As ações mais importantes relatadas na literatura com o uso de SH são a restauração do volume plasmático e da pressão sanguínea arterial (SIRITONGTAWORN et al., 1989), melhora do débito cardíaco por aumento da pré-carga, redução do edema endotelial e tecidual (SZTARK et al. 1997), vasodilatação arteriolar (KREIMEIER et al., 1990), reversão do choque hemorrágico refratário, correção da acidose metabólica (ROCHA E SILVA et al., 1987), modulação da liberação de citocinas (COIMBRA et al., 1996; HORTON et al., 2006) fluxo sanguíneo e recuperação da função dos rins, fígado e intestino (KREIMEIER et al., 1990), melhora da microcirculação (ZALLEN et al., 2000) e efeitos imunomoduladores (ZALLEN et al., 2000; HORTON et al., 2006).

Apesar de possuir um tempo de ação curto, a modulação das funções imunes promove efeitos a longo prazo e tardios, melhorando o padrão hemodinâmico e produzindo níveis mais baixos de citocinas inflamatórias e, portanto, redução no dano tecidual com mortalidade reduzida em modelos animais. Os efeitos anti-inflamatórios da SH, sobretudo em neutrófilos, estresse oxidativo e liberação de citocinas pode reduzir a excessiva atividade pró-inflamatória na sepse (FRIEDMAN et al., 2008).

Diversos mecanismos têm sido implicados no modo pelo qual a SH é capaz de modular a resposta inflamatória, dentre elas a atenuação da função neutrofílica, a supra-regulação da função de células T e a redução da adesão e rolamento de leucócitos ao endotélio capilar (GUNDERSEN et al., 2010). Porém, através de um estudo utilizando-se sangue de pessoas saudáveis, com administração de lipopolissacarídeos bacterianos (LPS) ou peptídeoglicanos derivados de *S. aureus* (PeG), sugeriu-se também que a hiperosmolalidade por si só seja capaz de inibir a síntese de citocinas (IL-1ra, TNF-alfa, IL-1beta, IL-6), embora apenas em osmolalidades mais elevadas e quando o estímulo é realizado através de peptídeoglicanos. Os autores citaram ainda a capacidade da SH em restringir a ativação dos polimorfonucleares (PMN) e em supra-regular a função de células T, que seria capaz de prevenir complicações graves devido à ativação excessiva de PMN, que causariam danos teciduais, e posterior paralisia do sistema imune adaptativo (que permitiria a ocorrência de infecções oportunistas e sepse) (GUNDERSEN et al., 2010). Em um modelo de resposta inflamatória endotoxêmica em ratos, induzida por LPS, e tratada ou com SH ou com solução fisiológica 0,9% (SF), observou-se que o tratamento com SH foi capaz de aumentar a sobrevivência quando em comparação ao grupo sem tratamento ou aquele tratado com SF. A SH foi capaz de reduzir níveis de citocinas pró-inflamatórias sem completamente inibir sua atividade, o que proporciona níveis apropriados e fisiológicos para a atividade das citocinas. Os níveis de IL-10 também foram reduzidos com a infusão de SH, com redução da inflamação decorrente da aplicação de LPS (THEOBALDO et al., 2012).

Dentre os efeitos da SH nas células, há regulação na expressão e liberação de elastase, citocinas, radical livre e adesão molecular. Além disso, a solução pode aumentar a transcrição de genes de IL-10, reduzir TNF dos macrófagos peritoneais apesar do fator nuclear kappa-B. Em diversas linhagens de células demonstrou-se que a SH reduz a produção de TNF-alfa, IL-1beta e IL-6 (FRIEDMAN et al., 2008).

CAPÍTULO II

Associação da ocorrência de óbito com parâmetros clínicos e hematológicos de cães naturalmente infectados com o parvovírus PVC-2: Estudo retrospectivo de 101 casos.

Association of the occurrence of death with clinical and hematological parameters of dogs naturally infected with the PVC-2 parvovirus: Retrospective study of 101 cases.

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi verificar o valor prognóstico de parâmetros físicos e hematológicos de cães naturalmente infectados pelo parvovírus PVC-2. Para tal, realizou-se um estudo retrospectivo que analisou 101 casos de parvovirose canina. Destes, 27,2% (28/103) resultaram em óbito, sendo 96,4% (27/28) com ocorrência nos primeiros quatro dias de internamento no hospital veterinário. Na comparação de parâmetros físicos entre o grupo de animais que foram à óbito e o grupo de cães sobreviventes, naqueles que foram à óbito as medianas das frequências cardíaca (FC) e respiratória (f) foram significativamente maiores, a pressão arterial sistólica (PAS) menor e a temperatura retal (Tr) não apresentou diferença significativa. De acordo com os 101 hemogramas realizados no dia de admissão no hospital veterinário, apresentaram anemia, leucopenia e trombocitopenia, 48,5%, 85,1% e 24,8% dos animais, respectivamente, com diferença significativa na variável leucócitos totais entre os animais sobreviventes (mediana 2.470 céls/ μ L) e que foram à óbito (mediana 1.030 céls/ μ L). A taxa de mortalidade dos animais não leucopênicos foi de 13,3% (2/15). Nos animais mais intensamente leucopênicos (<1.000 céls/ μ L), a taxa de mortalidade, de 68,4% (13/19), foi significativamente maior que dos demais pacientes pelo teste de qui-quadrado ($p < 0,0007$). Na associação dos parâmetros físicos e hematológicos, observou-se que 28,7% (29/101) dos casos de parvovirose não apresentaram hipotensão, taquicardia ou leucopenia intensas e 37,6% (38/101) apresentaram somente uma destas condições clínicas, totalizando 66,3% (67/101) dos animais com no máximo uma destas alterações. Dos cães que foram à óbito e sobreviveram, 14,3% (4/28) e 86,3% (63/73), respectivamente, apresentaram no máximo um parâmetro alterado. Ao contrário, a condição de todos os parâmetros alterados foi observada em 2,7% (2/73) dos sobreviventes e em 39,3% (11/28) daqueles que tiveram óbito e, quando adicionados aos casos com todos os parâmetros alterados, os casos com duas alterações, 13,7% (10/73) e 85,7% (24/28) dos animais que sobreviveram ou foram à óbito, respectivamente, encontraram-se nesta situação. De acordo com os resultados obtidos é possível concluir que em cães portadores de parvovirose a associação dos resultados dos exames físico e hematalógico são de grande utilidade como fator prognóstico, com animais portadores de hipotensão, taquicardia e leucopenia intensas, ou com pelo menos duas destas condições, apresentando maior risco de morte.

Palavras-chave: parvovirose, mortalidade, leucopenia, hipotensão, taquicardia.

ABSTRACT

The objective of the present study was to verify the prognostic value of the physical and hematological parameters of dogs naturally infected by the PVC-2 parvovirus. For this, a retrospective study was carried out, which analyzed 103 cases of canine parvovirus. Of these, 27.2% (28/101) resulted in death, 96.4% (27/28) of which occurred within the first four days of admission to the veterinary hospital. In the comparison of physical parameters between the group

of animals that died and the group of surviving dogs, the median values of the heart rate (HR) and the respiratory rate (f) were significantly higher, systolic blood pressure (SBP) and the rectal temperature (Tr) did not present a significant difference. According to the 101 hemograms performed on the day of admission to the veterinary hospital, anemia, leukopenia and thrombocytopenia were present on 48.5%, 85.1% and 24.8% of the animals, respectively, with a significant difference in the total leukocytes among the surviving animals (median 2,470 cells / μ L) and died (median 1,030 cells / μ L). The mortality rate of non-leucopenic animals was 13.3% (2/15). In the more intensely leucopenic animals (<1,000 cells / μ L), the mortality rate, 68.4% (13/19), was significantly higher than the other patients (chi-square test ($p < 0.0007$)). In the association of physical and hematological parameters, 28.7% (29/101) of parvovirus cases did not present intense hypotension, tachycardia or leucopenia, and 37.6% (38/101) presented only one of these clinical conditions, totaling 66.3% (67/101) of the animals with at most one of these changes. Of the dogs that died and survived, 14.3% (4/28) and 86.3% (63/73), respectively, had at most one altered parameter. On the contrary, the condition of all altered parameters was observed in 2.7% (2/73) of the survivors and in 39.3% (11/28) of those who died and, when added to the cases with all altered parameters, the cases with two alterations, 13.7% (10/73) and 85.7% (24/28) of the animals that survived or died, respectively, found themselves in this situation. According to the results obtained, it is possible to conclude that in dogs with parvovirus, the association of physical and hematologic findings is of great use as a prognostic factor, with animals with severe hypotension, tachycardia and leucopenia, or with at least two of these conditions, presenting an increased risk of death.

Key words: parvovirus, mortality, leukopenia, hypotension, tachycardia

INTRODUÇÃO

A parvovirose canina, relatada pela primeira vez em 1973, representa ainda hoje uma doença com elevadas taxas de mortalidade em cães jovens (GODDARD; LEISEWITZ, 2010). O fator de risco mais comumente verificado nesta enfermidade é a falta de imunidade protetora, tanto pela falha na transferência da imunidade passiva como por esquemas vacinais incompletos ou mesmo ausentes. Também pode ocorrer falha na indução de imunidade por vacinas devido à interferência de anticorpos maternos, que possuem meia-vida de aproximadamente 10 dias (SMITH-CARR et al., 1997). Há ainda uma janela de suscetibilidade quando os anticorpos maternos ainda são capazes de interferir na resposta imune à vacina mas são incapazes de proteger contra a infecção pelo parvovírus (PRITTIE, 2004). Em filhotes com mais de duas semanas de vida, o parvovírus acomete principalmente tecidos linfóides, medula óssea e epitélio intestinal, refletindo em sinais clínicos inicialmente gastrointestinais, como melena, vômitos, anorexia e dor abdominal (PRITTIE, 2004).

Após exposição a fezes contaminadas, a replicação viral inicia-se, entre o primeiro e o terceiro dia após a infecção, no tecido linfóide da orofaringe, linfonodos mesentéricos e timo, o que pode resultar na depleção das células linfóides. Concomitante a isto, pode ocorrer a destruição dos precursores hematopoiéticos da medula óssea que, associada à indução de uma resposta imune celular, pode resultar em alterações hematológicas intensas, particularmente nas concentrações sanguíneas de neutrófilos e linfócitos (MEUNIER et al., 1985; PARRISH, 1995; BREUER et al., 1998; SCHOEMAN et al., 2013). A depleção do tecido linfóide e a destruição dos precursores na medula óssea, agravadas pela demanda celular aumentada, podem desencadear alterações leucocitárias intensas, principalmente a leucopenia, que está correlacionada ao maior risco de óbito (GODDARD et al., 2008; SCHOEMAN et al., 2013). A partir do terceiro dia após exposição a fezes contaminadas, começa a ocorrer disseminação viral para as criptas intestinais através de viremia, preferivelmente em tecido com células de rápida multiplicação, como o epitélio de revestimento do trato gastrointestinal e o tecido linfóide. O desenvolvimento de enterite hemorrágica ocorre quatro a cinco dias após a exposição oral (POLLOCK; COINE, 1993; GREENE; DECARO, 2012).

O objetivo do presente estudo foi verificar o valor prognóstico de parâmetros clínicos, dados vacinais, idade e alterações hematológicas à admissão e ao longo da internação de cães comparvovirose naturalmente infectados.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo dos casos de parvovirose canina atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), no período de janeiro de 2014 a julho de 2017, através do acesso ao banco de dados. Os critérios de inclusão do estudo foram cães com idade inferior a 12 meses com diagnóstico de parvovirose confirmado por meio da técnica de imunoenensaio cromatográfico (BioEasy® - AlereParvovirose Ag) em amostra de *swab* fecal, totalizando 103 casos. Os prontuários foram verificados quanto à idade, dias até o óbito, valores de frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f), pressão arterial sistólica (PAS) e temperatura retal (Tr) à admissão. Foram utilizados os seguintes valores de normalidade para os parâmetros clínicos de cães filhotes: FC entre 70 e 150bpm, f de até 40 incursões por minuto, Tr entre 37,5°C a 39,2°C e, por fim, a PAS mínima de 120mmHg e máxima de 150mmHg, com os casos de PAS \leq 90mmHg sendo classificados como hipotensão grave (BROWN et al., 2007; FEITOSA, 2014).

Em 101 dos 103 casos analisados (98,1%), foi possível avaliar os hemogramas realizados no dia de admissão no hospital veterinário. Adicionalmente, em 29 casos (28,2%) foi possível avaliar hemogramas seriados, realizados no dia de admissão no hospital veterinário (M1), entre o segundo ou terceiro dia de internamento (M2-3) e entre o quarto ou quinto dia de internamento (M4-5). As amostras de sangue, coletadas em tubos de tampa roxa, contendo ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), foram processadas no período máximo de 12 horas. O hematócrito ou volume globular (VG) foi obtido por meio de microcentrifugação. As contagens de hemácias, leucócitos totais e plaquetas e as concentrações de hemoglobina foram obtidas por meio de aparelho hematológico (Abacus®). Os índices eritrocitários (VCM, HCM e CHCM) foram obtidos por meio de cálculo. A contagem diferencial dos leucócitos e as avaliações morfológicas dos tipos celulares foram realizadas em 100 leucócitos de esfregaços sanguíneos confeccionados no prazo máximo de uma hora após a coleta de sangue.

Análise estatística. Foi utilizado um delineamento inteiramente casualizado, sendo as parcelas formadas por dois grupos, definidos pelo prognóstico (sobrevivência ou óbito) e cada animal, uma unidade experimental ou repetição. Utilizou-se o software GraphPadPrism 6.02 e foram consideradas significativas as diferenças com $p < 0,05$.

A frequência de óbitos, dentre os 101 casos, de acordo com o tempo (inferior ou superior a quatro dias), contagem global de leucócitos (<1000, 1000-1499, 1500-1999, 2000-2999, 3000-5999 e > 6000) e número de parâmetros (físicos e hematológicos) alterados, foi comparada pelo teste de qui-quadrado. A correlação de Spearman foi utilizada para verificar a relação entre o prognóstico e as demais variáveis estudadas (idade, parâmetros vitais e dados do hemograma) para os 101 casos. As correlações significativas foram consideradas fortes quando ocorreram em mais de 49% da população estudada ($r_s > 0,07$), moderada, quando ocorreram em 9 a 49% ($0,3 < r_s < 0,7$), e fraca, quando ocorreram em menos de 9% da população ($r_s < 0,3$).

As variáveis paramétricas clínicas (idade, parâmetros vitais) e hematológicas foram testadas quanto a normalidade, pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As comparações das médias (distribuição normal) e medianas (distribuição não normal), nos 101 casos, entre sobreviventes e pacientes que vieram a óbito, foram realizadas pelo teste de Mann-Whitney (FC, f, TR, PAS, contagem de leucócitos totais e plaquetas) e t de student (volume globular). Ao considerar a magnitude da leucopenia, os pacientes deste estudo foram divididos em seis grupos (<1000, 1000-1499, 1500-1999, 2000-2999, 3000-5999 e > 6000), e a comparação foi realizada pelo teste de Kruskal-wallis ad-hoc Dunns (idade, contagem de plaquetas, neutrófilos e linfócitos) e ANOVA ad-hoc Tukey (volume globular). Considerando-se os três momentos de avaliação hematológica (M1- admissão, M2- segundo ou terceiro dia de internamento, M3- quarto ou quinto

dia de internamento), em 29 casos utilizou-se os testes de Kruskal-wallis ad-hoc Dunns (contagem de leucócitos) e ANOVA ad-hoc Tukey (volume globular e contagem de plaquetas).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No presente estudo foi observada uma taxa de mortalidade de 27,2% (28/103), todas atribuídas a complicações da parvovirose canina. Esta taxa é semelhante aos relatos da literatura (PRITTIE, 2004; CASTRO et al., 2013). Os óbitos se concentraram principalmente nos quatro primeiros dias de internamento, sendo 25,0% (7/28) no primeiro dia; 35,7% (10/28) no segundo; 28,6% (8/28) no terceiro e 7,1% (2/28) no quarto dia de internamento. Os quatro primeiros dias representaram, portanto, 96,4% (27/28) dos óbitos, sendo que 89,3% (25/28) ocorreram nos primeiros três dias. Apenas um caso ocorreu fora do período de quatro dias, mais precisamente no décimo-primeiro dia de internamento. A mortalidade foi, portanto, de 24,8% (27/103) nos primeiros quatro dias e 1,3% (1/76) nos dias subsequentes, sendo essa diferença altamente significativa ($p < 0,0001$) pelo teste de qui-quadrado.

A média de idade dos animais diagnosticados com parvovirose foi de $5,7 \pm 0,7$ meses, com 2/3 dos casos (66,7%) concentrando-se nas idades de três a seis meses. Este resultado está em acordo com Prittie (2004), que relata maior morbidade na parvovirose em cães com até seis meses de idade. Esta faixa etária representou 42,8% (12/28) das mortalidades, não havendo, segundo a análise de correlação de Spearman e o teste de Mann-Whitney, associação com a ocorrência de óbito.

A maioria dos animais acometidos pela parvovirose canina não havia sido vacinada (46,6%) ou possuía esquema de vacinação incompleto (30,0%). Nos demais cães, 4,9% possuíam vacinação completa e em 18,4% não havia informação a respeito de vacinas. Estes dados são semelhantes aos reportados por Ling et al. (2004) para cães da Austrália portadores de parvovirose, com 3,3% animais com vacinação completa, 17,0% com vacinação incompleta, 58,3% com vacinação ausente e 17,0% com estado vacinal desconhecido pelo tutor. Quanto a ocorrência de óbitos, não houve correlação do estado vacinal com o prognóstico ($p = 0,4$) e nem diferença na mortalidade em relação ao estado vacinal, pelo teste de qui-quadrado ($p = 0,4$). Em cães jovens, define-se esquema de vacinação completo quando o animal recebe a primeira dose com seis a oito semanas de idade e, posteriormente, novas aplicações a cada duas a quatro semanas até as 16 semanas de idade (DAY et al., 2016). Os principais fatores que podem estar associados à porcentagem de cães vacinados que adoeceram (4,9% dos casos) incluem a interferência de anticorpos maternos, as estirpes variantes e as cargas virais excessivas (LAMM; REZABEK, 2008). Desta forma, de acordo com Schultz (2006), a efetividade vacinal varia de 25% em filhotes com seis semanas de idade a 95% em cães com 18 semanas de idade, devido à interferência dos anticorpos maternos nas primeiras semanas de vida. Ressalta-se que o presente estudo analisou a associação do estado de vacinação com a mortalidade, mas não com a morbidade.

Os resultados das variáveis do exame físico aferidas no presente estudo, distribuídas em grupos de sobreviventes e de ocorrência de óbito, estão representados na tabela 1 pelas medianas e pelos valores mínimos e máximos.

Tabela 1. Medianas e valores mínimos e máximos de variáveis do exame físico realizado no dia de admissão no hospital veterinário de 103 cães naturalmente infectados pelo parvovírus PVC-2, distribuídos em grupos de sobreviventes (n=75) e de ocorrência de óbitos (n=28).

	FC (bpm)		f (ipm)		Tr (°C)		PAS (mmHg)	
	Sobrevida	Óbito	Sobrevida	Óbito	Sobrevida	Óbito	Sobrevida	Óbito
Mediana	148,0 a	172,0 b	28,0 a	45,0 b	38,5 a	38,8 a	96,0 a	85,0 b
Mínimo	88,0	104,0	16,0	22,0	33,6	34,9	64,0	70,0
Máximo	240,0	202,0	96,0	68,0	40,2	40,7	162,0	96,0
Estatística	Mann-Whitney ($p=0,005$)		Mann-Whitney ($p=0,0006$)		Mann-Whitney ($p=0,8$)		Mann-Whitney ($p < 0,0001$)	

FC: Frequência cardíaca; f: Frequência respiratória; Tr: Temperatura retal; PAS: Pressão arterial sistólica.

Letras minúsculas diferentes referem a medianas distintas pelo teste estatístico.

Os sobreviventes apresentaram medianas das frequências cardíaca (FC) e respiratória (f) significativamente maiores do que aqueles que foram a óbito, enquanto a pressão arterial sistólica (PAS) foi menor neste mesmo grupo, o que demonstra a maior gravidade do quadro clínico desses animais. Não foi observada diferença significativa da variável temperatura retal (Tr). Pelo teste de correlação de Spearman ocorreram correlações positivas entre o óbito e as variáveis FC e f, e correlação negativa entre o óbito e a PAS. Estas correlações foram fracas na variável FC ($p=0,005$, $r_s=0,277$) e moderada nas variáveis f ($p=0,0005$, $r_s=0,336$) e PAS ($p<0,0001$, $r_s=-0,442$). Salientando-se que em todas estas variáveis clínicas há uma grande intersecção entre os valores mínimos, medianas e máximos, pode-se concluir que, estes resultados, confirmados pelo teste de qui-quadrado, caracterizam a relevância destes exames para o prognóstico da parvovirose canina, principalmente no que se refere a f e a PAS. Entretanto, estas associações entre as variáveis clínicas e o prognóstico, não foram observadas em outro estudo da parvovirose canina, embora, tenha sido observado que os animais que se enquadravam nos critérios de síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) possuíam maior gravidade (KALLI et al., 2010).

A taquicardia, observada em 85,7% (24/28) dos casos de óbito e em 44,0% (33/75) dos cães sobreviventes, apresentou correlação moderada ($p=0,0005$) com o óbito. A taquipneia, presente em 53,6% (15/28) dos cães que foram a óbito e em 25,3% (19/75) daqueles que sobreviveram, apresentou fraca correlação $p=0,03$. Em relação a PAS, 89,2% (25/28) dos cães que foram a óbito apresentaram valores de hipotensão grave (≤ 90 mmHg). A mesma condição foi observada em 28,0% (21/75) dos sobreviventes. Os valores da PAS resultaram em correlação moderada ($p<0,0001$) entre as condições de sobrevida e óbito. Na Tr não ocorreu correlação ($p=0,09$) da temperatura com as condições de sobrevida e óbito, com os indivíduos de ambos os grupos se apresentando predominantemente em normotermia.

A taquicardia e a hipotensão podem ser atribuídas à diminuição da perfusão tecidual gerada pela desidratação que, por sua vez, foi causada pela perda gastrointestinal de líquido e proteínas (PRITTIE, 2004; SCHOEMAN et al., 2013). A taquipneia pode ser consequência da resposta à dor abdominal, frequente em cães com parvovirose, ou como resposta compensatória a uma possível acidose metabólica (PRITTIE, 2004; GODDARD; LEISEWITZ, 2010; MYLONAKIS et al., 2016).

Os hemogramas realizados no dia de admissão no hospital veterinário apresentaram valores médios nas variáveis volume globular, contagem de leucócitos e contagem de plaquetas, de 38,3%; 3.523 céls/ μ L e 272.000 céls/ μ L, respectivamente. Utilizando os valores de referência utilizados no laboratório em que as amostras foram processadas (VG:37-55%; contagem de leucócitos: 6.000-17.000 céls/ μ L e contagem de plaquetas: 175.000-500.000 céls/ μ L), os valores médios obtidos podem ser classificados como normocitêmico, leucopênico e com valores de plaquetometria dentro dos intervalos de referência.

Apesar do valor médio do volume globular estar em normocitemia, 48,5% dos cães apresentaram anemia no dia de admissão no hospital veterinário. No leucograma, a leucopenia foi observada em 85,1% dos casos, causada principalmente por neutropenia e linfopenia, que foram observadas em 97,5% e 88,9% dos hemogramas, respectivamente. No exame das plaquetas, a trombocitopenia esteve presente em 24,8% dos hemogramas.

Os resultados dos hemogramas realizados no dia de admissão no hospital veterinário, de acordo com a condição de óbito (28/101) ou sobrevida (73/101), estão representados na tabela 2.

Tabela 2. Médias, desvios-padrão (D.P.) e mediana do volume globular e das contagens de leucócitos totais e de plaquetas dos hemogramas de 101 cães naturalmente infectados pelo parvovírus PVC-2, realizados no dia de admissão no hospital veterinário, subdivididos em grupos de animais sobreviventes (n=73) e de animais que foram a óbito (n=28).

	Volume Globular (%)		Leucócitos Totais (céls/ μ L)		Plaquetas ($\times 10^3$ / μ L)	
	Sobrevida	Óbito	Sobrevida	Óbito	Sobrevida	Óbito
Média	38,4a	38,2a	4.133	1.934	286,8	231,6

D.P.	7,6	9,2	5.385	2.136	164,7	161,4
Mediana	38,0	37,0	2.470 a	1.030b	265,0a	211,7 a
Estatística	tstudent (p=0,9)		Mann-Whitney (p<0,0001)		Mann-Whitney (p=0,1)	

De acordo com a Tab.2, na variável volume globular não ocorreu diferença estatisticamente significativa entre o grupo que sobreviveu e o grupo que foi a óbito, com ambas as médias próximas ao limite inferior de referência para a espécie. Também não foi observada diferença significativa entre os grupos na variável contagem de plaquetas. Na variável leucócitos totais, entretanto, os cães que foram a óbito apresentaram contagem de leucócitos significativamente menor ($p < 0,0001$) que os sobreviventes.

Neste levantamento, a média dos leucócitos totais ($4.133 \text{ céls}/\mu\text{L}$) do grupo de sobreviventes foi menor que a observada por Castro et al. (2013), também para cães que sobreviveram à parvovirose, cujo valor médio ($7.800 \text{ céls}/\mu\text{L}$) foi 1,8 vezes superior ao observado no presente estudo. Goddard et al. (2008) verificaram que a contagem de leucócitos dos cães portadores de parvovirose que sobreviveram não ficou abaixo do limite inferior de normalidade, definido pelos autores como $4.050 \text{ células}/\mu\text{L}$. Comparativamente, a mediana da contagem de leucócitos totais do grupo de sobreviventes do presente estudo ($2.470 \text{ céls}/\mu\text{L}$), foi inferior ao limite mínimo proposto por Goddard et al. (2008), caracterizando diferenças entre estes estudos nas contagens de leucócitos totais de animais sobreviventes à parvovirose canina.

Quando considerados apenas os cães que vieram à óbito, percebe-se que há marcante leucopenia, semelhante ao que foi observado por outros autores (GODDARD et al., 2008; CASTRO et al., 2013). A leucopenia é a alteração hematológica mais comum em cães diagnosticados com parvovirose, atribuída à destruição de precursores hematopoiéticos de diversas linhagens de leucócitos na medula óssea, assim como em outros órgãos linfoproliferativos como timo, linfonodos e baço (MEUNIER et al., 1985; PARRISH, 1995; BREUER et al., 1998; DOSSIN et al., 2011). Segundo um relato de literatura, em dois cães naturalmente infectados por parvovírus e apresentando leucopenia intensa, a medula óssea apresentou o compartimento de armazenamento mielóide de neutrófilos gravemente reduzido. Foram observadas também sinais indicativos de toxicidade e degeneração das séries mielóides, como basofilia e vacuolização citoplasmática, hialinização e edema nuclear (BOOSINGER et al., 1982).

Como foi observada diferença significativa na contagem de leucócitos entre os grupos de animais sobreviventes e que foram à óbito, optou-se por distribuir os casos analisados de acordo com os diferentes intervalos de leucometria dos hemogramas do dia de admissão. O número de cães, a porcentagem de óbitos, a idade e os valores da média ou da mediana – de acordo com a normalidade do comportamento dos dados – do volume globular e das contagens de leucócitos totais e de plaquetas, de cada um dos seis intervalos de leucometria estabelecidos, estão apresentados na tabela 4.

Tabela 3. Número de animais, porcentagem de óbitos e valores de média e, desvios-padrão (d.p.) ou mediana do volume globular e das contagens de leucócitos totais e de plaquetas de 101 cães naturalmente infectados pelo parvovírus PVC-2, de acordo com o intervalo da leucometria do hemograma realizado no dia da admissão no hospital veterinário.

Leucócitos (céls/ μL)	Animais (n)	Óbitos (n)	% de óbitos no grupo	% de óbitos total de óbitos	Idade (meses)	Volume Globular (%)	Plaquetas ($\times 10^3 / \mu\text{L}$)
					Mediana	Média \pm d.p.	Mediana
<1.000	19	13a	68,4	46,4	5,0 a	38,6 \pm 7,5 a	240,0 a
1.000-1.499	17	5b	29,4	17,9	4,0 a	37,8 \pm 8,4a	319,0 a
1.500-1.999	16	3b	18,8	10,7	5,0 a	38,6 \pm 6,7 a	279,5 a
2.000-2.999	16	2b	12,5	7,1	5,5 a	39,3 \pm 9,4 a	282,5 a
3.000-5.999	18	3b	16,7	10,7	6,0 a	41,3 \pm 8,2a	210,0 a
≥ 6.000	15	2b	13,3	7,1	6,0 a	33,8 \pm 6,2a	268,0 a
Estatística*	-	1	-	-	2	3	4

*Estatística: 1- Qui-quadrado ($p < 0,0007$); 2- Kruskal-Wallis ad-hoc Dunns ($p = 0,4$); 3- ANOVA ad-hoc Tukey ($p = 0,08$); 4- Kruskal-Wallis ad-hoc Dunns ($p = 0,1$).

Os grupos apresentados na Tab.4 refletem os 101 cães diagnosticados com parvovirose, distribuídos de acordo com a leucometria do dia de admissão no hospital veterinário. Apenas um dos grupos (≥ 6.000 céls/ μL) foi constituído por cães não leucopênicos, representando 14,9% (15/101) dos casos de parvovirose analisados. Neste grupo a taxa de mortalidade foi de 13,3% (2/15). Os grupos constituídos por cães intensamente leucopênicos (< 2.000 céls/ μL), que representaram 51,5% (52/101) dos pacientes, apresentaram taxa de mortalidade de 40,4% (21/52). Entre os grupos com leucopenia intensa, a taxa de mortalidade foi maior (68,4%) no grupo mais intensamente leucopênico (< 1.000 céls/ μL) que nos grupos com leucometria entre 1.000-1.499 (29,4%) e 1.500-1.999 céls/ μL (18,8%). As leucopenias inferiores a 1.000 céls/ μL estiveram relacionadas à maior ocorrência de óbito, pelo teste de qui-quadrado ($p < 0,0007$) (Tab.4). Estes dados são relevantes para o estabelecimento do prognóstico da parvovirose canina, podendo ser de grande auxílio para a conduta clínica e para o esclarecimento dos tutores do animal enfermo, principalmente quando associados aos resultados dos exames físicos.

As alterações nas contagens de leucócitos totais não foram acompanhadas por alterações nas variáveis do eritrograma e do plaquetograma. Estes achados podem ser atribuídos aos diferentes tempos de sobrevivência dos tipos celulares, já que, nos cães, os neutrófilos tendem a circular por poucas horas, as plaquetas por 7-10 dias e as hemácias por aproximadamente quatro meses (STOCKHAM; SCOTT, 2008; WEISER, 2012). Com isto, a diminuição na hematopoiese da medula óssea tende a atingir inicialmente os leucócitos.

Na tabela 5 estão apresentados os valores das medianas de neutrófilos segmentados e linfócitos, distribuídos de acordo com as faixas de leucometria observadas no hemograma realizado no dia de admissão no hospital veterinário.

Tabela 4. Médias, medianas e desvio padrão de neutrófilos segmentados e de linfócitos, decães naturalmente infectados pelo parvovírus PVC-2, de acordo com o intervalo da leucometria do hemograma realizado no dia da admissão no hospital veterinário.

Leucócitos (céls/ μL)	Animais (n)	Segmentados (céls/ μL)			Linfócitos (céls/ μL)		
		Média	Mediana	D.P.*	Média	Mediana	D.P.*
<1.000	19	132,08	61,6 abc	171,7	466,2	418,9 ab	261,2
1.000-1.499	17	395,0	358,4 bcde	160,6	618,1	635,0 bc	207,4
1.500-1.999	16	414,2	303,8 cd	342,7	957,0	885,6 cde	366,5
2.000-2.999	16	1.114,8	1.046,0 def	494,6	1.034,8	1.015,0 cde	322,1
3.000-5.999	18	1.788,5	1.620,0 ef	1.192,5	1.407,1	1.166,0 de	1.166,1
≥ 6.000	15	7.965	5.565,0 f	5.843,7	2.630,5	1.781,0 e	2.546,6
Estatística	-	Kruskall-Wallis ad-hoc Dunns ($p < 0,0001$)			Kruskall-Wallis ad-hoc Dunns ($p < 0,0001$)		

*D.P. = Desvio Padrão.

Os resultados apresentados na Tab.5 demonstram que a leucopenia da parvovirose canina está principalmente correlacionada com a neutropenia, já que em todas as faixas de leucometria apresentando leucopenia (< 6.000 céls/ μL) as medianas apresentaram-se neutropênicas, isto é, abaixo do limite inferior de referência (3.000 céls/ μL). Diferente disto, as medianas dos linfócitos apresentaram-se abaixo do limite inferior de referência (< 1.000 céls/ μL) apenas nos grupos com leucopenia intensa (< 2.000 céls/ μL). Além disto, as medianas das contagens de linfócitos foram superiores às dos neutrófilos nos grupos com leucopenias intensas. Segundo Goddard et al. (2008), na parvovirose canina, a neutropenia intensa pode ser atribuída à destruição de mieloblastos mitoticamente ativos na medula óssea por um efeito direto do vírus e também à sepsis, que leva à perda maciça de células e à marginação neutrofilica. Adicionalmente, de acordo com Schnelle e Barger (2012), o consumo aumentado e a perda secundária por lesões gastrointestinais, associado aos efeitos endotóxicos em pacientes acometidos e à destruição de

células mieloproliferativas mediada pelo parvovírus, possivelmente são contribuintes importantes para a patogênese da neutropenia. A linfopenia na parvovirose canina pode ocorrer por involução e destruição de células precursoras linfocíticas no timo, linfonodos e baço (NELSON et al., 1979; (MACARTNEY et al., 1984; GODDARD; LEISEWITZ, 2010). As diferenças de intensidade nas diminuições de neutrófilos e linfócitos podem ser atribuídas ao menor tempo de circulação dos neutrófilos em relação aos linfócitos, já que algumas unidades destes últimos podem circular por vários anos. Além disto, sabe-se que os linfócitos, ao contrário dos neutrófilos, são capazes de recircular (STOCKHAM; SCOTT, 2008; WEISER, 2012).

Na tabela 6 estão representados os resultados dos hemogramas seriados realizados no dia de admissão no hospital veterinário e nos quatro dias seguintes, distribuídos em dois grupos, de acordo com o resultado da leucometria obtida no dia de admissão no hospital veterinário.

Dos 103 casos analisados, 29 apresentaram hemogramas seriados, realizados entre o segundo e o quinto dias de internamento. Os resultados do volume globular e das contagens de leucócitos, assim como os resultados da subdivisão dos hemogramas em grupos de animais intensamente leucopênicos (<2.000 leucócitos/ μ L, n=15) e não intensamente leucopênicos (>2.000/ μ L, n=14) estão representados pelas médias ou medianas – de acordo com a normalidade do comportamento dos dados – na tabela 6.

Tabela 5. Médias e desvios-padrão do volume globular e plaquetas, e medianas de leucócitos de cães naturalmente infectados com o parvovírus PVC-2, obtidas no dia de admissão no hospital veterinário (M1), no segundo ou terceiro dia de internamento (M2-3) e no quarto ou quinto dia de internamento (M4-5), distribuídos de acordo com o intervalo da leucometria dos hemogramas realizados no dia de admissão no hospital veterinário (M1).

Parâmetro	Leucometria no M1 (cél/ μ L)	Casos (n)	Momento			Estatística
			M1	M2-3	M4-5	
Volume Globular (%)	< 2.000	15	38,9 \pm 8,2Aa	27,6 \pm 5,7Ab	28,1 \pm 7,2Ab	ANOVA ad-hoc Tukey (p < 0,0001)
	>2.000	14	38,3 \pm 9,4 Aa	32,7 \pm 5,5 Aa	28,5 \pm 6,1 Ab	
	Todos	29	38,6 \pm 4,2	30,1 \pm 0	28,3 \pm 2,8	
Leucócitos (cél/ μ L)	< 2.000	15	1.270 Aa	3.480 Aab	5.865 Ab	Kruskal-Wallis ad-hoc Dunns (p<0,0001)
	>2.000	14	3.105 Bab	2.520 Aa	9.105 Ab	
	Todos	29	1.960	2.570	8.190	
Plaquetas ($\times 10^3$ / μ L)	< 2.000	15	311,1 \pm 155,5 Aa	161,0 \pm 126,5 Ab	252,2 \pm 173,4 Aab	ANOVA ad-hoc Tukey (p < 0,03)
	>2.000	14	215,5 \pm 78,3 Aa	181,3 \pm 119,1 Aa	195,5 \pm 139,2 Aa	
	Todos	29	264,9 \pm 883,8	170,8 \pm 155,6	223,4 \pm 247,5	

Letras maiúsculas distintas em uma mesma coluna indicam diferenças entre os grupos; letras minúsculas distintas em uma mesma linha indicam diferenças entre os momentos de avaliação.

No M1, o volume globular (VG) de ambos os grupos apresentaram médias normocitêmicas, embora próximas ao limite inferior de referência (Tab.5). Nos demais momentos (M2-3 e M4-5) as médias do VG passaram a ser classificadas como anêmicas, sendo, de acordo com a classificação de Stockham & Scott (2008), discreta (VG 30-36) no grupo >2.000 leucócitos/ μ L no M2-3 e moderada (VG 20-29) nos demais momentos de ambos os grupos. As diminuições foram significativas (p<0,0001) no M2-3 do grupo <2.000 leucócitos/ μ L e no M4-5 do grupo >2.000 leucócitos/ μ L. Estas alterações podem ser atribuídas à perda de sangue associada à diminuição da produção e, principalmente, ao efeito da hemodiluição pela fluidoterapia que os animais receberam durante o internamento (PRITTIE, 2004; GODDARD; LEISEWITZ, 2010; BASTAN et al., 2013; SCHOEMAN et al., 2013). Neste caso é possível classificar a hematimetria dos animais no M1, como apresentando anemia mascarada por desidratação (Jain, 1993).

Como esperado, no M1 ocorreu diferença significativa (p<0,0001) entre os grupos na variável contagem de leucócitos totais (Tab.6). Entretanto, no momento seguinte (M2-3) ocorreu

tendência a aumento da contagem de leucócitos do grupo <2.000 leucócitos/ μL e concomitante tendência à diminuição da variável no grupo >2.000 leucócitos/ μL , o que resultou em ausência de diferença significativa entre os grupos. A ausência de diferença estatística entre os grupos foi mantida no M4-5, com ambos os grupos apresentando aumento da contagem de leucócitos totais ($p<0,0001$).

Como a mortalidade da parvovirose canina ocorreu principalmente nos pacientes que apresentavam leucopenia intensa no dia de admissão no hospital veterinário e, em quase 90% dos casos, nos três primeiros dias de internamento, o grupo <2.000 leucócitos/ μL foi constituído pelos animais com maior risco de óbito que, entretanto, ao chegar ao quarto-quinto dia de internamento, escaparam com vida do período crítico da enfermidade. Nestes animais, de acordo com a Tab.5, a tendência do leucograma foi apresentar um aumento progressivo da contagem de leucócitos totais nos primeiros cinco dias de internamento. Ao contrário, no grupo sem leucopenia intensa (>2.000 leucócitos/ μL) que, por esta condição, teve menor risco de óbito, a tendência foi de diminuição da contagem de leucócitos nos dois primeiros dias de internamento, seguida de aumento nos dois dias seguintes. Esta condição sugere que os cães deste último grupo podem ter sido encaminhados ao hospital veterinário em um momento mais precoce da doença, com as alterações medulares ainda em curso, e que, possivelmente, tiveram maiores chances de sobrevida devido ao tratamento Médico Veterinário.

A avaliação da morfologia dos leucócitos foi realizada em todos os hemogramas, com linfócitos reativos sendo observados em concentrações representativas nos hemogramas do M1, M2-3 e M4-5 em 32,5%; 25,0% e 30,4%, respectivamente, e os neutrófilos tóxicos em 13,3%; 22,2% e 34,8%, respectivamente. Como a média da contagem de neutrófilos e a porcentagem de neutrófilos tóxicos aumentaram concomitantemente durante os momentos avaliados, o aumento de neutrófilos tóxicos nos momentos avaliados ocorreu não só em porcentagem, mas também em quantidade. Segundo Stockham & Scott (2008), os neutrófilos tóxicos ocorrem por defeitos na maturação das células devido a aceleração da neutropoiese, estando associados, principalmente, às infecções bacterianas graves, enquanto os linfócitos reativos são observados em uma ampla variedade de doenças inflamatórias, sendo mais comuns em estados inflamatórios crônicos. Desta forma, no presente levantamento, a presença de concentração significativa de linfócitos reativos provavelmente está associada ao estado inflamatório crônico, enquanto a elevação da concentração de neutrófilos tóxicos deve estar correlacionada às infecções bacterianas secundárias à parvovirose.

Não ocorreu diferença significativa entre os grupos na variável contagem de plaquetas (Tab.6), com ambos os grupos apresentando médias dentro dos limites de referência para a espécie. Entretanto, há divergência entre os laboratórios quanto aos valores mínimos de referência, que variam entre 175×10^3 céls/ μL e 200×10^3 céls/ μL . Ao se utilizar o primeiro limite inferior de referência (175×10^3 céls/ μL), o grupo <2.000 leucócitos/ μL apresentou média trombocitopênica no M2-3. Utilizando-se o segundo valor (200×10^3 céls/ μL), ambos os grupos se encontravam trombocitopênicos no mesmo momento.

A diminuição significativa ($p<0,03$) da contagem de plaquetas do grupo <2.000 leucócitos/ μL no M2-3, pode ser atribuída à hipoplasia medular. Como a sobrevida das plaquetas é maior que a dos leucócitos, particularmente a dos neutrófilos, a diminuição das plaquetas foi mais tardia que a dos leucócitos. A ausência de variação das contagens de plaquetas no grupo >2.000 leucócitos/ μL sugere que a destruição medular tenha sido menor neste grupo e/ou inibida com o tratamento veterinário.

Segundo Wilson et al. (1982), na parvovirose canina, a redução da produção de plaquetas também pode estar associada à ação direta dos vírus e ou de componentes imunes no endotélio e nas próprias plaquetas, como causas da trombocitopenia. Para Parikh, 2016, as infecções virais ou bacterianas podem levar à trombocitopenia devido à redução do tempo de vida das plaquetas.

Na tabela 7 estão discriminadas as porcentagens de casos que apresentaram alterações nos parâmetros físicos que resultaram em hipotensão grave, com PAS <90 mmHg e taquicardia, com frequência cardíaca >150 bpm, e hematológicos, que resultaram em leucopenia intensa, com contagem de leucócitos <1.000 céls/ μL . Os casos estão distribuídos em quantidade de testes alterados nos pacientes sobreviventes e que foram a óbito.

Tabela 6. Distribuição em porcentagem de 101 casos de parvovirose canina de acordo com a quantidade de parâmetros físicos e hematológicos alterados (pressão arterial sistólica <90mmHg; frequência cardíaca >150bpm e contagem de leucócitos totais <1.000 céls/μL), nos grupos de animais sobreviventes e que foram a óbito.

Condição	Quantidade de Parâmetros Alterados							
	0		1		2		3	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Sobrevida (%)	27	37,0 b	36	49,32 b	8	11,0 a	2	2,7 a
Óbito (%)	2	7,1 a	2	7,14 a	13	46,4 b	11	39,3 b
Total (%)	29	28,7	38	37,62	21	20,79	13	12,9
Estatística	Qui-quadrado (p < 0,0001)							

De acordo com a Tab.7, 28,7% (29/101) dos casos de parvovirose não apresentaram hipotensão, taquicardia ou leucopenia intensas e 37,6% (38/101) apresentaram somente uma destas condições clínicas, totalizando 66,3% (67/101) dos pacientes com no máximo um parâmetro intensamente alterado. Um único parâmetro mostrou-se alterado em 86,3% (63/73) dos sobreviventes e 14,3% (4/28) dos que vieram a óbito (p < 0,0001). Ao contrário, a condição de todos os parâmetros alterados foi observada em 2,7% (2/73) dos sobreviventes e em 39,3% (11/28) dos que foram à óbito (p < 0,0001). Considerando-se alterações em no mínimo dois parâmetros, a diferença também foi significativa (p < 0,0001), ocorrendo em 13,7% (10/73) e 85,7% (24/28) dos cães que sobreviveram ou foram à óbito, caracterizando estes parâmetros como bons marcadores prognósticos na parvovirose canina.

CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos no presente estudo retrospectivo, é possível concluir que em cães portadores de parvovirose a associação dos resultados dos exames físico e hematalógico são de grande utilidade como fator prognóstico, com animais portadores de hipotensão, taquicardia e leucopenia intensas, ou pelo menos duas destas condições, apresentando maior risco de morte.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BASTAN, I.; KURTDEDE, A.; ÖZEN, D. Prognostic usefulness of some parameters in dogs with canine parvovirus. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, v. 60, p. 53–58, 2013.
- BOOSINGER, T.; REBAR, A.; DENICOLA, D.; BOON, G. Bone marrow alterations associated with canine parvoviral enteritis. *Vet Pathol*, v. 19, n. 5, p. 558–561, 1982.
- BREUER, W.; STAHR, K.; MAJZOUN, M.; HERMANN, W. Bone-marrow changes in infectious diseases and lymphohaematopoietic neoplasias in dogs and cats - a retrospective study. *J Comp Path*, v. 119, p. 57–66, 1998.
- BROWN, S.; ATKINS, C.; BAGLEY, R.; CARR, A.; et al. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *J Vet Intern Med*, v. 21, p. 542-558, 2007.
- CASTRO, T. X.; CUBEL GARCIA, R. C. N. DE; GONÇALVES, L. R. S.; et al. Clinical,

hematological, and biochemical findings in puppies with coronavirus and parvovirus enteritis. **Can Vet J**, v. 54, n. 9, p. 885–888, 2013.

DAY, M.; HORZINEK, M.; SCHULTZ, R.; SQUIRES, R. Guidelines for the vaccination of dogs and cats - compiled by the Vaccination Guidelines Group of the World Small Animal Veterinary Association. **J Small Anim Pract**, v. 57, p. E1–E45, 2016.

DOSSIN, O.; RUPASSARA, S.; WEN, H.; et al. Effect of parvoviral enteritis on plasma citrulline concentration in dogs. **J Vet Inter Med**, v. 25, p. 215–221, 2011.

GODDARD, A.; LEISEWITZ, A. L. Canine Parvovirus. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 40, p. 1041–1053, 2010.

GODDARD, A.; LEISEWITZ, A. L.; CHRISTOPHER, M. M.; DUNCAN, N. M.; BECKER, P. J. Prognostic usefulness of blood leukocyte changes in canine parvoviral enteritis. **J Vet Inter Med**, v. 22, n. 2, p. 309–316, 2008.

GREENE, C.; DECARO, N. Canine Viral Enteritis. In: C. Greene (Ed.); **Infectious Diseases of the dog and cat**. 4th ed., p.67–75, 2012.

KALLI, I.; LEONTIDES, L. S.; MYLONAKIS, M. E.; et al. Factors affecting the occurrence, duration of hospitalization and final outcome in canine parvovirus infection. **Res Vet Sci**, v. 89, p. 174–178, 2010.

LAMM, C. G.; REZABEK, G. B. Parvovirus Infection in Domestic Companion Animals. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 38, n. 4, p. 837–850, 2008.

MACARTNEY, L.; MCCANDLISH, I.; THOMPSON, H. Canine parvovirus enteritis 1: clinical, haematological and pathological features of experimental infection. **Vet Rec**, v. 115, n. 9, p. 201–210, 1984.

MEUNIER, P.; COOPER, B.; APPEL, M.; SLAUSON, D. Pathogenesis of canine parvovirus enteritis: the importance of viremia. **Veterinary Pathology**, v. 22, p. 617–624, 1985.

MYLONAKIS, M. E.; KALLI, I.; RALLIS, T. S. Canine parvoviral enteritis: an update on the clinical diagnosis, treatment, and prevention. **Vet Med Res Rec**, v. 7, p. 91–100, 2016.

NELSON, D.; EUTIS, S.; MCADARAGH, J.; STOTZ, I. Lesions of spontaneous canine viral enteritis. **Vet Pathol**, v. 16, p. 680–686, 1979.

PARRISH, C. R. Pathogenesis of feline panleukopenia virus and canine parvovirus. , v. 8, n. 1, 1995.

POLLOCK, R.; COINE, M. Canine parvovirus. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 23, n. 3, p. 555–568, 1993.

PRITTIE, J. Canine parvoviral enteritis: a review of diagnosis, management, and prevention. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 14, n. 3, p. 167–179, 2004.

SCHOEMAN, J.; GODDARD, A.; LEISEWITZ, A. Biomarkers in canine parvovirus enteritis. **N Engl J Med**, v. 1, p. 1–6, 2013.

SMITH-CARR, S.; MACINTIRE, D.; SWANGO, L. Canine parvovirus: Part 1. Pathogenesis and Vaccination. **Compend Contin Educ Pract Vet**, v. 19, n. 2, p. 125–133, 1997.

STOCKHAM, S.; SCOTT, M. Leukocytes. In: S. Stockham; M. Scott (Eds.); **Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology**. 1st ed., 2008.

WEISER, G. **Veterinary Hematology and Clinical Chemistry**. 2nd ed. Oxford: Wiley Blackwell, 2012.

CAPÍTULO III

Hematologia e bioquímica sérica de cães naturalmente infectados com parvovírus (PVC-2) tratados com solução salina hipertônica

Hematology and serum biochemistry of dogs naturally infected with parvovirus (PVC-2) treated with hypertonic saline solution

RESUMO

A salina hipertônica 7,5% (SH) tem despertado interesse no manejo da sepse devido às ações imunomoduladoras verificadas em experimentos com roedores. Na Medicina Veterinária, os cães diagnosticados com parvovirose são um modelo clínico de sepse natural utilizado em pesquisas diversas. O objetivo do presente experimento foi verificar os efeitos da SH nos parâmetros hematológicos e bioquímicos de cães com parvovirose. Para tal, foram utilizados 24 cães positivos em imunoensaio cromatográfico para parvovirose (PVC-2), que foram aleatoriamente distribuídos em três grupos de oito animais, sendo o G1 formado por cães submetidos ao tratamento padrão, composto por fluidoterapia, antibioticoterapia, anti-eméticos, analgésicos e suplementação de glicose e potássio se necessário, o G2 formado por cães submetidos ao tratamento padrão e que, adicionalmente, receberam duas aplicações de SH ao longo de três dias e o G3 formado por cães submetidos ao tratamento padrão, adicionado de três aplicações de SH ao longo de três dias. Os exames hematológicos e bioquímicos foram realizados em amostras de sangue coletadas no momento da admissão no hospital veterinário (M0) e em cada um dos três dias subsequentes (M24, M48 e M72). A partir dos resultados obtidos no presente experimento, é possível concluir que, em cães naturalmente infectados pelo parvovírus PVC-2, no momento da admissão no hospital veterinário, o eritrograma é compatível com anemia arregenerativa mascarada por desidratação que, após a fluidoterapia, resulta em anemia moderada em 48 horas, enquanto o leucograma apresenta leucopenia por linfopenia e, principalmente neutropenia. Posteriormente, estes tipos celulares tendem a atingir valores próximos aos limites inferiores de referência, sendo os linfócitos após 24 horas e os leucócitos e neutrófilos após 72 horas. No momento de admissão no hospital veterinário, também pode ocorrer hipoproteïnemia mascarada por desidratação que, posteriormente à fluidoterapia, resulta em hipoproteïnemia e hipoalbuminemia em 24 horas e hipoglobulinemia em 48 horas. Por fim, conclui-se que não há alterações hematológicas ou de bioquímica séricas consistentemente correlacionáveis com a adição de solução salina hipertônica 7,5% na fluidoterapia.

Palavras-chave: salina hipertônica, saline hipertônica 7,5%, eritrograma, leucograma, bioquímica sérica, Parvovírus, canino

ABSTRACT

The 7.5% hypertonic saline (HS) has been of interest in the management of sepsis due to immunomodulatory actions verified in previous experiments in rodents. In veterinary medicine, dogs diagnosed with parvovirus are a clinical model of natural sepsis. The effects of the sequential application of 7.5% hypertonic saline in dogs diagnosed with sepsis and parvoviral enteritis were investigated. The dogs were divided in three groups according to their treatment protocols, as follows: 1) eight received standard treatment with antibiotics, antiemetics, cytoprotective agent, analgesic, fluid therapy and glucose and potassium supplementation, as needed (Group 1); 2) eight received standard treatment associated with two applications of 7.5% hypertonic saline

(Group 2); 3) eight received standard treatment associated with three applications of 7.5% hypertonic saline (Group 3). Venous blood was collected at the admission to the hospital (M0), 24 (M24), 48 (M48) and 72 (M72) hours after the admission, after a complete clinical exam. According to the results obtained in this study, it is possible to observe that dogs with naturally occurring parvoviral enteritis present, at the admission to the hospital, arregenerative anemia masked by dehydration and that, after fluid therapy, results in moderate anemia in 48 hours. Meanwhile, the leukogram of these animals presents leukopenia caused by lymphopenia, and mainly by neutropenia. Posteriorly, these cellular types have the tendency to reach values close to the inferior limits of the values of reference. At hospital's admission, there is also hypoproteinemia masked by dehydration that, after fluid therapy, results in hypoproteinemia and hypoalbuminemia in 24 hours and in hypoglobulinemia in 48 hours. At last, it is possible to conclude that there is not hematological or biochemical alterations that can be consistently attributed to the addition of 7.5% hypertonic saline in the fluid therapy plan.

Keywords: hypertonic saline, 7.5% hypertonic saline, erythrogram, serum biochemistry, Parvovirus, canine.

INTRODUÇÃO

A sepse é uma das principais causas de óbito em humanos em todo o mundo e, possivelmente, também é uma causa significativa de mortalidade em cães e gatos. Um dos maiores problemas na determinação da incidência desta síndrome na Medicina Veterinária é a sua caracterização insuficiente nos pequenos animais (OTTO, 2007).

A definição atual de sepse é “disfunção orgânica ameaçadora à vida, causada por uma resposta desregulada do organismo a uma infecção” (SINGER et al., 2016) e, ainda que a Medicina siga avançando no entendimento da síndrome, são poucos os artigos que tratam da sepse em cães e gatos. Há, em grande parte das vezes, extrapolação de dados obtidos com animais experimentais em situações controladas ou obtidos com pesquisas clínicas realizadas com humanos. Portanto, a utilização de cães com parvovirose pode fornecer informações sobre situações em que essa síndrome se origina de comprometimento da barreira intestinal epitelial primária ou de isquemia intestinal (OTTO, 2007).

A solução salina hipertônica (SH) tem sido pesquisada em aspectos adicionais aos efeitos hemodinâmicos já amplamente conhecidos em humanos e animais. Os dados disponíveis indicam potenciais benefícios de seu uso na fisiopatologia da sepse em diversos aspectos, tais como hipoperfusão tecidual, disfunção endotelial, disfunção miocárdica e outros (OLIVEIRA et al., 2002). Não obstante, a literatura científica carece de dados que informem acerca dos efeitos da SH 7,5% em parâmetros hematológicos e bioquímicos, especialmente com o uso sequencial, pois os efeitos físicos e fisiológicos da salina hipertônica possuem duração curta. Diante disso, o objetivo do presente estudo foi determinar se a aplicação sequencial SH é capaz de alterar parâmetros hematológicos e bioquímicos dos cães tratados.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente ensaio clínico controlado e aleatorizado de unidade de terapia intensiva única (UTI do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Minas Gérias) foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da UFMG sob o número de protocolo 259/2015.

Foram selecionados 24 cães com idades entre um e 12 meses, diagnosticados com parvovirose a partir de resultados positivos para parvovirose (PVC-2) no imunoensaio cromatográfico (Alere Bio Easy®), classificados como sépticos através dos critérios descritos no texto abaixo, em fase aguda (menos de três dias). Foram descartados os animais tratados previamente com antibióticos ou com enterite hemorrágica cuja etiologia não fosse parvovirose. Para classificação como animal em sepse, o cão necessitava ter pelo menos dois dos seguintes critérios descritos por Hauptmann et al. (1997) : frequência cardíaca superior a 120 batimentos por minuto, frequência respiratória superior a 20 incursões por minuto, temperatura retal inferior a 38,1°C ou superior a 39,2°C, ou leucócitos totais inferiores a 6.000 células/ μ L ou superiores a 16.000 células/ μ L ou mais que 3% de bastonetes (HAUPTMANN et al., 1997). Após preencher

ao menos dois dos critérios supracitados, o animal necessitava ter um foco infeccioso confirmado ou presumido.

Os cães foram aleatoriamente distribuídos em três grupos de oito animais ($n = 8$). Todos os cães receberam a terapia padrão para a doença, composta por fluidoterapia, antibioticoterapia, anti-eméticos, analgésicos e suplementação de glicose e potássio se necessário. Adicionalmente, os animais do G2 receberam duas aplicações seriadas de SH, realizadas 24 e 48 horas após o momento de admissão no hospital veterinário, e os cães do G3 receberam três aplicações seriadas de SH, realizadas quatro, 24 e 48 horas após o momento de admissão no hospital veterinário.

Após a confirmação diagnóstica e inclusão nos critérios pré-determinados, todos os cães foram admitidos no setor de terapia intensiva e submetidos a exame físico completo, coloração de mucosas orais e oculares, hidratação através do turgor cutâneo, lubrificação de mucosas e tempo de preenchimento capilar, frequência e auscultação cardíacas, qualidade de pulso por palpação digital em artérias femorais bilaterais, frequência respiratória e sons adventícios, pressão arterial sistólica (PAS) por doppler vascular (Doppler Vascular 811-B, Parks Medical, Aloha, OR, Estados Unidos da América), saturação de oxigênio por oxímetro portátil (OxiTouch®, Centaurus Vet, Brasília, DF, Brasil) posicionado na pua ou dígito do paciente, palpação abdominal, temperatura retal por termômetro digital (Geratherm® Rapid, Geratherm Medical, Geschwenda, Alemanha).

Foi realizada a coleta de sangue através das veias cefálicas ou jugulares externas para hemograma e exames bioquímicos em quatro momentos, sendo o M0 no momento da admissão, e os demais (M24, M48 e M72) nos três dias seguintes. Para realização de hemograma foi coletado 1,5ml de sangue venoso e acondicionado em tubo com EDTA, armazenado a 4°C até o processamento. Após homogeneizado, foi realizada a leitura dos parâmetros hematócrito, hemoglobina, hemácias, leucócitos totais e plaquetas, assim como índices hematimétricos, por método de bioimpedância elétrica (Abacus Junior Vet®, Diatron Messtechnik, Áustria). O restante da amostra é utilizado para confecção de capilar para leitura de microhematócrito e um esfregaço sanguíneo. A lâmina do esfregaço é corada através da técnica de panóptico rápido para posterior contagem diferencial manual e verificação de anormalidades dos componentes do sangue. Os exames bioquímicos (ureia, creatinina, alanino aminotransferase, aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina, proteínas totais, gama glutamil transferase, albumina, globulinas, amilase, lactato) foram realizados a partir do soro separado por centrifugação a três mil rpm por oito minutos a partir do sangue coletado e acondicionado em tubo sem anticoagulante. Foi processado em aparelho de espectrofotometria automatizada (Cobas Mira Plus®, Roche Diagnostics, Basileia, Suíça) através do método adequado para cada analito.

O tratamento foi padronizado para todos os grupos. À admissão, receberam antibioticoterapia em sua primeira hora de internação com amoxicilina com ácido clavulânico (Doclaxin®, Blau Farmacêutica, São Paulo, SP, Brasil) na dose de 22mg/kg a cada 12 horas por via intravenosa (IV); metronidazol (Flagyl®, Sanofi Aventis, Ocoyoacac, México) na dose de 15mg/kg a cada 12 horas por via IV. O cálculo de fluidoterapia foi baseado no grau de desidratação, a necessidade diária (manutenção), perdas insensíveis e perdas por vômito e diarreia. Um quarto do volume total foi repostado nas primeiras 4 horas. Em caso de hipotensão, foram realizados no máximo três desafios volêmicos (10ml/kg em 15 minutos) e, em caso de refratariedade e necessidade de aminas vasoativas para normalização pressórica, o paciente era retirado do experimento devido à evolução para choque séptico. Para controle dos vômitos, os animais receberam, por via subcutânea, maropitant (Cerenia®, Zoetis, Parsippani, Estados Unidos da América) a 1mg/kg a cada 24 horas e para controle algico e conforto do paciente foi administrada dipirona (Dipirona Teuto®, Anápolis, GO, Brasil) na dose de 25mg/kg a cada 8 horas. Caso necessário, a reposição de potássio (Cloreto de Potássio 19,1%, Halex Istar, Goiânia, GO, Brasil) foi realizada através da fluidoterapia com solução de ringer com lactato (Solução de Ringer com Lactato, Eurofarma Laboratórios, Ribeirão Preto, SP, Brasil), de acordo com os resultados verificados na gasometria respeitando a taxa máxima de 0,5mEq/kg/h; para hipoglicemia, os animais receberam *bolus* de glicose 50% (Solução de glicose 50%, Fresenius Kabi, Barueri, SP, Brasil) em um volume de 0,5ml/kg, diluída no dobro do volume com solução fisiológica 0,9% (Solução de Cloreto de Sódio 0,9%, Halex Istar, Goiânia, GO, Brasil) e

infundido lentamente. Além disso, caso ocorresse recorrência da hipoglicemia, os pacientes recebiam infusão fluidoterapia com glicose a 2,5% em solução de ringer com lactato.

Para confecção de SH, procedeu-se ao cálculo de um volume de 4 ml/kg. O volume final era composto de 1/3 (um terço) de Solução Cloreto de Sódio 20% (Isotona, Eusébio, CE, Brasil) e o volume restante de solução fisiológica 0,9%, na mesma seringa e aplicados através de infusão lenta ao longo de cinco minutos. A SH foi preparada individualmente, apenas no momento da aplicação em cada paciente.

O banco de dados foi composto por 27 variáveis medidas em três diferentes grupos e quatro diferentes tempos: o momento inicial, 24 horas, 48 horas e 72 horas. Para descrever as variáveis foram utilizados média e desvio padrão.

Para fazer as comparações intra e intergrupo foi utilizado o método GEE (Generalized Equations Estimating), que é um caminho para contabilizar a correlação existente entre as medidas repetidas. O método GEE é conhecido como Modelos Marginais e pode ser considerado uma extensão de Modelos Lineares Generalizados que diretamente incorporam a correlação entre as medidas da mesma unidade amostral. Foi ajustada uma Regressão Marginal Linear com as variáveis tempo e grupo juntamente com a interação entre elas para cada uma das variáveis em estudo, sendo então calculados os devidos contrastes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados dos hemogramas estão representados na Tab.1. pelas médias e desvios-padrão dos grupos e momentos avaliados.

De acordo com a Tab.1, no momento de admissão (M0), os valores médios do volume globular (VG) do G1 e G3 estavam dentro dos limites de referência, não havendo diferença estatística ($p > 0,05$) entre ambos. O G2, no mesmo momento, apresentou valor médio inferior ao limite mínimo de referência, com diferença significativa ($p < 0,05$) para o G1. Esta diferença estatística entre grupos não se repetiu nos demais momentos, com todos os grupos apresentando médias abaixo do limite inferior de referência.

A diminuição dos valores médios do VG entre M0 e M24 variou entre 12,9% (G2) e 26,9% (G1), resultando em diferença significativa ($p < 0,05$) em todos os grupos. Nos momentos seguintes as variações foram menores, de 6,4% (G1) a 12,9% (G3) entre M24 e M48, e de 3,8% (G2 e G3) e 14,6% (G1) entre M48 e M72.

Como os animais apresentaram volume corpuscular médio (VCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) dentro dos valores de referência, caracterizando anemia normocítica normocrômica. A diminuição sequencial do VG, em todos os grupos e momentos, pode ser atribuída a dois fatores: a diminuição da produção medular de hemácias ou a hemodiluição por fluidoterapia, possivelmente associado à perda de sangue por enterite hemorrágica.

Avaliando as concentrações de proteínas totais (Tab.2), observa-se que, como no VG, no M0 o valor das proteínas foi significativamente menor ($p < 0,05$) no G2, comparado ao G3. Também como no VG, as concentrações de proteínas totais apresentaram diminuições significativas ($p < 0,05$) entre os momentos, com variações de 15,6% (G3) a 25,6% (G2) entre M0 e M24 e de 2,7% (G2) a 11,6% (G3) e de 3,1% (G2) a 9,2% (G1) entre M24 e M48 e entre M48 e M72, respectivamente. Como as diminuições do VG e das concentrações de proteínas totais foram proporcionais, pode-se inferir que as diminuições observadas no VG foram determinadas principalmente pela fluidoterapia. Estes achados são compatíveis com anemia mascarada por desidratação.

As variáveis contagem de hemácias (cél/ μ L) e concentração de hemoglobina (g/dL) apresentaram o mesmo comportamento de variação entre os grupos e os momentos do observado no VG. A ocorrência de anemia no paciente crítico, em particular nos sépticos, é um problema comum (AIRD, 2003; PIAGNERELLI et al., 2007) e recebe contribuições de diversos fatores, incluindo as perdas (cirurgias, hemorragias, obtenção de amostras para exames), redução na produção secundária à deficiência de ferro e eritropoiese alterada (PIAGNERELLI et al., 2007). Na parvovirose, a anemia é uma alteração comumente encontrada em estágios mais tardios e em doentes graves, considerando-se que ocorra devido às perdas pelo trato intestinal e pela

hemodiluição causada pela fluidoterapia. A supressão da eritropoiese parece uma causa pouco provável, uma vez que eritrócitos possuem meia vida mais longa que o período durante o qual há supressão medular pelo vírus (POTGIETER et al., 1981).

Tabela 1. Médias e desvios padrão de variáveis do hemograma de cães diagnosticados com parvovirose e submetidos a tratamento padrão associado ou não à aplicação sequencial de solução salina hipertônica (G1: tratamento padrão*; G2: tratamento padrão e aplicação de duas doses de SH em dois dias; G3: tratamento padrão e aplicação de três doses de SH em dois dias).

Variável	Grupo	M0	M24	M48	M72	Valores de Referência ²
		Média (DP ¹)	Média (DP ¹)	Média (DP ¹)	Média (DP ¹)	
<i>Volume globular (%)</i>	G1	42,8 (5,8) Aa	31,3 (2,8) Ab	29,3 (7,2) Abc	25,1 (6,2) Ac	37 - 55
	G2	34,1 (7,1) Ba	29,7 (5,7) Ab	27,4 (4,3) Ac	26,4 (4,7) Ad	
	G3	40,6 (8,6) Aba	33,4 (7,7) Ab	29,1 (6,4) Ac	28,00 (7,0) Ac	
<i>Leucócitos totais (cél/s/μL)</i>	G1	2.971,7 (3.094,2) Aab	2.150,0 (917,3) Aa	4.518,3 (3.469,0) Ab	7.122,3 (3.563,2) Ac	6.000 – 17.000
	G2	2.618,3 (2.764,1) Aa	2.550,0 (980,6) Aa	3.761,1 (2.898,7) Aa	5.889,7 (4.184,0) Ab	
	G3	1.622,4 (575,5) Aa	2.671,7 (1.044,0) Ab	4.322,4 (2.946,9) Ac	5.436,43 (2.844,6) Ad	
<i>Segmentados (cél/s/μL)</i>	G1	1.591,8 (1.973,7) Aab	635,3 (754,4) Aa	2.684,5 (2.602,9) Abc	4.584,5 (2.360,9) Ac	3.000 – 11.500
	G2	1.628,0 (2.200,0) Aa	511,8 (356,2) Aa	1.146,0 (1.516,3) Aa	2.323,0 (2.640,9) Ba	
	G3	524,7 (328,0) Aa	749,1 (627,5) Aa	2.032,6 (2.112,6) Aa	2.619,4 (2.685,0) ABb	
<i>Linfócitos (cél/s/μL)</i>	G1	952,3 (888,7) Aab	1.058,5 (482,5) Aab	916,3 (219,4) Aa	1.462,7 (709,5) Ab	1.000 – 4.800
	G2	767,3 (381,8) Aa	1.270,9 (728,4) Aa	1.715,7 (1.115,3) Bb	2.103,7 (2.069,3) Ab	
	G3	870,0 (500,8) Aa	1.226,3 (534,3) Ab	1.638,4 (458,7) Bc	1.997,9 (867,1) Ac	
<i>Monócitos (cél/s/μL)</i>	G1	192,0 (227,6) Aab	290,8 (201,8) Aa	657,2 (540,5) Ab	847,8 (1.209,6) Aab	150 – 1.350
	G2	355,0 (340,5) Ba	361,4 (239,4) Aa	788,9 (567,8) Ab	1.282,3 (1.156,9) Ab	
	G3	179,1 (227,5) ABa	409,0 (374,5) Ab	518,3 (452,0) Abc	594,3 (481,6) Ac	
<i>Plaquetas (x10³/μL)</i>	G1	292.500,0 (92.262,1) Aa	156.166,7 (40.087,0) Ab	196.666,7 (80.495,1) Aab	150.250,0 (84.829,1) Ab	175.000 – 500.000
	G2	315.428,6 (112.011,7) Aa	287.857,1 (152.767,2) Bab	262.571,4 (130.120,3) Aab	198.571,4 (184.756,5) ABb	
	G3	330.142,9 (176.886,4) Aa	252.714,3 (69.739,3) Bab	238.428,6 (75.940,5) Ab	237.428,6 (89.584,0) Bb	

1. DP = Desvio Padrão

2. (JAIN, 1993)

* Tratamento padrão: fluidoterapia (Ringer com Lactato), antibioticoterapia (amoxicilina com

ácido clavulânico e metronidazol), anti-emético (maropitant), protetor gástrico (omeprazol), analgesia (dipirona), suplementação de glicose e potássio (se necessário).

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

Com relação aos leucócitos totais (Tab.1), no M0 os três grupos apresentaram valor médio abaixo do limite inferior de referência e sem diferença significativa entre si ($p > 0,05$). No G1 ocorreram aumentos significativos ($p < 0,05$) desta variável no M48 e no M72, com o valor médio no M72 dentro dos valores de referência. No G2 o aumento ($p < 0,05$) ocorreu apenas no M72 e no G3 ocorreram no M24, M48 e M72. Assim como o M0, os demais momentos não apresentaram diferença significativa ($p > 0,05$) entre os grupos e, diferentemente do G1, os valores médios do G2 e G3 não atingiram, no M72, o limite inferior dos valores de referência para leucócitos totais.

A leucopenia observada não pode ser atribuída aos monócitos, que apresentaram valores médios dentro dos limites de referência em todos os grupos e momentos, ou aos linfócitos, que apresentaram valores médios dentro dos limites de referência ou próximo ao limite inferior (Tab.1). Em todos os grupos, os linfócitos, no M0, apresentaram valores médios, embora abaixo dos valores de referência, relativamente próximos ao limite inferior. No M24, apesar de apenas no G3 haver diferença significativa ($p < 0,05$) em relação ao M0, as médias dos três grupos atingiram os valores de referência. No M48 ocorreu novo aumento ($p < 0,05$) no G3, assim como o primeiro aumento significativo ($p < 0,05$) no G2. No G1 o aumento ($p < 0,05$) ocorreu no M72. Embora as alterações estatisticamente significativas dos linfócitos, dentro de cada grupo, tenham ocorrido em momentos diferentes, diferença significativa entre os grupos só foi observada no M48, quando o G1 diferiu por não apresentar aumento ou tendência a aumento na variável. Esta diferença, que não pode ser justificada, provavelmente foi aleatória.

Diferente do observado na variável contagem de linfócitos, a contagem de neutrófilos segmentados no M0 dos três grupos (Tab.1) apresentou valores médios distantes dos valores mínimos de referência, sendo o responsável pela leucopenia observada. No M24, ao contrário dos linfócitos que, apesar de não apresentar diferença significativa ($p > 0,05$) com o momento anterior, gerou valores médios dentro dos valores de referência nos três grupos, as médias das contagens de neutrófilos tornaram-se mais distantes dos valores de referência, embora também sem diferir significativamente do M0. No M48, o comportamento de variação dos neutrófilos foi o mesmo dos leucócitos totais, isto é, aumentou significativamente apenas no G1, assim como, no M72, o valor médio do G1 atingiu o limite inferior de referência. Entretanto, a variação dos neutrófilos no M72 resultou em diferença significativa ($p < 0,05$) entre G1 e os demais grupos, o que não ocorreu nos leucócitos totais.

A contagem de leucócitos em cães com parvovirose geralmente é significativamente baixa, acompanhada de linfopenia transitória (PRITTIE, 2004). Tem sido aceito que a leucopenia seja decorrente da destruição de células progenitoras hematopoiéticas na medula óssea e em outros órgãos linfoproliferativos como timo, linfonodos e baço. Tais processos resultam em fornecimento inadequado diante da elevada demanda de leucócitos no trato gastrointestinal (PRITTIE, 2004; MYLONAKIS et al., 2016).

Como, após liberado pela medula óssea, o tempo de circulação dos neutrófilos é de poucas horas e, a dos linfócitos pode se estender a vários anos, assim como, os linfócitos, ao contrário dos neutrófilos, tem capacidade de recircular (STOCKHAM & SCOTT, 2008), a destruição das células hematopoiéticas resulta em diminuição mais dramática dos neutrófilos.

Em um modelo de choque hemorrágico, ratos tratados com SH mantiveram a celularidade da medula óssea, tanto da série mieloide quanto da eritroide, próxima ao valor dos animais não submetidos ao choque, diferentemente dos outros grupos (tratamento com Ringer com Lactato ou sem tratamento) nos quais ocorreu redução do número destas células (CORREIA et al., 2005). Adicionalmente, diversos estudos concluíram que o uso de SH em choque hemorrágico e séptico pode reduzir lesões tissulares e reduzir as interações entre neutrófilos e endotélio vascular, assim como a redução de danos remotos pela migração neutrofilica. Os resultados devem-se à redução da expressão de proteínas essenciais à adesão de leucócitos – P-selectina e ICAM-1 (FARQUHAR et al., 1996; PASCUAL et al., 2002; NAKAGAWA et al., 2007; ZANONI et al., 2013; HOLMS et al., 2015). Entretanto, no presente estudo, apenas o grupo que não foi tratado

com SH (G1), atingiu no M72, valores médios de leucócitos totais e neutrófilos segmentados dentro dos valores de referência, resultando em diferença significativa ($p < 0,05$) nos neutrófilos do G1 em comparação aos grupos SH (G2 e G3).

Nas contagens de plaquetas, em todos os grupos foi observado uma tendência a queda nos valores ao longo dos momentos. No G1 foi observada diminuição significativa ($p < 0,05$) no M24, que foi mantida inalterada ($P > 0,05$) nos demais momentos (M48 e M72). A partir do M24, os valores médios das contagens de plaquetas do G1 permaneceram abaixo do limite inferior de referência. No G2 e no G3 os valores médios mantiveram-se dentro dos limites de referência em todos os momentos, embora com diminuições significativas ($p < 0,05$) no M48 (G2) e no M72 (G3). A contagem de plaquetas apresentou valor significativamente maior ($p < 0,05$) do G3 em relação ao G1 no M72.

A trombocitopenia é um achado comum em pacientes caninos acometidos por parvovirose (CASTRO et al., 2013). Esta trombocitopenia pode ser induzida pelo vírus, através da depleção grave dos precursores megacariocíticos na medula óssea e pode ocorrer através da redução da produção ou como resultado de ação direta do vírus e ou de componentes imunológicos nas plaquetas ou endotélio (GODDARD; LEISEWITZ, 2010; SCHOEMAN et al., 2013). São poucos os estudos em que as plaquetas e a SH foram analisadas conjuntamente. Em um deles, realizado *in vitro* com amostras de sangue de voluntários saudáveis, foram utilizadas diferentes concentrações de SH (23,5%, 7,5%, 3,0% e 0,9%), além do uso de Ringer com Lactato, hetastarch 10% (HES) e solução glicosada 5%. Objetivou-se verificar o efeito da SH na ativação plaquetária, através da expressão de selectina P e da agregação plaqueta-leucócitos. A maior concentração de SH, 23,5%, foi capaz de inibir a expressão de selectina P e de reduzir a agregação plaqueta-leucócitos. Entretanto, a solução de 7,5% - como a utilizada no presente estudo - não afetou a expressão de selectina P ou a agregação plaqueta-leucócito em concentrações plasmáticas terapêuticas; os efeitos inibitórios foram observados apenas em doses supraterapêuticas (HUANG, G. S. et al., 2010). Devido à expressão do ligante CD40 (CD40L) possuir importante função em condições inflamatórias, sua redução poderia ser benéfica em pacientes sépticos. Os efeitos da SH, manitol e HES são reconhecidos pela capacidade imunomoduladora, porém seus efeitos na expressão plaquetária de CD40L não havia sido ainda esclarecida. Huang e colaboradores (2010) utilizaram plasma rico em plaquetas obtidos de pacientes em sepse e diluídos em diferentes concentrações com SH 7,5%, SH 3,0%, SH 0,9%, manitol 20%, HES 10% ou solução Ringer com Lactato (RL). Os resultados apresentados demonstraram que SH, manitol e HES foram capazes de inibir a expressão de CD40L em plaquetas, portanto, exercendo um efeito anti-inflamatório. Entretanto, tal efeito não foi percebido com solução de RL e SH 0,9% (HUANG, G.-S. et al., 2010). Sabendo-se que as trombocitopenias associadas a infecções virais ou bacterianas exibem elementos de apoptose plaquetária (LEBOIS; JOSEFSSON, 2016), pode-se suspeitar que a SH também seja capaz de exercer algum efeito que iniba a apoptose plaquetária, de maneira similar ao que ocorre com linfócitos. Tal possibilidade poderia explicar a queda constante, porém de menor magnitude, observada nos grupos tratados com SH.

Na Tab.2 estão descritas as análises descritivas referentes às concentrações de proteínas totais, albumina, globulinas, ureia e creatinina.

De acordo com a Tab.2, no momento de admissão (M0), as concentrações médias de proteínas totais e albumina do G3 estavam dentro dos valores de referência para a espécie, enquanto no G1 e G2 as concentrações médias estavam abaixo do limite inferior, com as concentrações das variáveis do G3 sendo significativamente maiores ($p < 0,05$) que as do G2. No mesmo momento (M0), não foi observada diferença significativa ($p > 0,05$) entre os grupos na variável globulinas, embora apenas a concentração média do G2 estivesse abaixo do limite inferior de referência.

No momento seguinte (M24), ocorreram diminuições das concentrações de proteínas totais e albumina ($p < 0,05$) em todos os grupos, resultando em valores médios abaixo do limite de referência, com o G3 permanecendo maior ($p < 0,05$) que o G2 em ambas as variáveis. Na concentração de globulinas, no mesmo momento (M24), ocorreu diminuição apenas no G1, embora este grupo (G1) e o G3, apresentaram concentrações maiores ($p < 0,05$) que o G2. No M24,

apenas o G3 apresentou valor médio de concentração de globulinas dentro dos valores de referência para a espécie.

Tabela 2. Médias e desvios padrão das concentrações de proteínas totais, albumina, globulinas, ureia e creatinina de cães diagnosticados com parvovirose e submetidos a tratamento padrão associado ou não à aplicação sequencial de solução salina hipertônica (G1: tratamento padrão*; G2: tratamento padrão e aplicação de 2 doses de SH em 2 dias; G3: tratamento padrão e aplicação de 3 doses de SH em 2 dias).

Variável	Grupo	M0 Média (DP ¹)	M24 Média (DP ¹)	M48 Média (DP ¹)	M72 Média (DP ¹)	Valor de Referência
<i>Proteínas Totais (g/dL)</i>	G1	5,04 ABa (1,09)	4,09 Ab (0,80)	3,82 ABbc (1,14)	3,47 ABc (1,18)	5,4 – 7,5
	G2	4,42 Aa (1,38)	3,29 Bb (0,54)	3,20 Ab (0,31)	3,10 Ab (0,23)	
	G3	5,52 Ba (0,30)	4,66 Ab (0,69)	4,12 Bc (0,41)	3,92 Bc (0,43)	
<i>Albumina</i>	G1	2,05 ABa (0,71)	1,44 ABb (0,55)	1,33 Ab (0,45)	1,23 Ab (0,50)	2,3 – 3,1
	G2	1,93 Aa (0,57)	1,30 Ab (0,37)	1,29 Ab (0,53)	1,21 Ab (0,52)	
	G3	2,54 Ba (0,43)	1,83 Bb (0,48)	1,67 Ac (0,53)	1,70 Ac (0,60)	
<i>Globulinas</i>	G1	3,00 Aa (0,55)	2,65 Ab (0,51)	2,50 Ab (0,78)	2,23 Ac (0,69)	2,7 – 4,4
	G2	2,49 Aa (1,06)	1,98 Ba (0,33)	1,91 Ba (0,47)	1,92 Aa (0,39)	
	G3	2,98 Aa	2,82 Aa	2,45 Ab	2,18 Ab	

		(0,40)	(0,53)	(0,22)	(0,53)	
<i>Ureia (mg/dL)</i>	G1	25,19 Aa (7,98)	18,41 Ab (5,55)	16,58 Ab (3,23)	15,52 Ab (4,27)	20 – 56
	G2	35,68 Aa (19,89)	20,75 ABb (5,33)	17,55 Ab (4,76)	23,94 ABab (12,35)	
	G3	63,82 Ba (44,25)	27,36 Bb (9,49)	24,10 Bb (4,76)	25,07 Bb (3,66)	
<i>Creatinina (mg/dL)</i>	G1	0,43 Aa (0,14)	0,38 Aa (0,15)	0,40 Aa (0,22)	0,36 Aa (0,09)	0,5 – 1,5
	G2	0,46 Aa (0,16)	0,34 Ab (0,19)	0,46 Aab (0,45)	0,38 Aab (0,30)	
	G3	0,71 Ba (0,33)	0,45 Abc (0,24)	0,40 Ab (0,17)	0,47 Ac (0,14)	

1. DP = Desvio Padrão

2. (MEYER et al., 1992)

* Tratamento padrão: fluidoterapia (Ringer com Lactato), antibioticoterapia (amoxicilina com ácido clavulânico e metronidazol), anti-emético (maropitant), protetor gástrico (omeprazol), analgesia (dipirona), suplementação de glicose e potássio (se necessário).

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

Nos momentos seguintes (M48 e M72), a tendência à diminuição nas concentrações de proteínas totais foi mantida nos grupos G1 e G3, sendo significativamente menor ($p < 0,05$) no G3 no M48 e no G1 no M72. A diferença ($p < 0,05$) entre G3 e G2, com $G3 > G2$, ocorreu em todos os momentos (M0 a M72). No M48 ocorreu diminuição significativa ($p < 0,05$) da variável albumina apenas no G3, sem apresentar diferença significativa ($p > 0,05$) entre os grupos no M48 e M72. Nestes momentos, na variável globulinas ocorreram diminuições significativas no G1 e G3 iguais às observadas nas proteínas totais, isto é, no G3 no M48 e no G1 no M72.

Estes achados nas variáveis do perfil proteico (proteínas totais, albumina e globulinas) indicam que as diminuições ao longo do experimento ($p < 0,05$) na concentração de proteínas totais foram determinadas em alguns momentos por diminuições nas concentrações de albumina ($p < 0,05$) e em outros por diminuições nas concentrações de globulinas ($p < 0,05$).

A redução dos valores de proteínas totais, bem como albumina e globulinas, deve-se tanto às perdas ocorridas no curso da doença, através do trato gastrointestinal, quanto da hemodiluição resultante da fluidoterapia (GODDARD; LEISEWITZ, 2010). Não obstante, os pacientes sépticos apresentam redistribuição da albumina entre os compartimentos extra e intravasculares, resultante do aumento da permeabilidade vascular em processos que levam à vasculite (THROOP et al., 2004). A hipoalbuminemia foi correlacionada a um pior prognóstico e a maior tempo de hospitalização, de acordo com Kalli e colaboradores (2010). Em um levantamento inglês, entretanto, a concentração de proteínas totais de cães acometidos por diarreia hemorrágica não diferiu dos valores encontrados no grupo controle e saudável (MORTIER et al., 2015). Além disso, a hipoproteinemia e a hipoalbuminemia demonstram certa interação entre desnutrição

grave, sepse e ou ativação de catecolaminas endógenas induzidas pelo estresse (MYLONAKIS et al., 2016).

A perda proteica secundária à parvovirose e como consequência da fisiopatologia da sepse é agravada pela hemodiluição resultante da reidratação dos pacientes, conforme pode ser observado pela queda dos níveis médios do M0 ao M24 em todos os três grupos. A baixa ingestão proteica durante o período de doença, assim como, a falha na síntese, também podem ter contribuído para a diminuição na concentração das proteínas. Após a diminuição da concentração de proteínas totais ($p < 0,05$) observada no M24, as diminuições foram menores no M48 e M72, conforme já mencionado: variações de 15,6% (G3) a 25,6% (G2) entre M0 e M24 e de 2,7% (G2) a 11,6% (G3) e de 3,1% (G2) a 9,2% (G1) entre M24 e M48 e entre M48 e M72, respectivamente.

Quanto as diferenças entre grupos, no G1 a reidratação foi feita com Ringer Lactato (RL), no G2 e G3, além do RL, utilizou-se salina hipertônica (SH) na reidratação. Sabe-se que a SH é capaz de mobilizar fluidos intracelulares, especialmente de eritrócitos e células endoteliais, para o espaço intravascular (GARRIDO et al., 2006), acentuando a hemodiluição decorrente da fluidoterapia (HAREN, VAN et al., 2012). No presente experimento, as alterações observadas entre grupos aparentemente não foram influenciadas pela fluidoterapia, já que as diferenças, principalmente com valores superiores de proteínas totais e albumina do G3 em relação ao G2, ocorreram desde o momento M0, isto é, sem influência do tipo de fluidoterapia empregado.

Corroborando com os achados das concentrações de proteínas totais e albumina, a concentração de ureia do G3 no M0 estava significativamente mais alta ($p < 0,05$) que a do G1 e G2. A diferença do G3 em relação ao G1 se manteve ao longo dos demais momentos (M24, M48 e M72) - na variável proteínas totais a diferença do G3, nos mesmos momentos, ocorreu em relação ao G2. Todos os grupos tiveram diminuição significativa ($p < 0,05$) da concentração de ureia no M24, permanecendo sem alteração nos demais momentos. Quanto à concentração de creatinina, só apresentou diferença ($p < 0,05$) entre grupos no M0, com G3 maior que G1 e G2.

Os valores médios das concentrações de ureia e creatinina oscilaram entre discretamente abaixo ou acima dos limites inferiores de referência, com exceção do G3 no M0, quando a concentração de ureia ficou acima do limite superior de referência. Como já discutido, provavelmente por efeito da desidratação. Quanto aos baixos valores de ureia e creatinina observados, possivelmente foram derivados da nutrição inadequada dos animais e da massa muscular reduzida, não sendo observadas diferenças entre as diferentes fluidoterapias empregadas.

Na Tabela 3 estão apresentadas as atividades séricas das enzimas ALT, AST, FA e GGT, com suas respectivas médias e desvios-padrão.

Tabela 3. Médias e desvios padrão de alanino aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (FA) e gama glutamiltransferase (GGT) de cães diagnosticados com parvovirose e submetidos a tratamento padrão associado ou não à aplicação sequencial de solução salina hipertônica (G1: tratamento padrão*; G2: tratamento padrão e aplicação de 2 doses de SH em 2 dias; G3: tratamento padrão e aplicação de 3 doses de SH em 2 dias).

Variável	Grupo	T0	T24	T48	T72	Valor de Referência
		Média (DP ¹)	Média (DP ¹)	Média (DP ¹)	Média (DP ¹)	
ALT (U/L)	G1	51,66 Aa (47,31)	29,59 ABb (19,14)	24,81 Aab (9,90)	25,29 Aab (8,60)	0 - 110
	G2	37,61 Aa (7,75)	20,76 Ab (8,27)	22,23 ABb (10,78)	22,15 Ab (6,21)	

	G3	42,83 Aa (15,50)	37,23 Ba (11,01)	30,53 Bb (9,61)	28,17 Ab (8,14)	
<i>AST</i> (U/L)	G1	33,48 Aa (11,87)	25,84 Aa (8,83)	17,68 Ab (5,78)	18,03 Ab (4,78)	0 - 100
	G2	39,39 Aa (19,76)	23,95 Ab (9,19)	17,92 Ac (6,98)	17,25 Ac (5,53)	
	G3	42,56 Aa (15,27)	30,97 Ab (6,82)	23,01 Ac (7,52)	23,29 Bc (4,47)	
<i>FA</i> (U/L)	G1	166,65 Aa (39,26)	163,14 Aa (80,31)	178,31 Aa (116,08)	136,79 Aa (116,41)	0 - 160
	G2	145,14 Aa (35,28)	129,57 Ab (41,71)	130,00 Ab (41,11)	130,00 Ab (27,36)	
	G3	169,85 Aabc (44,72)	245,52 Ab (184,31)	214,24 Aabc (305,97)	189,41 Ac (210,06)	
<i>GGT</i> (U/L)	G1	0,99 Aab (0,77)	0,77 Aa (0,74)	1,02 Aa (0,85)	1,09 Ab (0,90)	0 - 25
	G2	4,38 Ba (3,50)	1,81 Bb (1,57)	2,51 Bb (1,87)	1,90 Bb (1,39)	
	G3	1,66 Ca (0,61)	1,46 ABa (1,14)	1,46 Ba (0,83)	1,33 ABa (0,91)	

1. DP = Desvio Padrão

2. (MEYER et al., 1992)

* Tratamento padrão: fluidoterapia (Ringer com Lactato), antibioticoterapia (amoxicilina com ácido clavulânico e metronidazol), anti-emético (maropitant), protetor gástrico (omeprazol), analgesia (dipirona), suplementação de glicose e potássio (se necessário).

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

As enzimas marcadoras de lesão hepática, ALT e AST (Tab.3), apresentaram diminuições significativas ($p < 0,05$) no decorrer do experimento. Entretanto os valores médios de todos os grupos permaneceram dentro dos limites de referência em todos os momentos. Não é possível determinar se as diminuições das atividades séricas de ALT e AST ocorreram por diminuição da agressão aos hepatócitos ou por hemodiluição da fluidoerapia.

Nas enzimas marcadoras de colestase (fosfatase alcalina e GGT), o comportamento da GGT foi semelhante ao observado na ALT e AST. Na atividade sérica de fosfatase alcalina, entretanto, os valores médios, em todos os grupos e momentos, permaneceram um pouco acima ou abaixo dos limites inferiores de referência. Segundo Meyer et al. (1995), em cães com colestase, a GGT pode ter a atividade aumentada até aproximadamente uma semana após a elevação da atividade da fosfatase alcalina, o que poderia justificar as atividades proporcionalmente mais elevadas da fosfatase alcalina em relação à GGT. Outra possível justificativa é o fato da fosfatase alcalina ter a atividade aumentada em filhotes devido ao crescimento ósseo (GODDARD; LEISEWITZ, 2010).

Apesar de ser possível recuperar o parvovírus do tecido hepático (GREENE; DECARO, 2012), os artigos consultados não demonstram alterações significativas de patologia clínica hepática nesta enfermidade (PRITTIE, 2004; BHAT et al., 2013; SCHOEMAN et al., 2013; SALEM, 2014). Relata-se que o aumento da fosfatase alcalina e da GGT pode ocorrer secundariamente à hepatite hipóxica decorrente da hipovolemia ou absorção de substâncias tóxicas através da barreira intestinal danificada (PRITTIE, 2004; GODDARD; LEISEWITZ, 2010). Kalli e colaboradores (2010), verificaram aumento da atividade de fosfatase alcalina em 27% dos cães estudados, mas neste estudo, a GGT não foi utilizada como parâmetro.

Houve queda ($p \leq 0,05$) dos valores de ALT em G1 e G2 no M24, permanecendo constante até M72; já no G3, a queda ($p \leq 0,05$) ocorreu no M48 e permaneceu também constante até o último tempo de coleta. Quando comparados os grupos, em M0 todos permaneceram sem diferença estatística; no M24, G3 apresentou valor estatisticamente diferente dos demais grupos. Já no M48, G3 foi diferente de G2 ($p \leq 0,05$) e maior que ambos os grupos. Em M72, por fim, os grupos não apresentaram diferença estatisticamente significativa.

Também houve queda estatisticamente significativa dos valores de AST em G2 e G3 no M24, nova redução dos valores ($p \leq 0,05$) dos dois grupos e M48, mantendo-se constante a partir de então. O G1 não apresentou diferença estatística nos diferentes tempos. Quando comparados os grupos, apenas em M72 houve diferença estatística entre G3 e os demais, com valor superior aos outros.

Enquanto todos grupos, em todos os tempos, apresentaram valores de GGT normais para a espécie, apenas G2 apresentou valores de FA normais. Sobre GGT, G3 não apresentou diferença estatística entre os tempos; G1 manteve-se constante e apresentou queda apenas em M72 ($p \leq 0,05$) e G2 apresentou diferença estatística apenas entre M0 e M24 ($p \leq 0,05$), sendo que a partir de então os valores foram mantidos constantes e sem diferença significativa. Quando comparados os grupos, os três grupos diferiram entre si ($p \leq 0,05$) em M0; G1 e G2 diferiram em M24 ($p \leq 0,05$) e T72 ($p \leq 0,05$); e, por fim, em M48, G1 diferenciou-se dos demais ($p \leq 0,05$).

Para a FA, os grupos 1 e 3 tiveram valores superiores ao limite de normalidade para a espécie. Para G1, não houve diferença estatística significativa entre os tempos; para G2, houve redução dos valores entre M0 e M24 ($p \leq 0,05$), com valores constantes até o tempo final; enfim, para G3, houve diferença estatística apenas entre os tempos 24 e 72. Quando comparados os grupos, não houve diferença estatisticamente significativa entre eles em nenhum dos momentos.

CONCLUSÕES

A partir dos resultados obtidos no presente experimento, é possível concluir que, em cães naturalmente infectados pelo parvovírus PVC-2:

1. No momento da admissão no hospital veterinário, o eritrograma é compatível com anemia arregenerativa mascarada por desidratação que, após a fluidoterapia, resulta em anemia moderada em 48 horas.

2. No momento da admissão no hospital veterinário, o leucograma apresenta leucopenia por linfopenia e, principalmente neutropenia. Posteriormente, as contagens celulares tendem a atingir valores próximos aos limites inferiores de referência, sendo os linfócitos após 24 horas e os leucócitos e neutrófilos após 72 horas.

3. No momento de admissão no hospital veterinário, pode ocorrer hipoproteïnemia mascarada por desidratação que, posteriormente à fluidoterapia, resulta em hipoproteïnemia e hipoalbuminemia em 24 horas e hipoglobulinemia em 48 horas.

4. Não há alterações hematológicas ou de bioquímica séricas consistentemente correlacionáveis com a adição de solução salina hipertônica 7,5% na fluidoterapia.

Agradecimentos: À CAPES pelo suporte financeiro durante o experimento, ao Hospital Veterinário da UFMG pelo suporte e auxílio e aos residentes de Clínica Médica e Patologia Clínica que se dispuseram a auxiliar o trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIRD, W. C. The Hematologic System as a Marker of Organ Dysfunction in Sepsis. **Mayo Clin Proc**, v. 78, n. 7, p. 869–881, 2003.

BHAT, A.; WADHWA, D.; SINGH, S.; SINGH, I. Haematological and biochemical analysis in canine enteritis. **Vet World**, v. 6, n. 7, p. 380–383, 2013.

CASTRO, T. X.; CUBEL GARCIA, R. C. N. DE; GONÇALVES, L. R. S.; et al. Clinical, hematological, and biochemical findings in puppies with coronavirus and parvovirus enteritis. **Can Vet J**, v. 54, n. 9, p. 885–888, 2013.

CORREIA, C.; PARREIRA, J.; BORELLI, P.; et al. Bone marrow cellularity after hemorrhagic shock and fluid resuscitation with hypertonic saline or lactated Ringer's solution. **Crit Care**, v. 9 (Suppl 2, n. P45, p. S17, 2005.

FARQUHAR, I.; MARTIN, C.; LAM, C.; et al. Decreased capillary density in vivo bowel mucosa of rats with normotensive sepsis. **J Surg Res**, v. 61, p. 190–196, 1996.

GARRIDO, A.; CRUZ JUNIOR, R.; FIGUEIREDO, L.; SILVA, M. Small volume of hypertonic saline as the initial fluid replacement in experimental hypodynamic sepsis. **Crit Care**, v. 10, n. 2, 2006.

GODDARD, A.; LEISEWITZ, A. L. Canine Parvovirus. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 40, p. 1041–1053, 2010.

GREENE, C.; DECARO, N. Canine Viral Enteritis. In: C. Greene (Ed.); **Infectious Diseases of the dog and cat**. 4th ed., p.67–75, 2012.

HAREN, F. VAN; SLEIGH, J.; BOERMA, E.; et al. Hyperonic fluid administration in patients with septic shock: a prospective randomized controlled pilot study. **Shock**, v. 37, n. 3, p. 268–275, 2012.

HAUPTMANN, J.; WALSHAW, R.; OLIVIER, N. B.; et al. Evaluation of the sensitivity of and specificity of diagnostic criteria for sepsis in dogs. **Vet Surg**, v. 26, n. 5, p. 393–397, 1997.

HAYES, G.; MATHEWS, K.; DOIG, G.; et al. The acute patient physiologic and laboratory evaluation (APPLE) score: a severity of illness stratification system for hospitalized dogs. **J Vet Inter Med**, v. 24, n. 5, p. 1034–1047, 2010.

HOLMS, C. A.; OTSUKI, D. A.; KAHVEGIAN, M.; et al. Effect of hypertonic saline treatment on the inflammatory response after hydrochloric acid-induced lung injury in pigs. **Clinics**, v. 70, n. 8, p. 577–583, 2015.

HUANG, G.-S.; SHIH, C.-M.; WU, C.-C.; et al. Hypertonic saline, mannitol and hydroxyethyl starch preconditioning of platelets obtained from septic patients attenuates CD40 ligand expression in vitro. **J Trauma Acute Care Surg**, v. 68, n. 2, p. 331–6, 2010.

HUANG, G. S.; HU, M. H.; LEE, C. H.; et al. Can hypertonic saline influence platelet P selectin expression and platelet-leukocyte aggregation? **Am J Emerg Med**, v. 28, n. 1, p. 37–43, 2010.

JAIN, N. **Essentials of Veterinary Hematology**. 1 ed ed. Philadelphia: Wiley Blackwell, 1993.

LEBOIS, M.; JOSEFSSON, E. C. Regulation of platelet lifespan by apoptosis. **Platelets**, v. 27, n. 6, p. 497–504, 2016.

MEYER, D.; COLES, E.; RICH, L. **Veterinary Laboratory Medicine**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1992.

MORTIER, F.; STROHMEYER, K.; HARTMANN, K.; UNTERER, S. Acute haemorrhagic diarrhoea syndrome in dogs: 108 cases. **Vet Rec**, v. 176, n. 24, p. 627–627, 2015.

MYLONAKIS, M. E.; KALLI, I.; RALLIS, T. S. Canine parvoviral enteritis: an update on the clinical diagnosis, treatment, and prevention. **Vet Med Res Rec**, v. 7, p. 91–100, 2016.

NAKAGAWA, N.; JUKEMURA, J.; AIKAWA, P.; et al. In vivo observation of mesenteric leukocyte-endothelial interactions after cecal ligation/puncture and surgical sepsis control. **Clinics**, v. 62, p. 321–326, 2007.

OLIVEIRA, R.; VELASCO, I.; SORIANO, F.; ET AL. Clinical review: Hypertonic saline resuscitation in sepsis. **Crit Care**, v. 6, n. 5, p. 418–423, 2002.

OTTO, C. M. Clinical trials in spontaneous disease in dogs: A new paradigm for investigations of sepsis: State-of-the-Art Review. **J Vet Emerg Crit Care**, v. 17, n. 4, p. 359–367, 2007.

PASCUAL, J. L.; FERRI, L. E.; SEELY, A. J. E.; et al. Hypertonic saline resuscitation of hemorrhagic shock diminishes neutrophil rolling and adherence to endothelium and reduces in vivo vascular leakage. **Ann Surg**, v. 236, n. 5, p. 634–42, 2002.

PIAGNERELLI, M.; ZOUAOU BOUDJELTIA, K.; HD, P.; et al. Anemia in sepsis: the importance of red blood cell membrane changes. **Transfus Altern Transfus Med**, v. 9, p. 143–149, 2007.

POTGIETER, L.; JONES, J.; PATTON, C.; WEBB-MARTIN, T. Experimental parvovirus infection in dogs. **Can J Comp Med**, v. 45, n. 3, p. 212–216, 1981.

PRITTIE, J. Canine parvoviral enteritis: a review os diagnosis, management, and prevention. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 14, n. 3, p. 167–179, 2004.

SALEM, N. Y. Canine Viral Diarrhea: Clinical, Hematologic and Biochemical Alterations with Particular Reference to In-Clinic Rapid Diagnosis. **Global Vet**, v. 13, n. 3, p. 302–307, 2014.

SCHOEMAN, J.; GODDARD, A.; LEISEWITZ, A. Biomarkers in canine parvovirus enteritis. **N Engl J Med**, v. 1, p. 1–6, 2013.

SINGER, M.; DEUTSCHMAN, C. S.; SEYMOUR, C. W.; et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, v. 315, n. 8, p. 801–10, 2016.

THROOP, J. L.; KERL, M. E.; COHN, L. A. Albumin in Health and Disease: causes and treatment of hypoalbuminemia. **Compend Contin Educ Pract Vet**, n. December, p. 940–949, 2004.

ZANONI, F. L.; COSTA CRUZ, J. W. M.; MARTINS, J. O.; et al. Hypertonic saline solution reduces mesenteric microcirculatory dysfunctions and bacterial translocation in a rat model of strangulated small bowel obstruction. **Shock**, v. 40, n. 1, p. 35–44, 2013.

CAPÍTULO IV

Clinical, hematological, biochemical and gasometric prognostic factors in dogs with parvoviruses and sepsis

Fatores prognósticos físicos, hematológicos, bioquímicos e gasométricos à admissão em cães com parvovirose e sepse

Abstract

Parvoviral enteritis is a common viral infection in puppies and many clinical, hematological, biochemical and gasometric changes are associated to the disease. As a usual complication, bacterial translocation may result in sepsis. The objective of the study was to determine whether clinical, hematological, biochemical and gasometric factors have association to the risk of death of puppies with naturally occurring parvoviral enteritis and sepsis. Twenty-four dogs with parvoviral enteritis confirmed by chromatographic immunoassay, from a clinical routine of a university veterinarian hospital, were selected. At the admission and every 24 hours until the third day of hospitalization or until the death, venous blood samples were collected for complete blood count and renal and hepatic biochemistry as well as lactate and magnesium; arterial sample for gasometry, sodium, potassium and ionized calcium were also collected, besides a complete physical examination. To evaluate the influence factors in relation to the time till the death a cox univariate regression was made with significance when $p < 0,05$. Rise in urea and heart rate can be related to the rise of risk of death opposed to the total number of leukocytes, lymphocytes and monocytes, as well as oxygen partial pressure, base deficit, bicarbonate ion and oxygen saturation, associated to the reduction of the death risk.

Keywords: risk factors, mortality, clinical pathology, canine parvoviral

Resumo

A parvovirose é uma infecção viral comum em filhotes e diversas alterações clínicas, hematológicas, bioquímicas e gasométricas estão associadas à doença. Como complicação frequente devido à translocação bacteriana, a sepse também é comum. Dessa forma, objetivou-se, no presente estudo, determinar quais fatores possuíam associação ao risco de óbito desses animais. Para tal, foi realizado um estudo prospectivo com 24 cães com parvovirose confirmada por imunoensaio cromatográfico, provenientes da rotina clínica de um hospital veterinário universitário. À admissão e a cada 24 horas até o terceiro dia de internação ou até o óbito foram coletadas amostras de sangue venoso para hemograma e bioquímica renal e hepática, lactato e magnésio, amostra arterial para gasometria, sódio, potássio e cálcio ionizado, além de exame físico completo. Para avaliar os fatores de influência em relação ao tempo até o óbito, foi realizada regressão univariada de Cox, com significância quando $p < 0,05$. Concluiu-se que, dados analisados sequencialmente, pode auxiliar na determinação do prognóstico desses animais. Elevações de ureia e frequência cardíaca podem estar relacionados ao aumento do risco de óbito, de forma oposta do número de leucócitos totais, linfócitos e monócitos, bem como pressão parcial

de oxigênio, déficit de base, íon bicarbonato e saturação de oxigênio foram relacionados à redução do risco de óbito.

Palavras-chave: análise de risco, mortalidade, patologia clínica, parvovírus canino

Introduction

Dogs younger than a year are frequently diagnosed with gastrointestinal infections and, among them, parvoviral enteritis remains an important cause of morbidity and mortality in this population (GODDARD; LEISEWITZ, 2010). The virus spreads from one dog to another via oronasal exposure to contaminated feces exposure and the virus shows tropism to lymphoid tissue, bone marrow and intestinal epithelium, and is also able to infect the myocardium in dogs younger than three weeks (PRITTIE, 2004), although some authors consider the occurrence of myocarditis exclusively in puppies infected during gestation or soon after birth (MIRANDA et al., 2015). The clinical manifestation is associated to the affected cell types. The immunosuppression can be caused by the death of myeloproliferative cells and thymic lymphocytolysis. Harm to intestinal mucosa and villous atrophy cause malabsorption, diarrhea and vomit that can rapidly progress to a shock and death, as a result of dehydration, severe protein losses, bacterial sepsis and endotoxemia (GODDARD; LEISEWITZ, 2010). The mortality rate can be as high as 91% in dogs without treatment though, with an aggressive and immediate treatment this numbers can fall to 5 to 15% (PRITTIE, 2004).

Many risk factors are associated to parvoviral enteritis, including the absence of protective immunity, low hygiene environments, endoparasitism and age (PRITTIE, 2004). The clinical signs are initially unspecific and the dog can show vomit, anorexia, depression, fever, small bowel diarrhea and abdominal pain (PRITTIE, 2004; LAMM; REZABEK, 2008). Besides that, signs associated to hypoperfusion, such as reduction in timing of hair fill, oliguria and change in mental state as well as laboratory change such as hyperlactatemia, can be present and hypovolemic and or septic shock can occur in severe cases (PRITTIE, 2004).

The leukocyte count is generally reduced and lymphopenia is the most consistent finding in dogs with infection by parvoviral. Such alterations are possibly caused by destruction of haematopoietic progenitor cells in the bone marrow and other lymphoproliferative organs. Besides that, anemia is also a common finding in hematological exams and can be the result of either intestinal bleeding or dilution caused by fluid therapy. The biochemical abnormalities are unspecific and, among the most common alterations are hypokalemia, hypoalbuminemia, both related to enteric losses or anorexia, increased levels of urea and creatinine (azotemia) of pre-renal origin, related to dehydration, and the increase of alkaline phosphatase and alanine aminotransferase, due to severe dehydration and low tissue perfusion which result in damages to the hepatocytes (PRITTIE, 2004; GODDARD; LEISEWITZ, 2010).

The purpose of this study was to define the prognostic value of complete blood count, arterial hemogasometry parameters and electrolytes besides clinical signs in pups naturally infected with parvovirus.

Material and methods

During the period of June 2014 and January 2016, a total of 36 dogs with parvoviral enteritis were attended at Veterinarian hospital of Veterinary School of Universidade Federal de Minas Gerais. Of this total, 24 dogs were selected after the consent and free clarification of the tutors and the others were not included due to the non-consent of the tutor or by financial restrictions. The research was approved by the ethics committee on the use of animals of the Universidade Federal de Minas Gerais (protocol 259/2015) and the animals were included only after the consent of the owners.

The inclusion criteria were the presence clinical signs of parvovirose (anorexia, vomit, lethargy and hemorrhagic enteritis) of acute onset (less than three days) which had not received previous treatment for the disease, and had a positive chromatographic immunoassay for parvovirose in fecal sample (BioEasy®– Alere Parvovirose Ag, Belo Horizonte) and must have been classified as septic. For the diagnose of Sepsis, the criteria described by Hauptmann et al

(1997) associated with a confirmed or presumed infectious source, were used. According to them the dogs should have at least two of the following signs, heart beat over 120 per minute, respiratory rate greater than 20 incursions per minute, rectal temperature less than 38.1°C or higher than 39.5°C and total leukocytes smaller than 6000 cells μL^{-1} or bigger than 16000 cells μL^{-1} . associated with at least two of those criteria, the dogs had a presumed or confirmed infectious foci.

The animals were admitted to the hospital kennel for infectious diseases and all the dogs had the same treatment : amoxiciline with clavulanic acid (Doclaxin; Blau pharmaceutical) 22 mg kg^{-1} every 12 hours intravenously (IV); metronidazole (Flagyl; Sanofi Aventis) 15 mg kg^{-1} every 12 hours IV, maropitant (Cerenia; Zoetis) 1 mg kg^{-1} each 24 hours, dipyrone (Dipirona Teuto; Teuto) 25 mg kg^{-1} each 8 hours, fluid therapy with balanced isotonic solution (Lactated Ringer's solution; Eurofarma Laboratories) supplemented with potassium and / or glucose (as necessary). For the fluid therapy, the estimated percentage of patients' dehydration was infused within the first 4 hours of hospitalization and, in the remaining 20 hours, the maintenance calculation was based on the initial rate of 60ml $\text{kg}^{-1} \text{ day}^{-1}$ and the volume of losses due to vomiting or diarrhea was estimated and added to the final total. The rate of fluid therapy was reevaluated every 12 hours for volume suitability. Due to hypoalbuminemia present in these animals, the reevaluation of the rate and total volume of fluid therapy was constantly performed for fluid overload detection, through signs such as peripheral edema, chemosis, serous nasal secretion and development of acute pulmonary edema.

Hypertonic saline was given at a dose of 4 ml kg^{-1} , infused in 5 minutes. At hospital admission and at each every day of hospitalization until the discharge of hospital or death, the dogs were submitted to physical examination every 12 hours (mental state, coloration and mucosal moisture, temperature, heart rate and respiratory rate, cardiopulmonary and abdominal auscultation, palpation, pulse quality, systolic blood pressure), observation of fecal consistency and collection of blood through the external jugular vein for blood count (in tube with anticoagulant EDTA), serum biochemistry (in tube without coagulant) and for the evaluation of glycemia (in tube with fluoride) every 24 hours. In addition to that, arterial blood was collected from the metatarsal artery for hemogasometry, also every 24 hours. The blood count and the biochemical tests were processed immediately upon arrival at the laboratory of Clinical Pathology at the Universidade Federal de Minas Gerais, Veterinary School. Centrifugation of the biochemical vial allowed the separation of the serum in alicots which were frozen at -15 ° C until analyzed and analyzed within a maximum of 15 days. The blood count was performed with the aid of an automatic cell counter (Abacus Junior; DiatronMesstechnik) and the differential count of leucocytes performed by optical microscopy by a veterinarian. Biochemical tests (amylase, creatinine, urea, alanine aminotransferase [ALT], aspartate aminotransferase [AST], total proteins, albumin, globulins, glucose, magnesium and lactate) were performed using the enzymatic colorimetric methodology using commercial sets. (Kovalent; São Gonçalo) and reading in spectrophotometry (Cobas Mira Plus; Roche Diagnostics). For arterial blood gas analysis, the i-STAT CG8 + cartridge and the i-STAT portable device (Heska Corporation; USA) were used. The following parameters were obtained: pH, bicarbonate (HCO_3^-), partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2), oxygen partial pressure (PaO_2), arterial oxygen saturation (SO_2), sodium (Na), potassium (K), ionized calcium (iCa) and base deficit (DB).

The duration of the clinical research was three days. After this period, the surviving animals were discharged or continued to receive in-hospital treatment. The animals that were discharged continued the oral treatment with the drugs prescribed during the hospitalization until the return (in 48 hours) and food support (a/d Urgent Care; Hill's Prescription Diet™, Brazil) provided by the tutor.

To evaluate the factors of influence in relation to time to death, the Cox Regression analysis was used. The software used was R (version 3.2.4). Differences with $p < 0.05$ were considered significant.

Results and Discussion

Parvovirus enteritis usually affects pups between six weeks and six months of age (PRITTIE, 2004) and, in the present study, the mean age was 3.9 ± 2.4 months. Possibly, the occurrence of the disease at this age may occur through interference of maternal (MA) antibodies with the immune response induced by the vaccine against the disease (PRITTIE, 2004) or by inadequate, incomplete or absent vaccine protocol.

The survival rate was 83.3%, and the four deaths occurred during the three days of treatment, without deaths after the animals were discharged. Deaths occurred with distribution of one animal on the first and third days and two animals on the second day of hospitalization. The survival rate may be as low as 9.1% in the absence of treatment or as high as 64% or more when the animals are properly treated (OTTO et al., 1997) and, with aggressive therapy during hospitalization, the rate of survival may be close to 80% to 95% (PRITTIE, 2004), as observed in this study.

In 2016, the diagnostic criteria for sepsis in humans was updated and modified by a medical task force. Based on worldwide epidemiological studies, it was determined that a simplified score (Quick Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (qSOFA)) would be used as a bedside tool for screening of patients with suspect infection, for identification of patients with higher probability of unfavorable clinical outcomes. If the patients scores two or more in qSOFA, the clinician must assess for evidence of organ dysfunction through the SOFA score. As a conclusion, if the patient scores more than or equal to two points of the SOFA score, the diagnosis of sepsis can be made and the treatment bundles must be followed (MACHADO et al., 2016; SINGER et al., 2016). However, in Veterinary Medicine only one study verified the feasibility of applying the SOFA score, with some modifications, in dogs. The population used was only 40 dogs and only preliminary results were reported. Despite this, it was suggested that such a score can be a useful prognostic indicator in critically ill dogs with significant correlation between the final score and death (Ripanti et al., 2012). Thus, due to the reduced evidence of the applicability of SOFA in Veterinary Medicine, the authors opted for the use of the classification of sepsis of 2012, already used in several other clinical and epidemiological studies in dogs. In the present study, dogs were diagnosed for sepsis after inclusion in the criteria defined by Hauptmann et al. (1997) and presumed or confirmed presence of an infectious site.

Among the physical parameters, only heart rate and systolic blood pressure resulted in a significant influence, with an increase in the risk of death in 7% ($p = 0.006$) and reduction in the risk of death by 8% ($p = 0.002$), respectively, with increased frequency and 1 mmHg increase in SBP. The data are presented in table 1. Rectal temperature and respiratory rate did not interfere in the prognosis of dogs with parvovirus and sepsis. The increase in heart rate, on the other hand, was related to the increased risk of death, possibly related to hemodynamic response in an attempt to maintain tissue perfusion. Hypotension is one of the cardiovascular dysfunctions found in multiple organ dysfunction syndrome (MODS) and is associated with an unfavorable prognosis and may contribute to dysfunction in other organs (OSTERBUR et al., 2014). It is known that low systolic blood pressures (below 120mmHg) have several effects on the body and require early and aggressive treatment (HOLLENBERG, 2011). The initial goal of volemic resuscitation should be to restore blood pressure and to adequate cell metabolism (VINCENT; BACKER, 2013). Although traditional resuscitation goals (heart rate and blood pressure) appear insufficient to detect ongoing tissue hypoxia, such parameters should not be neglected and the search for normalization should be performed. The optimization of the efforts for early resuscitation has shown an positive impact on survival of humans presented with shock (PRITTIE, 2006). Thus, the normalization of blood pressure and heart rate, since there is a reduction in the chance of death when evaluated in dogs with parvovirus.

Since the leukocyte count and morphology of these cells are stable in healthy individuals, leukocyte responses may be useful in clinical routine because of the changes that may occur during the course of a disease. Leukocyte changes can provide clinical information that helps in differential diagnosis, follow-up of patient's response to treatment, and may aid in suggestion of a prognosis (GODDARD et al., 2008). In the blood count, total leukocytes, and differential count of lymphocytes and monocytes had an influence on the death risk of dogs with parvovirus. The risk was reduced by 17% when there was an increase of 100 cells μL^{-1} of total leukocytes ($p =$

0.018), in 4% at each increase of 10 cells μL^{-1} of lymphocytes ($p = 0.013$) and, finally, in 2% at each increase of one cell μL^{-1} of monocyte ($p = 0.044$) (table 1).

In this study, the increase in total leukocyte count was associated with a reduction in the risk of death in dogs. According to Goddard et al. (2008), surviving dogs had an increase in the number of white blood cells 24 hours after admission and the beginning of treatment of the animals. Nonetheless, the authors noted that the mean number of leukocytes in non-surviving dogs remained below the lower limits of normality. Lymphopenia is an expected early finding in acute and severe diseases. The return of their values to normal is an indicator of good prognosis. In parvovirus enteritis and other viral diseases, direct damage to the lymphoid tissue by the virus occurs and redistribution of these cells due to stress or exposure to antigens (RASKIN et al., 2004). In such situations, transient lymphopenia is the most characteristic finding in differential leukocyte counts (Goddard and Leisewitz, 2010). Determining the time at which persistent lymphopenia becomes clinically relevant is difficult. There are likely to be categories of patients

Table 1. Cox univariate regressions for occurrence of death of 24 dogs with parvoviral enteritis and sepsis

Variable	R.R*	C.I ¹ - 95%	p-value	
Physical parameters	Rectal temperature	4,38	[0,78; 24,66]	0,094
	Respiratory rate	1,04	[0,94; 1,15]	0,450
	Heart rate	1,07	[1,02; 1,12]	0,006
	<i>Systolic blood pressure³ ica³ (mmHg)</i>	<i>0,92</i>	<i>[0,87; 0,97]</i>	<i>0,002</i>
Blood count	Hemoglobin Globular volume (%)	1,02	[0,89; 1,17]	0,782
	Hemoglobin (g dL^{-1})	1,08	[0,77; 1,52]	0,651
	Blood cells (10 ⁶ cells μL^{-1})	1,15	[0,45; 2,98]	0,767
	<i>Total leukocytes (cells μL^{-1})</i>	<i>0,83</i>	<i>[0,72; 0,97]</i>	<i>0,018</i>
	Bands (cells μL^{-1})	0,98	[0,96; 1,01]	0,152
	Segmented (cells μL^{-1})	0,99	[0,98; 1,00]	0,084
	Eosinophils (cells μL^{-1})	0,99	[0,97; 1,01]	0,298
	<i>Lymphocytes (cells μL^{-1})</i>	<i>0,96</i>	<i>[0,92; 0,99]</i>	<i>0,013</i>
	<i>Monocytes (cells μL^{-1})</i>	<i>0,98</i>	<i>[0,97; 1,00]</i>	<i>0,044</i>
Platelets (cells μL^{-1})	1,00	[1,00; 1,00]	0,739	
Serum biochemistry	ALT ⁴ (UI L^{-1})	1,00	[0,98; 1,01]	0,540
	Amilase (UI L^{-1})	1,00	[1,00; 1,00]	0,208
	AST ⁴ (UI L^{-1})	1,00	[0,99; 1,01]	0,779
	Creatinine (mg dL^{-1})	2,58	[0,09; 71,04]	0,575
	Total protein (mg dL^{-1})	0,72	[0,23; 2,28]	0,582
	Albumin (g dL^{-1})	0,31	[0,05; 1,98]	0,216
	Globulins (g dL^{-1})	1,29	[0,22; 7,67]	0,777
	Urea (mg dL^{-1})	1,03	[1,01; 1,05]	0,008
	Lactate (mg dL^{-1})	1,00	[0,94; 1,07]	0,998
	Magnesium (mg dL^{-1})	3,15	[0,68; 14,62]	0,143
Arterial blood gas	pH	0,62	[0,00; 30438,62]	0,932
	PaCO ₂ ⁴ (mmHg)	0,83	[0,61; 1,14]	0,258
	<i>PaO₂⁴ (mmHg)</i>	<i>0,90</i>	<i>[0,82; 0,99]</i>	<i>0,025</i>
	<i>BE⁴ (mmol L^{-1})</i>	<i>0,62</i>	<i>[0,42; 0,92]</i>	<i>0,018</i>

<i>HCO₃⁻</i> (mmol L ⁻¹)	<i>0,57</i>	<i>[0,33; 0,97]</i>	<i>0,039</i>
<i>SO₂</i> (%)	<i>0,89</i>	<i>[0,80; 0,99]</i>	<i>0,039</i>
Sodium (mEq L ⁻¹)	0,97	[0,81; 1,16]	0,747
Potassium (mEq L ⁻¹)	1,67	[0,09; 30,5]	0,729
Ionized calcium (mmol L ⁻¹)	0,42	[0,00; 41,87]	0,710
Glucose (mg dL ⁻¹)	1,03	[1,00; 1,05]	0,059

* - R.R. - relative risk

1 - Confidence Interval (95%)

2 - Bold variables were associated with increased risk of death

3 - Variables in italics had their increase associated to the reduction of the risk of death

4 - ALT (alaninoaminotransferase), AST (aspartateaminotransferase), PaCO₂ (partial pressure of carbon dioxide), PaO₂ (partial pressure of oxygen), BE (base excess), HCO₃ (bicarbonate ion), SO₂ (oxygen saturation)

in whom lymphocytic patterns may diverge between survivors and non-survivors. As an example, persistent lymphopenia in a septic patient is indicative of the need to re-evaluate the response to therapy and its presence on the fourth day in this subtype of patient is able to predict early and late mortality (DREWRY et al., 2014). In the present study, it was found that each increase in the number of lymphocytes (at 10 cells μL^{-1}) results in a 4% reduction in the risk of death. According to Goddard et al. (2008), pups in which there was a significant increase in the number of lymphocytes after 24 hours of admission had a better prognosis when compared to the animals that did not survive. The change over time from admission was significantly different between surviving and non-surviving patients. In conclusion, the authors describe that the absence of cytopenias, specifically leucopenia and lymphopenia, had a positive predictive value of 100% for survival in the first 24 hours after hospitalization. Another study demonstrated that the presence of lymphopenia increases hospitalization time in this category of patients (KALLI et al., 2010). The increase in monocytes counts was also able to reduce the risk of death from 1 cell μL^{-1} increase in their score. As also observed in this study, Goddard et al. (2008) verified a significant influence of the number of monocytes on the prognosis of dogs, distinguishing between survivors and non-survivors. These cells are essential in the disease due to the functions they exert as macrophages, with removal of necrotic debris, viral inactivation, responses to foreign bodies and phagocytosis of senescent or abnormal erythrocytes (RASKIN et al., 2004).

In viral diseases, changes in clinical biochemistry are nonspecific. Increased urea, creatinine and inorganic phosphate are associated with dehydration (GODDARD; LEISEWITZ, 2010). In this study, urea was associated with increased risk of death by 3% at each 1 mg dL⁻¹ increase. One study found that urea values were higher in dogs with parvoviral enteritis that died compared to survivors. There was a positive correlation between urea concentrations and death of dogs with parvovirus and the authors concluded that acute renal injury occurred in the animals that died, as urea and creatinine values increased gradually until death (BASTAN et al., 2013). In addition, endotoxemia caused by gram-negative bacteria was associated with renal hypoperfusion and microvascular hypoxia in animal models (LEGRAND et al., 2011). Among the biochemical parameters, ALT, AST, amylase, creatinine, total protein, albumin, globulin, glucose, lactate and magnesium variables did not reach statistical significance ($p < 0.01$) in determining the prognosis.

Surprisingly, lactate had no influence on the risk of death of the animals, although all the patients had at least one organic dysfunction at admission and were septic. Lactate is recognized for its ability to indicate tissue hypoperfusion and hypoxia and its reduction over the course of treatment suggests clinical improvement and may aid in the prediction of outcomes (SHARKEY; WELLMAN, 2013). A recent study reviewed the human and veterinary literature regarding the use of lactate and a prognostic indicator and a therapeutic guide, and also the utility of measuring it in body fluid other than plasma or blood, and the clinical management of its excess in different species. The authors concluded that lactate used as a therapeutic guide is relatively uninvestigated in dogs, cats or horses and that it is a valuable triage and risk stratification tool (ROSENSTEIN et al., 2018). The inability to reduce lactate values by at least 50% at six hours was significantly associated with mortality in univariate analysis with hyperlactaemic dogs classified as critically ill according to the American Society of Anesthesiologists (ASA) definitions (STEVENSON et

al., 2007) and other authors demonstrated that a 50% or more drop in the initial lactate value within 12 hours is a better survival indicator than its isolated value (GREEN et al., 2011). It should be noted, however, that the study was performed in dogs with dilatation-gastric volvulus, a population with characteristics very different from those present in parvovirus septic dogs.

Regarding the results related to gasometry and electrolytic profile, pH, PaCO₂, sodium, potassium and ionized calcium did not reach statistical significance. However, changes in PaO₂, BE, HCO₃⁻ and SO₂ were able to influence the prognosis of the animals. The 1mmHg increase in PaO₂ was able to reduce the risk of death by 10% (p = 0.025), the 1mmol/L increase in the baseline deficit reduced the risk by 38% (p = 0.018). There was a 43% (p = 0.039) reduction in the chance of death of dogs when HCO₃ increased by 1mmol/L, as well as a 1% (p = 0.039) increase in SO₂ reduced risk by 11% (table 1).

Metabolic acidosis is a common finding in dogs with parvovirus, probably caused by excessive loss of bicarbonate through the intestinal tract (GODDARD; LEISEWITZ, 2010). However, in the present study the proportion of animals with metabolic acidosis at admission was low and the values were either normal or close to the minimum normal value. The severity of metabolic acidosis is associated with worse clinical outcomes and development of organic dysfunctions (MACIEL et al., 2010). None of the dogs in this study received sodium bicarbonate for correction of acidosis, suggesting that only fluid therapy was sufficient for the correction of the disorder, as well as reduction of bicarbonate loss through the intestinal tract due to effective treatment. The result observed in this study, that the increase of 1 mmol L⁻¹ of bicarbonate reduces the risk of death by 43%, suggests that a pH close to the upper limit of normality may contribute to patient survival.

The BE value at hospital admission correlates with survival and serves as an indicator of hypoperfusion in trauma patients (KAPLAN; FRANGOS, 2004). In a study with arterial blood samples collected at admission to the intensive care unit and 24 hours later, authors found that BE and lactate had good prognostic abilities. In addition, the value at admission that had the best predictive capacity was a more negative value than - 4mmol L⁻¹, therefore, BE can be used to identify patients with a higher risk of death (SMITH et al., 2001). In Veterinary Medicine, a study evaluated the predictive capacity of lactate and BE for outcome and gastric necrosis in dogs with dilatation-gastric volvulus. It was concluded that BE could not be used as a means of predicting outcome or necrosis in this population (BEER et al., 2013). However, recent studies are showing different results. A retrospective study was performed by assessing the medical records of 566 dogs and 185 cats. BE was as independent predictor of mortality in dogs, as a multivariate regression analyses revealed (KOHEN et al., 2018). It was concluded in a study involving dogs admitted to the intensive care unit following blunt trauma that BE was a predictor of mortality and blood transfusion requirements (STILLION; FLETCHER, 2012). For dogs with parvovirus, it may be concluded that BE has an important function as a prognostic factor, since the increase of 1mmol L⁻¹ reduces the risk of death by 38%.

Partial pressure of oxygen is an important variable in critically ill patients. Pulmonary oxygenation impairment may be the first severe prognosis indicator of bad outcome of humans with sepsis and requires differential diagnosis due to possible consequences (HÜCKSTÄDT et al., 2016). Therefore, the increase in PaO₂ may be an important factor in septic patients, since it may indicate an improvement in the clinical condition. In this study, it was verified that the increase of 1mmHg in this parameter was able to reduce the risk of death by 10%. Once SO₂ and PaO₂ were correlated, the same effect was expected to be found in both. In fact, the 1% increase in SO₂ also reduced the risk of death by 11%.

The results indicate the importance of the search for normalization of parameters, since there may be a direct effect on the survival of dogs with parvovirus enteritis. Hemogasometry was the methodology that allowed the highest number of prognostic factors to be obtained. The results obtained in hemogasometry also allow the adjustment of the animals' therapy, through the more appropriate choice of the fluid to be used, the need for supplementary correction of metabolic acidosis and adjustments of serum electrolyte levels (ROCCO, 2003; HOPPER; HASKINS, 2008).

Conclusion

While higher values of urea and heart rate at the time of admission were associated with a worse prognosis, an increase in blood pressure, a higher number of total leukocytes, lymphocytes and monocytes, as well as partial oxygen pressure, basal deficiency and bicarbonate are related to increased chance of survival of dogs with parvoviral enteritis.

5. Conflict of interests

None of the authors of this article has a financial or personal relationship with other people or organizations that could inappropriately influence or bias the content of the paper.

6. Bibliographic references

BASTAN, I.; KURTDEDE, A.; ÖZEN, D. Prognostic usefulness of some parameters in dogs with canine parvovirus. **Ankara Üniv Vet Fax Derg**, v. 60, p. 53–58, 2013.

BEER, K. A. S.; SYRING, R. R. S.; DROBATZ, K. J. K. Evaluation of plasma lactate concentration and base excess at the time of hospital admission as predictors of gastric necrosis and outcome and correlation between those variable in dogs with gastric dilatation-volvulus: 78 cases (2004-2009). **J Am Vet Med Assoc**, v. 242, n. 1, p. 54–58, 2013.

DREWRY, A.; SAMRA, N.; SKRUPKY, L.; FULLER, B.M.; COMPTON, S.M.;

HOTCHKISS, R.S.. Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality. **Shock**, v. 42, n. 5, p. 383–391, 2014.

GODDARD, A.; LEISEWITZ, A. L. Canine Parvovirus. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 40, p. 1041–1053, 2010.

GODDARD, A.; LEISEWITZ, A. L.; CHRISTOPHER, M. M.; DUNCAN, N. M.; BECKER, P. J. Prognostic usefulness of blood leukocyte changes in canine parvoviral enteritis. **J Vet Inter Med**, v. 22, n. 2, p. 309–316, 2008.

GREEN, T. I.; TONOZZI, C. C.; KIRBY, R.; RUDLOFF, E. Evaluation of initial plasma lactate values as a predictor of gastric necrosis and initial and subsequent plasma lactate values as a predictor of survival in dogs with gastric dilatation-volvulus: 84 dogs (2003-2007). **J Vet Emerg Crit Care**, v. 21, n. 1, p. 36–44, 2011.

HOLLENBERG, S. M. Inotrope and Vasopressor Therapy of Septic Shock. **Critical Care Nursing Clinics of North America**, v. 23, n. 1, p. 127–148, 2011.

HOPPER, K.; HASKINS, S. C. A case-based review of a simplified quantitative approach to acid-base analysis. **J Vet Emerg Crit Care**, v. 18, n. 5, p. 467–476, 2008.

HÜCKSTÄDT, M.; HOFMANN, G.; MENDEL, T.; STUTTMANN, R.; HILBERT-CARIUS, P. Die veränderung der oxygenierung chirurgischer intensivpatienten. **Der Anaesthesist**, v. 65, n. 11, p. 832–840, 2016.

KALLI, I.; LEONTIDES, L. S.; MYLONAKIS, M. E.; ADAMA-MORAITOU, K.; RALLIS, T.; KOUTINAS, A.F. Factors affecting the occurrence, duration of hospitalization and final outcome in canine parvovirus infection. **Res Vet Sci**, v. 89, p. 174–178, 2010.

KAPLAN, L.; FRANGOS, S. Clinical reviwie: Acid-base abnormalities in the intensive care unit. **Critical care**, v. 9, n. 198, 2004.

KOHEN, C. J.; HOPPER, K.; KASS, P. H.; EPSTEIN, S. E. Retrospective evaluation of the prognostic utility of plasma lactate concentration, base deficit, pH, and anion gap in canine and

- feline emergency patients. **J Vet Emerg Crit Care**, v. 28, n. 1, p. 54–61, 2018.
- LAMM, C. G.; REZABEK, G. B. Parvovirus Infection in Domestic Companion Animals. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 38, n. 4, p. 837–850, 2008.
- LEGRAND, M.; BEZEMER, R.; KANDIL, A.; DEMIRCI, C.; PAYEN, D.; INCE, C. The role of renal hypoperfusion in development of renal microcirculatory dysfunction in endotoxemic rats. **Intensive Care Med**, v. 37, p. 1534–1542, 2011.
- MACHADO, F.; ASSUNÇÃO, M.; CAVALCANTI, A.; JAPIASSÚ, A.M.; AZEVEDO, L.C.P.; OLIVEIRA, M.C. Chegando a um consenso : vantagens e desvantagens do Sepsis 3 considerando países de recursos limitados. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 28, n. 4, p. 361–365, 2016.
- MACIEL, A. T.; NORITOMI, D. T.; PARK, M. Metabolic acidosis in sepsis. **Endocr Metab Immune Disord Drug Targets**, v. 10, n. 3, p. 252–257, 2010.
- MIRANDA, C.; CARVALHEIRA, J.; PARRISH, C. R.; THOMPSON, G. Factors affecting the occurrence of canine parvovirus in dogs. **Vet Microbiol**, v. 180, n. 1–2, p. 59–64, 2015.
- OSTERBUR, K.; MANN, F.; KUROKI, K.; DECLUE, A. Multiple organs dysfunction syndrome in humans and animals. **J Vet Inter Med**, v. 28, p. 1141–1151, 2014.
- OTTO, C.; DROBATZ, K.; SOTER, C. Endotoxemia and tumor necrosis factor activity in dogs with naturally occurring parvoviral enteritis. **J Vet Inter Med**, v. 11, n. 2, p. 65–70, 1997.
- PRITTIE, J. Canine parvoviral enteritis: a review of diagnosis, management, and prevention. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 14, n. 3, p. 167–179, 2004.
- PRITTIE, J. Optimal endpoints of resuscitation and early goal-directed therapy. **Journal of Veterinary Emergency & Critical Care**, v. 16, n. 4, p. 329–339, 2006.
- RASKIN, R.; LATIMER, K.; TVEDTEN, H. Leukocytes disorders. In: M. Willard; H. Tvedten (Eds.); **Small Animal Clinical diagnosis by laboratory methods**. Fourth ed. ed., p.63–91, 2004.
- ROCCO, J. Diagnóstico dos distúrbios do metabolismo ácido-base. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 15, n. 4, p. 184–192, 2003.
- ROSENSTEIN, P.; TENNENT-BROWN, B.; HUGHES, D. Clinical use of plasma lactate concentration. Part 2: Prognostic and diagnostic utility and the clinical management of hyperlactatemia. **J Vet Emerg Crit Care**, v. 28, n. 2, 2018.
- SHARKEY, L. C.; WELLMAN, M. L. Use of Lactate in Small Animal Clinical Practice. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 43, n. 6, p. 1287–1297, 2013.
- SINGER, M.; DEUTSCHMAN, C. S.; SEYMOUR, C. W.; SHANKAR-HARI, M.; ANNANE, D.; BAUER, M.; BELLOMO, R.; BERNARD, G.R.; CHICHE, J.D.; COOPERSMITH, C.M.; HOTCHKISS, R.S.; LEVY, M.M.; MARSHALL, J.C.; MARTIN, G.S.; OPAL, S.M.; RUBENFELD G.D.; POLL, T.V.D.; VINCENT, J.L.; ANGUS, D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, v. 315, n. 8, p. 801–10, 2016.
- SMITH, I.; KUMAR, P.; MOLLOY, S.; RHODES, A.; GROUND, R.M. BENNETT, E.D. Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. **Intensive**

Care Med, v. 27, n. 1, p. 74–83, 2001.

STEVENSON, C.; KIDNEY, B.; SNEAD, E.; MAINAR-JAIME, R.; JACKSON, M. Serial blood lactate concentrations in systemically ill dogs. **Vet Clin Pathol**, v. 36, n. 3, p. 234–239, 2007.

STILLION, J. R.; FLETCHER, D. J. Admission base excess as a predictor of transfusion requirement and mortality in dogs with blunt trauma: 52 cases (2007–2009). **J Vet Emerg Crit Care**, v. 22, n. 5, p. 588–594, 2012.

VINCENT, J.; BACKER, D. Circulatory shock. **The New England Journal of Medicine**, v. 369, n. 18, 2013.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ainda hoje, apesar dos avanços no desenvolvimento de vacinas e na conscientização dos tutores a respeito de sua importância, a parvovirose permanece sendo uma das principais e mais graves causas de enterite hemorrágica em filhotes de cães. Não há tratamento específico para a doença, apenas terapia de suporte. Os cães acometidos pela doença adquirem graves alterações hematológicas que repercutem no risco de óbito desses animais, além de serem capazes de fornecer dados a respeito da resposta ao tratamento. O reconhecimento de quais alterações hematológicas e clínicas podem predizer o prognóstico dos animais torna-se, portanto, essencial.

Apesar da sepsse ser responsável por elevada taxa de mortalidade entre humanos e, possivelmente, entre cães e gatos, ela ainda recebe pouco destaque na Medicina Veterinária. São necessários estudos clínicos nessas espécies, tais como o realizado no presente trabalho, na busca por alternativas terapêuticas que possam melhorar o prognóstico dos animais. Além disso, novos e mais aprofundados trabalhos utilizando a salina hipertônica 7,5% em diferentes cenários clínicos poderão demonstrar efeitos decorrentes de sua administração.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGRAWAL, A.; ALAGUSUNDARMOORTHY, S. S.; JASDANWALA, S. Pancreatic Involvement in Critically ill Patients. **J Pancreas**, v. 16, n. 4, p. 346–355, 2015.
- AIRD, W. C. The Hematologic System as a Marker of Organ Dysfunction in Sepsis. **Mayo Clin Proc**, v. 78, n. 7, p. 869–881, 2003.
- ANGUS, D. C.; POLL, T. VAN DER. Severe Sepsis and Septic Shock. **N Engl J Med**, v. 9369, n. 29, p. 840–51, 2013.
- BASTIANELLO, S. Canine parvovirus myocarditis: clinical signs and pathological lesions encountered in natural cases. **Journal of the South African Veterinary Association**, v. 52, n. 2, p. 105–108, 1981.
- BOLLER, E.; OTTO, C. Sepsis and septic shock. In: D. Silverstein; K. Hopper (Eds.); **Small Animal Critical Care Medicine**. 2nd ed., p.472–480, 2015.
- BOOSINGER, T.; REBAR, A.; DENICOLA, D.; BOON, G. Bone marrow alterations associated with canine parvoviral enteritis. **Vet Pathol**, v. 19, n. 5, p. 558–561, 1982.
- BREUER, W.; STAHR, K.; MAJZOUB, M.; HERMANNNS, W. Bone-marrow changes in infectious diseases and lymphohaemotopoietic neoplasias in dogs and cats - a retrospective study. **J Comp Path**, v. 119, p. 57–66, 1998.
- CICALA, C.; SANTRACROCE, C.; ITOH, H.; ET AL. A study on rat platelet reponsiviness following intravenous endotoxin administrarion. **Life Sci**, v. 60, p. L31–L38, 1997.
- COIMBRA, R.; JUNGER, W.; HOYT, D.; ET AL. Hypertonic saline resuscitation restores hemorrhage-induced imunossuppression by decreasing E2 and interleukin-4 production. **J Surg Res**, v. 64, n. 2, 1996.
- COSTA, A.; FILHO, J.; COSTA, P.; et al. Disfunção hematológica na sepse. In: L. C. P. Azevedo; F. R. Machado (Eds.); **Sepse**. 1st ed., p.141–159, 2014.
- DAY, M.; HORZINEK, M.; SCHULTZ, R.; SQUIRES, R. Guidelines for the vaccination of dogs and cats - compiled by the Vaccination Guidelines Group of the World Small Animal Veterinary Association. **J Small Anim Pract**, v. 57, p. E1–E45, 2016.
- DECARO, N.; BUONAVOGLIA, C. Canine parvovirus - A review of epidemiological and diagnostic aspects, with emphasis on type 2c. **Vet Microbiol**, v. 155, n. 1, p. 1–12, 2012.

DECARO, N.; CAMPOLO, M.; DESARIO, C.; et al. Maternally-derived antibodies in pups and protection from canine parvovirus infection. **Biologicals**, v. 109, p. 19–27, 2005.

DECARO, N.; DESARIO, C.; ADDIE, A.; et al. Molecular epidemiology of canine parvovirus. **Emerg Infect Dis**, v. 13, p. 1222–1224, 2007.

DECARO, N.; DESARIO, C.; CAMPOLO, M.; et al. Clinical and virological findings in pups naturally infected by canine parvovirus type 2 Glu-426 mutant. **J Vet Diagn Invest**, v. 17, p. 133–138, 2005.

DEUTSCHMAN, C. S.; TRACEY, K. Sepsis: current dogma and new perspectives. **Immunity**, v. 40, n. 17, p. 463–475, 2014.

DIZIER, S.; FOREL, J.-M.; AYZAC, L.; et al. Early Hepatic Dysfunction Is Associated with a Worse Outcome in Patients Presenting with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Post-Hoc Analysis of the ACURASYS and PROSEVA Studies. **PLoS ONE**, v. 10, n. 12, p. e144278, 2015.

DOI, K. Role of kidney injury in sepsis. **J Intensiv Care**, v. 4, n. 1, p. 17, 2016.

FISH, R.; LANG, C.; SPITZER, J. Regional blood flow during continuous low-dose endotoxin infusion. **Circ Shock**, v. 18, p. 267–275, 1986.

FORD, J.; MCENDAFFER, L.; RENSHAW, R.; MOLESAN, A.; KELLY, K. Parvovirus infection is associated with myocarditis and myocardial fibrosis in young dogs. **Vet Pathol**, v. 54, n. 6, p. 964–971, 2017.

FRIEDMAN, G.; SORIANO, F.; RIOS, E. Reposição de volume na sepse com solução salina hipertônica. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 20, n. 3, p. 267–277, 2008.

GARRIDO, A.; CRUZ JUNIOR, R.; FIGUEIREDO, L.; SILVA, M. Small volume of hypertonic saline as the initial fluid replacement in experimental hypodynamic sepsis. **Crit Care**, v. 10, n. 2, 2006.

GEBHARDT, C.; HIRSCHBERGER, J.; RAU, S.; et al. Use of C-reactive protein to predict outcome in dogs with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. **J Vet Emerg Crit Care**, v. 19, n. 5, p. 450–458, 2009.

GODDARD, A.; LEISEWITZ, A. L. Canine Parvovirus. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 40, p. 1041–1053, 2010.

GODDARD, A.; LEISEWITZ, A. L.; CHRISTOPHER, M. M.; DUNCAN, N. M.; BECKER, P. J. Prognostic usefulness of blood leukocyte changes in canine parvoviral enteritis. **J Vet Inter Med**, v. 22, n. 2, p. 309–316, 2008.

GOULD, S.; CIMINO, M.; GERBER, D. Packed red blood cell transfusion in the intensive care unit: limitations and consequences. **Am J Crit Care**, v. 16, p. 39–49, 2007.

GOYETTE, R. E.; KEY, N. S.; ELY, E. W. Hematologic changes in sepsis and their therapeutic implications. **Sem Resp Criti Care Med**, v. 25, n. 6, p. 645–659, 2004.

GREENE, C.; DECARO, N. Canine Viral Enteritis. In: C. Greene (Ed.); **Infectious Diseases of the dog and cat**. 4th ed., p.67–75, 2012.

GUNDERSEN, Y.; RUUD, T.; KROHN, C.; ET AL. Impact of hypertonic saline on the release of selected cytokines after stimulation with LPS or peptidoglycan in ex vivo whole blood from

healthy humans. **Shock**, v. 34, n. 5, 2010.

HAREN, F. The use of hypertonic solutions in sepsis. **Trends Anaesth Crit Care**, v. 3, n. 1, p. 37–41, 2013.

HAREN, F. VAN; SLEIGH, J.; BOERMA, E.; et al. Hyperonic fluid administration in patients with septic shock: a prospective randomized controlled pilot study. **Shock**, v. 37, n. 3, p. 268–275, 2012.

HAUPTMANN, J.; WALSHAW, R.; OLIVIER, N. B.; et al. Evaluation of the sensitivity of and specificity of diagnostic criteria for sepsis in dogs. **Vet Surg**, v. 26, n. 5, p. 393–397, 1997.

HILTEBRAND, L.; KREJCI, V.; BANIC, A.; et al. Dynamic study of the distribution of microcirculatory blood flow in multiple splanchnic in septic shock. **Crit Care Med**, v. 28, p. 3233–3241, 2000.

HORTON, J.; MAASS, D.; WHITE, D. Hypertonic saline dextran after burn injury decreases inflammatory cytokine responses to subsequent pneumonia-related sepsis. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 290, n. 4, 2006.

HOSKINS, J. Update on canine parvoviral enteritis. **Vet Med**, v. 92, n. 8, p. 694–709, 1997.

HOUSTON, D.; RIBBLE, C.; HEAD, L. Risk factors associated with parvovirus enteritis in dogs: 283 cases. **J Am Vet Med Assoc**, v. 208, p. 542–546, 1996.

IRIS KALLI; LEONTIDES, L. S.; MYLONAKIS, M. E.; et al. Factors affecting the occurrence, duration of hospitalization and final outcome in canine parvovirus infection. **Res Vet Sci**, v. 89, p. 174–178, 2010.

ITOH, H.; CICALA, C.; DOUGLAS, G.; ET AL. Platelet accumulation induced by bacterial endotoxin in rats. **Thromb Res**, v. 83, p. 405–419, 1996.

KOVACH, M. A.; STANDIFORD, T. J. The function of neutrophils in sepsis. **Curr Opin Infect Dis**, v. 25, n. 3, p. 321–327, 2012.

KREIMEIER, U.; BRUECKNER, U.; SCHIMIDT, J.; ET AL. Instantaneous restoration of regional organ blood flow after severe hemorrhage: effect of small-volume resuscitation with hypertonic-hyperoncotic solutions. **J Surg Res**, v. 49, n. 6, 1990.

LAMM, C. G.; REZABEK, G. B. Parvovirus Infection in Domestic Companion Animals. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 38, n. 4, p. 837–850, 2008.

MACARTNEY, L.; MCCANDLISH, I.; THOMPSON, H.; CORNWELL, H. Canine parvovirus enteritis 1: clinical, haematological and pathological features of experimental infection. **Vet Rec**, v. 115, n. 9, p. 201–210, 1984.

MANTIONE, N.; OTTO, C. Characterization of the use of antiemetic agents in dogs with parvoviral enteritis treated at a veterinary teaching hospital: 77 cases (1997 - 2000). **J Am Vet Med Assoc**, v. 227, n. 11, p. 1787–1793, 2005.

MARK, S. Enteral feeding devices: what's old, what's new. 2001 Scientific Proceedings. **Anais...** p.342–348, 2001.

MOHR, A.; LEISEWITZ, A.; JACOBSON, L.; et al. Effect of early enteral nutrition on intestinal permeability, intestinal protein loss, and outcome in dogs with severe parvoviral enteritis. **J Vet Inter Med**, v. 17, n. 6, p. 791–798, 2003.

- MONTGOMERY, R. Pathology of canine parvovirus disease. **Surveillance**, v. 8, n. 2, p. 6, 1981.
- NELSON, D.; EUTIS, S.; MCADARAGH, J.; STOTZ, I. Lesions of spontaneous canine viral enteritis. **Vet Pathol**, v. 16, p. 680–686, 1979.
- NESSELER, N.; LAUNEY, Y.; ANINAT, C.; et al. Clinical Review: The liver in sepsis. **Crit Care**, v. 16, n. 235, 2012.
- O’SULLIVAN, G.; DURHAM, P.; SMITH, J.; CAMPBELL, R. Experimentally induced severe canine parvoviral enteritis. **Australian Veterinary Journal**, v. 61, n. 1, p. 3–6, 1984.
- OLIVEIRA, R.; VELASCO, I.; SORIANO, F.; ET AL. Clinical review: Hypertonic saline resuscitation in sepsis. **Crit Care**, v. 6, n. 5, p. 418–423, 2002.
- OTTO, C.; DROBATZ, K.; SOTER, C. Endotoxemia and tumor necrosis factor activity in dogs with naturally occurring parvoviral enteritis. **J Vet Inter Med**, v. 11, n. 2, p. 65–70, 1997.
- OTTO, C. M. Sepsis in veterinary patients: what do we know and where can we go? **J Vet Emerg Crit Care**, v. 17, n. 4, p. 329–332, 2007a.
- OTTO, C. M. Clinical trials in spontaneous disease in dogs: A new paradigm for investigations of sepsis: State-of-the-Art Review. **J Vet Emerg Crit Care**, v. 17, n. 4, p. 359–367, 2007b.
- PARRISH, C. R. Pathogenesis of feline panleukopenia virus and canine parvovirus. , v. 8, n. 1, 1995.
- POLLOCK, R.; CARMICHAEL, L. Maternally derived immunity to canine parvovirus infection; transfer, decline, and interference with vaccination. **J Am Vet Med Assoc**, v. 180, n. 1, p. 37–42, 1982.
- POLLOCK, R.; COINE, M. Canine parvovirus. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 23, n. 3, p. 555–568, 1993.
- POTGIETER, L.; JONES, J.; PATTON, C.; WEBB-MARTIN, T. Experimental parvovirus infection in dogs. **Can J Comp Med**, v. 45, n. 3, p. 212–216, 1981.
- PRITTIE, J. Canine parvoviral enteritis: a review of diagnosis, management, and prevention. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 14, n. 3, p. 167–179, 2004.
- RHODES, A.; EVANS, L. E.; ALHAZZANI, W.; et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. **Intensive Care Med**, v. 45, n. 3, p. 486–552, 2017.
- ROCHA E SILVA, M.; NEGRAES, G.; SOARES, A.; ET AL. Hypertonic resuscitation from severe hemorrhagic shock: patterns of regional circulation. **Shock**, v. 19, n. 2, 1987.
- RUSSELL, J. Management of Sepsis. **N Engl J Med**, v. 355, n. 16, p. 1699–1713, 2006.
- SANTOS, R.; SERAKIDES, R.; OCARINO, N.; et al. Digestório. **Atlas de Patologia Macroscópica de Cães e Gatos**, v. 85, p. 38–50, 2017.
- SCHOEMAN, J.; GODDARD, A.; LEISEWITZ, A. Biomarkers in canine parvovirus enteritis. **N Engl J Med**, v. 1, p. 1–6, 2013.
- SEOK, J.; WARREN, H.; CUENCA, A.; et al. Genomic responses in mouse models poorly

- mimic human inflammatory disease. **Proc Natl Acad Sci**, v. 110, p. 3507–3512, 2013.
- SHIH, C.-C.; TSAI, M.-F.; CHEN, S.-J.; et al. Effects of small-volume hypertonic saline on acid-base and electrolytes balance in rats with peritonitis-induced sepsis. **Shock**, v. 38, n. 6, p. 649–55, 2012.
- SILVERSTEIN, D.; SANOTORO-BEER, K. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica. In: R. Rabelo (Ed.); **Emergências de pequenos animais - condutas clínicas e cirúrgicas no paciente grave**. 1a ed., p.316–322, 2013.
- SINGER, M.; DEUTSCHMAN, C. S.; SEYMOUR, C. W.; et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, v. 315, n. 8, p. 801–10, 2016.
- SIRITONGTAWORN, P.; MOORE, E.; MARX, J.; ET AL. The benefits of 7,5% NaCl/ 6% dextran 70 (HSD) for prehospital resuscitation of hemorrhagic shock: improved oxygen transport. **Braz J Med Biol Res**, v. 22, n. 2, 1989.
- SMITH-CARR, S.; MACINTIRE, D.; SWANGO, L. Canine parvovirus: Part 1. Pathogenesis and Vaccination. **Compend Contin Educ Pract Vet**, v. 19, n. 2, p. 125–133, 1997.
- STOCKHAM, S.; SCOTT, M. Erythrocytes. In: S. Stockham; M. Scott (Eds.); **Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology**. 2nd ed., 2008.
- THEOBALDO, M. C.; VIEIRA BARBEIRO, H.; FREDIANI BARBEIRO, D.; PETRONI, R.; SORIANO, F. G. Hypertonic saline solution reduces the inflammatory response in endotoxemic rats. **Clinics**, v. 67, n. 12, 2012.
- THRALL, M. Classification of and diagnostic approach to anemia. In: M. Thrall (Ed.); **Veterinary Hematology and Clinical Chemistry**. 2nd ed., p.75–80, 2012.
- TRIBL, B.; SIBBALD, W. J.; VOGELSANG, H.; et al. Exocrine pancreatic dysfunction in sepsis. **Europ J Clin Invest**, v. 33, n. 3, p. 239–243, 2003.
- UNTERER, S.; STROHMEYER, K.; KRUSE, B.; SAUTER-LOUIS, C.; HARTMANN, K. Treatment of aseptic dogs with hemorrhagic gastroenteritis with amoxicilin/clavulanic acid: a prospective blinded study. **J Vet Inter Med**, v. 25, p. 973–979, 2011.
- VINCENT, J.-L.; YAGUSHI, A.; PRADIER, O. Platelet function in sepsis. **Crit Care Med**, v. 30, n. 5, p. S313–S317, 2002.
- VRIESE, A. S. DE. Prevention and Treatment of Acute Renal Failure in Sepsis. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 14, n. 3, p. 792–805, 2003.
- WANG, S.; MA, L.; ZHUANG, Y.; JIANG, B.; ZHANG, X. Screening and risk factors of exocrine pancreatic insufficiency in critically ill adult patients receiving enteral nutrition. **Crit Care**, v. 17, 2013.
- WILSON, J.; NEAME, P.; KELTON, J. Infection-induced thrombocytopenia. **Semin Thromb Hemost**, v. 8, n. 3, p. 217–233, 1982.
- WOLDEMESKEL, M.; LIGGETT, A.; ILHA, M.; SALIKI, J.; JOHNSON, L. Canine parvovirus-2b-associated erythema multiforme in a litter of English Setter dogs. **J Vet Diagn Invest**, v. 23, n. 3, p. 576–580, 2011.

YALCIN, E.; KESER, G. Comparative efficacy of metoclopramide, ondansetron and maropitant in preventing parvoviral enteritis-induced emesis in dogs. **J Vet Pharmacol Ther**, v. 40, n. 6, p. 599–603, 2017.

YAN, J.; LI, S.; LI, S. The role of the liver in sepsis. **Int Rev Immunol**, v. 33, p. 498–510, 2014.

ZALLEN, G.; MOORE, E.; TAMURA, D.; ET AL. Hypertonic saline resuscitation abrogates neutrophil priming by mesenteric lymph. **J Trauma**, v. 48, n. 1, 2000.

ZARJOU, A.; AGARWAL, A. Sepsis and Acute Kidney Injury. **J Am Soc Nephrol**, v. 22, n. 6, p. 999–1006, 2011.

ZHU, C.; QUAN, Z.; SHAO, Y.; ZHAO, J. The study of hypertonic saline and hydroxyethyl starch treating severe sepsis. **Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue**, v. 23, p. 150–153, 2011.

Anexo I – Certificado Comitê de Ética no Uso de Animais

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

CEUA
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o Protocolo nº. 259 / 2015, relativo ao projeto intitulado “Avaliação do efeito anti-inflamatório da salina hipertônica 7,5% em cães com Síndrome da Enterite Hemorrágica Aguda em sepse grave”, que tem como responsável Patricia Maria Coletto Freitas, está de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal, adotados pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/UFMG), tendo sido aprovado na reunião de 09/12/2015.

Este certificado espira-se em 09/12/2020.

CERTIFICATE

We hereby certify that the Protocol nº. 259 / 2015, related to the Project entitled “Evaluation of the anti-inflammatory effect of hypertonic saline in dogs with Acute Hemorrhagic Enteritis Syndrome and severe sepsis”, under the supervision of Patricia Maria Coletto Freitas, is in agreement with the Ethical Principles in Animal Experimentation, adopted by the Ethics Committee in Animal Experimentation (CEUA/UFMG), and was approved in 09/12/2015.

This certificate expires in 09/12/2020.

Cleuza Maria de Faria Rezende
Coordenador(a) da CEUA/UFMG

Belo Horizonte, 09/12/2015.

Atenciosamente.
Sistema CEUA-UFMG

<https://www.ufmg.br/bioetica/cetea/ceua/>

Universidade Federal de Minas Gerais
Avenida Antônio Carlos, 662 – Campus Pampulha
Unidade Administrativa II – 2º Andar, Sala 2005
31270-901 – Belo Horizonte, MG – Brasil
Telefone: (31) 3499-4516 – Fax: (31) 3499-4592
www.ufmg.br/bioetica/cetea cetea@prpq.ufmg.br

Anexo II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Universidade Federal de Minas Gerais Comitê de Ética no Uso de Animais – CEUA

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Venho por meio desta convidá-lo(a) a participar de um estudo que será realizado pelo setor de Terapia Intensiva Veterinária desta Escola cujo objetivo é determinar o valor prognóstico de substâncias presentes em cães com Síndrome da Enterite Hemorrágica Aguda e Sepses Grave (diarreia com sangue e infecção generalizada). O tratamento instituído será o mesmo entre todos os animais, com exceção da fluidoterapia realizada durante sua estabilização. Todos os pacientes serão acompanhados por pelo menos um Médico Veterinário por todo o período do estudo e as medidas necessárias para sua sobrevivência serão realizadas sempre que necessárias. O proprietário terá todo e qualquer esclarecimento antes e durante a pesquisa sobre a metodologia que o animal será submetido, bem como total liberdade em se recusar de participar do estudo ou retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem penalização ou prejuízo ao seu animal. O proprietário terá isenção dos custos de 04 (quatro) hemogramas, 04 (quatro) perfis bioquímicos e 04 (quatro) coagulogramas que serão coletados durante o período da pesquisa. Entretanto, os custos relacionados à diárias, consultas, demais exames complementares e medicações ou materiais de consumo (seringas, cateteres etc) não estão inclusos na isenção. Responsável: Fernanda dos Santos Alves (031 99879199)

Eu, _____, carteira de identidade _____, CPF _____, proprietário(a) do cão _____, da raça _____, com a idade de _____, pelagem _____, peso _____, autorizo sua inclusão no Projeto de Pesquisa “Avaliação do efeito anti-inflamatório da salina hipertônica na evolução e prognóstico de cães em Síndrome da Enterite Hemorrágica Aguda” no qual o animal será submetido ao tratamento clínico padronizado e o designado para seu grupo. O mesmo será avaliado continuamente desde a sua admissão até a alta médica.

Belo Horizonte, ____ de _____ de _____

Assinatura do proprietário

CEUA-UFGM
Universidade Federal de Minas Gerais
Avenida Antônio Carlos, 6627 – Campus Pampulha
Unidade Administrativa II- 2º andar, Sala 2005
31270-901 – Belo Horizonte – MG –Brasil
(31) 3409 4516

Anexo III – Valores de referência para hemograma de cães

Hemograma

Eritrograma	
Teste	Valor de referência ¹
Hematócrito (%)	37 – 55
Hemoglobina (g/dL)	12 – 18
Hemácias (x 10 ⁶ céls/μL)	5,5 – 8,5
VCM (fL)	60 – 77
CHCM (g/dL)	32 – 36
RDW (%)	12 - 15

Leucograma	
Teste	Valor de referência ¹
Leucócitos totais (céls/μL)	6000 – 17000
Bastonetes (céls/μL)	0 – 300
Segmentados (céls/μL)	3000 – 11500
Eosinófilos (céls/μL)	100 – 1250
Linfócitos (céls/μL)	1000 – 8000
Monócitos (céls/μL)	150 – 1350

Plaquetas	
Teste	Valor de referência ¹
Plaquetas (x 10 ³ /μL)	175000 – 500000

1. JAIN, N.C.: *Essentials of Veterinary Hematology*. 1 ed. Philadelphia: Wiley-Blackwell, 1993.

Anexo IV – Valores de referência para bioquímica sérica, eletrólitos e gasometria arterial de cães

Bioquímica Sérica	
Teste	Valor de referência ¹
Alanina aminotransferase – ALT (U/L)	0 – 110
Amilase (U/L)	500 – 1500
Aspartato aminotransferase – AST (U/L)	0 – 100
Creatinina (mg/dL)	0,5 – 1,5
Gama glutamiltransferase – GGT (U/L)	0 – 25
Proteínas totais (g/dL)	5,4 – 7,5
Albumina (g/dL)	2,3 – 3,1
Globulinas (mg/L)	2,7 – 4,4
Ureia (mg/dL)	20 – 56
Fosfatase alcalina – FA (U/L)	0 – 160

1. MEYER, D. J., COLES, E. H., RICH, L. J. *Veterinary Laboratory Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1992.

Eletrólitos e lactato	
Teste	Valor de Referência ²
Sódio – Na (mEq/L)	145 – 155
Potássio – K (mEq/L)	3,5 – 4,5
Magnésio – Mg (mg/dL)	1,6 – 2,5
Cálcio ionizado – iCa (mmol/L)	1,25 – 1,5
Lactato (mg/dL)	4,5 – 18,0

Hemogasometria arterial	
Teste	Valor de referência ²
pH	7,370 – 7,403
Pressão parcial de dióxido de carbono – PCO ₂ (mmHg)	34 – 40
Pressão parcial de oxigênio – PO ₂ (mmHg)	95 – 112
Bicarbonato – HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	19 – 23
Déficit de base – DB (mmol/L)	- 4 – + 4

2. SILVERSTEIN, D.C., HOPPER, K. *Small Animal Critical Care Medicine*. 2.ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2015.

Anexo V – Idade, hematócrito, plaquetas e leucograma com diferencial de cães sobreviventes diagnosticados com parvovirose no período de 2014 a 2017

Idade (mese s)	Leuc. Totais¹ (cél/s/ μ L)	Bast.² (cél/s/ μ L)	Segm.³ (cél/s/ μ L)	Linf.⁴ (cél/s/ μ L)	Mon.⁵ (cél/s/ μ L)	Eosin.⁶ (cél/s/ μ L)	Bas.⁷ (cél/s/ μ L)	Ht⁸ (%)	Plaq.⁹ ($\times 10^3/\mu$ L)
7	2900	87	1334	1015	464	0	0	46	416000
2	1710	0	0	1625	84	0	0	38	272000
7	1470	0	44,1	632,1	58,8	0	0	28	319000
4	19300	0	11001	7913	386	0	0	30	326000
4	2510	0	1405,6	1054,2	50,2	0	0	24	341000
4	3730	0	2984	298,4	447,6	0	0	43	404000
6	3250	65	585	2340	130	0	130	34	273000
3	970	0	38,8	785,7	145,5	0	0	42	551000
10	6960	0	5776,8	487,2	696	0	0	25	118000
11	10300	0	5150	4532	515	103	0	32	320000
3	3820	76,4	534,8	2674	152,8	382	0	34	250000
5	5510	0	1322,4	2755	826,5	495,9	0	30	122000
3	2470	0	1136,2	691,6	345,8	49,4	0	38	210000
8	1550	0	434	930	155	62	0	47	379000
9	1850	0	869,5	814	111	55,5	0	34	220000
10	3070	0	644,7	1964,8	399,1	61,4	0	37	123000
9	1860	0	669,6	1060,2	111,6	37,2	0	39	259000
9	3560	0	1174,8	391,6	1993,6	0	0	35	239000
9	6320	0	4360,8	1200,8	632	126,4	0	36	438000
7	1160	0	185,6	812	162,4	0	0	36	438000
6	1710	0	171	1026	273,6	239,4	0	30	344000
4	5990	299,5	958,4	1198	3294,5	239,6	0	44	184000
8	2980	59,6	1132,4	864,2	894	59,6	0	53	144000
8	3140	62,8	1758,4	502,4	628	188,4	0	48	256000
5	8550	0	7096,5	855	598,5	0	0	34	242000
12	4360	0	1482,4	1046,4	1656,8	174,4	0	49	190000
3	6480	0	5054,4	1101,6	129,6	194,4	0	30	139000
4	1890		189	1323	378	0	0	30	154000
3	7420	0	5565	1780,8	74,2	0	0	33	179000
6	2570	102	977	874	617	0	0	46	265000
6	540	32	76	410	22	0	0	38	405000
3	1540	0	30,8	1447,6	61,6	0	0	41	494000
9	8290	0	3896,3	2818,6	1077,7	497,4	0	43	298000
9	2570	102,8	976,6	873,8	616,8	0	0	46	265000
6	2180	0	1046	698	240	196	0	42	246000
4	3210	0	642	1990,2	577,8	0	0	46	161000
6	2360	0	708	944	519,2	188,8	0	49	106000
6	4900	98	2009	1715	931	147	0	40	265000
5	1730	0	69,22	1072,6	242,2	346	0	34	458000
5	1100	0	330	396	374	0	0	54	153000
4	1540	0	770	646,8	123,2	0	0	43	357000
5	5960	60	2384	2563	954	0	0	39	300100
4	1040	0	759,2	208	20,8	52	0	30	138000

4	29700	0	24651	1336,5	3712,5	0	0	23	1176000
4	2770	0	2243,7	415,5	83,1	27,7	0	40	204000
4	1510	0	332,2	815,4	135,9	226,5	0	39	240000
4	5970	0	4596,9	1134,3	238,8	0	0	45	281000
5	590	0	47,2	472	47,2	23,6	0	45	316000
3	1280	0	358,4	652,8	204,8	64	0	44	504000
3	1280	89,6	294,4	563,2	102,4	230,4	0	38	322000
3	7530	0	4066,2	2259	1204,8	0	0	39	268000
2	2250	22,5	720	1440	67,5	0	0	30	376000
10	2680	0	1152,4	1125,6	402	0	0	30	44000
9	9720	97,2	7387,2	2041,2	194,4	0	0	33	167000
7	31200	2184	18096	8736	2184	0	0	45	328000
8	4250	212,5	2635	1062,5	255	127,5	0	46	252000
6	7860	1336,2	4558,8	1572	393	0	0	37	360000
7	9100	728	5531	2710	91	0	0	35	192000
4	2210	101	1005	740	182	182	0	45	250000
4	1230	25	896	282	0	0	0	51	237000
5	8760	0	6482	613	964	0	0	43	134000
4	2750	0	1595	1045	110	0	0	26	361000
4	1540	0	308	1447	616	1	0	41	494000
7	1270	0	483	635	114	38	0	30	350000
6	1570	0	1460	471	471	15	0	27	287000
5	986	0	567	319	100	0	0	32	240000
5	1452	0	501	841	110	0	0	40	342000
3	1050	0	420	546	0	84	0	36	264000
4	2500	0	1000	1475	25	0	0	30	300000
5	940	0	150	714	19	57	0	49	264000
6	2020	0	101	1616	222	80	0	44	704000
3	1960	118	803	392	647	0	0	53	138000
4	1234	0	598	402	234	0	0	32	296000
5	1653	0	601	945	107	0	0	40	345000
10	1620	48,6	275,4	826,2	453,6	16,2	0	36	245000

1-Leucócitos totais; 2-bastonetes; 3-segmentados; 4-linfócitos; 5-monócitos; 6-eosinófilos; 7-basófilos; 8-hematócrito; 9-plaquetas

Anexo VI - Idade, hematócrito, plaquetas e leucograma com diferencial de cães não sobreviventes diagnosticados com parvovirose no período de 2014 a 2017

Óbito§	Idade (meses)	Leuc. totais ¹ (cél/s/μL)	Bast. ² (cél/s/μL)	Segm. ³ (cél/s/μL)	Linf. ⁴ (cél/s/μL)	Mon. ⁵ (cél/s/μL)	Eosin. ⁶ (cél/s/μL)	Bas. ⁷ (cél/s/μL)	Ht ⁸ (%)	Plaq. ⁹ (x10 ³ /μL)
2	8	4610	368,8	1844	553,2	1844	0	0	57	223000
3	3	1210	0	302,5	786,5	60,5	60,5	0	48	228000
2	10	390	0	0	390	0	0	0	26	30000
4	8	390	*	*	*	*	*	*	25	50000
2	8	4840	0	2129,6	387,2	0	0	0	45	496000
2	8	920	0	432,4	276	92	0	0	37	413000
4	3	1540	0	770	646,8	80,4	0	0	43	357000
1	7	2890	0	1589,5	895,9	260,2	144,5	0	36	335000
2	6	1720	0	860	550,4	275,2	34,4	0	47	220500
3	4	990	0	19,8	930,6	39,6	0	0	45	130000
3	8	190	0	*	*	*	*	*	44	36000
1	4	860	0	344	344	172	0	0	47	415000
1	3	1720	0	850	560,4	225,2	84,4	0	47	122000
2	8	700	0	0	644	56	0	0	29	61000
1	5	2640	79,2	712,8	1320	448,8	79,2	0	35	692000
3	7	450	0	234	216	0	0	0	49	114000
3	6	7970	159,4	6535,4	318,8	797	159,4	0	41	280000
2	5	1010	0	242,4	686,8	0	80,8	0	44	336000
2	12	460	0	32,2	427,8	0	0	0	50	38000
3	5	640	0	0	**	0		0	31	472000
2	5	640	0	0	640	0	0	0	33	226000
3	4	1200	0	240	960	0	0	0	24	514000
3	4	1050	0	420	546	0	84	0	36	264000
11	8	4400	88	3256	1056	0	0	0	60	189000
1	6	510	0	76	331	102	0	0	35	200000
2	6	1220	0	170	84	0	24	0	30	220000

§ - Dias até o óbito

1-Leucócitos totais; 2-bastonetes; 3-segmentados; 4-linfócitos; 5-monócitos; 6-eosinófilos; 7-basófilos; 8-hematócrito; 9-plaquetas

* - Leucograma sem contagem diferencial devido à intensa leucopenia

** - Predomínio linfócitos em leucograma sem contagem diferencial devido à intensa leucopenia

Anexo VII – Parâmetros físicos de cães sobreviventes e não sobreviventes diagnosticados com parvovirose no período 2014 a 2017

**Frequência Cardíaca
(batimentos por minuto)**

Sobreviventes	Óbitos
144	180
160	200
192	170
148	190
186	150
178	170
148	180
132	202
174	160
136	130
138	160
125	168
123	184
132	178
124	164
166	156
118	120
120	104
160	191
168	184
88	185
180	170
148	186
201	174
128	160
124	202
142	
168	
156	
145	
140	
136	
120	
180	
186	
190	
190	
164	
129	
130	
146	
132	
148	
164	
174	
133	
137	
147	
144	
88	
205	
130	
151	
137	
110	
126	

**Frequência Respiratória
(inspirações por minuto)**

Sobreviventes	Óbitos
28	24
36	22
16	40
26	46
36	50
28	68
25	50
22	54
20	30
28	32
22	48
34	34
19	47
32	56
18	40
29	24
36	48
22	64
40	32
68	42
28	52
20	68
20	40
24	44
32	56
48	32
52	
22	
20	
24	
40	
36	
50	
20	
34	
27	
24	
29	
22	
23	
30	
68	
46	
32	
79	
20	
25	
21	
30	
26	
32	
20	
66	
23	
28	
28	

118
200
180
240
150
200
130
210
220
102
139
140
148
169
194
154
183
169
180

30
26
58
20
34
27
24
29
22
23
63
25
87
65
96
64
86
47
50

**Temperatura retal
(°C)**

Sobreviventes	Óbitos
38,1	39
37,8	39,5
39,6	38,7
40,1	38,6
36,2	39,2
37,3	38,0
34,1	37,1
33,6	35,7
36,9	39,9
38	40,1
38,6	36,4
38,9	38,9
39,1	39,2
39,9	35,9
37,4	38,2
36,5	38,9
39,2	39,3
39,1	39,6
35,6	38,3
38,6	34,9
35,9	35,3
36,9	40,7
37,9	39,9
40,2	36,1
39,9	37,1
37,8	38,9
38,5	
39,4	
35,8	
36,9	
36,8	
38,1	
38,6	
36,9	
36,5	
37,5	
35,9	

**Pressão arterial sistólica
(mmHg)**

Sobreviventes	Óbitos
70	80
90	72
64	84
90	90
80	82
90	92
90	84
86	86
104	82
120	80
80	86
130	76
120	74
94	70
86	84
92	86
82	90
120	96
92	94
78	86
88	84
86	86
96	86
90	88
116	90
110	78
96	
110	
104	
86	
100	
116	
112	
120	
120	
114	
94	

38,9
39,6
38,7
40,2
39,5
37,7
38,6
38,4
37,9
38,9
39,9
39,6
39,2
39
36,7
38,5
35,2
39,4
39,1
40,1
36,9
38,5
39,4
39,6
39,2
39,8
39,9
38,1
36,1
36,4
37,6
38,7
36,7
39,4
37,8
38,4
40,1
39,4

96
120
132
92
82
80
78
110
120
110
111
120
100
112
90
80
124
100
76
84
92
140
90
100
94
100
110
162
110
100
110
110
90
84
82
86
98
82

Anexo VIII – Parâmetros físicos dos cães diagnosticados com parvovirose e submetidos a tratamento padrão (Grupo 1)

TEMPO 0	Frequência cardíaca (bpm)	Frequência respiratória (ipm)	Temperatura retal (°C)	Pressão arterial sistólica (mmHg)
Cão 1	144	28	38	90
Cão 2	160	36	38,3	80
Cão 4	192	16	37	130
Cão 5	148	26	38,5	100
Cão 7	186	36	39,4	76
Cão 8	178	28	39,7	84

TEMPO 24	Frequência cardíaca (bpm)	Frequência respiratória (ipm)	Temperatura retal (°C)	Pressão arterial sistólica (mmHg)
Cão 1	88	25	38,1	110
Cão 2	180	22	39,4	162
Cão 4	148	20	38,6	110
Cão 5	201	28	39	100
Cão 7	128	22	38	110
Cão 8	124	34	38,7	110

TEMPO 48	Frequência cardíaca (bpm)	Frequência respiratória (ipm)	Temperatura retal (°C)	Pressão arterial sistólica (mmHg)
Cão 1	117	22	38,5	92
Cão 2	153	26	37,6	140
Cão 4	163	18	38,4	90
Cão 5	229	20	38	100
Cão 7	123	24	38,6	94
Cão 8	134	22	38,2	100

TEMPO 72	Frequência cardíaca (bpm)	Frequência respiratória (ipm)	Temperatura retal (°C)	Pressão arterial sistólica (mmHg)
Cão 1	123	19	38,4	100
Cão 2	132	32	37,7	116
Cão 4	124	18	38	112
Cão 5	166	29	37,3	120
Cão 7	118	36	37,8	120
Cão 8	10	22	38,1	114

Anexo IX – Parâmetros físicos dos cães diagnosticados com parvovirose e submetidos a tratamento padrão associados à aplicação de salina hipertônica nos tempos 24 e 48 (Grupo 2)

TEMPO 0	Frequência cardíaca (bpm)	Frequência respiratória (ipm)	Temperatura a retal (°C)	Pressão arterial sistólica (mmHg)
Cão 1	140	40	39,7	104
Cão 2	200	68	39,1	120
Cão 4	196	28	36,2	80
Cão 5	184	20	37,9	130
Cão 6	144	20	38	120
Cão 7	186	24	39,7	94
Cão 8	194	32	39,6	86

TEMPO 24	Frequência cardíaca (bpm)	Frequência respiratória (ipm)	Temperatura a retal (°C)	Pressão arterial sistólica (mmHg)
Cão 1	80	20	38,3	104
Cão 2	140	24	38,3	90
Cão 4	159	25	37,4	110
Cão 5	148	22	38,5	95
Cão 6	113	22	38,2	108
Cão 7	144	24	39,1	102
Cão 8	124	20	39	110

TEMPO 48	Frequência cardíaca (bpm)	Frequência respiratória (ipm)	Temperatura retal (°C)	Pressão arterial sistólica (mmHg)
Cão 1	80	20	38,5	110
Cão 2	164	34	38	120
Cão 4	160	27	38,5	110
Cão 5	202	24	39,2	111
Cão 6	146	29	38,6	120
Cão 7	134	22	39,1	100
Cão 8	122	23	38,9	112

TEMPO 72	Frequência cardíaca (bpm)	Frequência respiratória (ipm)	Temperatura retal (°C)	Pressão arterial sistólica (mmHg)
Cão 1	88	48	38,4	100
Cão 2	205	52	38,6	100
Cão 4	130	22	38	120
Cão 5	151	20	38,1	110
Cão 6	137	24	38,7	100
Cão 7	110	40	38,9	122
Cão 8	126	36	39	120

Anexo X – Parâmetros físicos dos cães diagnosticados com parvovirose e submetidos a tratamento padrão associados à aplicação de salina hipertônica 4 horas após a admissão e nos tempos 24 e 48 (Grupo 3)

TEMPO 0	Frequência cardíaca (bpm)	Frequência respiratória (ipm)	Temperatura retal (°C)	Pressão arterial sistólica (mmHg)
Cão 1	200	40	38	70
Cão 2	180	30	38,6	90
Cão 4	150	30	38	90
Cão 5	200	50	40,7	80
Cão 6	130	40	39,5	90
Cão 7	210	42	39,5	90
Cão 8	220	44	39,7	86

TEMPO 24	Frequência cardíaca (bpm)	Frequência respiratória (ipm)	Temperatura retal (°C)	Pressão arterial sistólica (mmHg)
Cão 1	212	32	39,3	86
Cão 2	200	40	38,2	96
Cão 4	140	40	37,5	116
Cão 5	156	33	38,7	110
Cão 6	98	13	38,4	96
Cão 7	156	24	39,1	110
Cão 8	144	22	39	104

TEMPO 48	Frequência cardíaca (bpm)	Frequência respiratória (ipm)	Temperatura retal (°C)	Pressão arterial sistólica (mmHg)
Cão 1	162	46	38,5	90
Cão 2	160	32	38,7	100
Cão 4	160	20	38,8	110
Cão 5	121	25	38,6	100
Cão 6	110	21	38,3	102
Cão 7	122	30	39	112
Cão 8	134	26	38,9	100

TEMPO 72	Frequência cardíaca (bpm)	Frequência respiratória (ipm)	Temperatura retal (°C)	Pressão arterial sistólica (mmHg)
Cão 1	139	32	37,3	96
Cão 2	216	20	38,6	110
Cão 4	126	23	37,9	118
Cão 5	126	28	39,3	110
Cão 6	132	28	38,1	112
Cão 7	120	30	38,9	120
Cão 8	136	26	39	120

Anexo XI – Hemograma dos cães diagnosticados com parvovirose e submetidos a tratamento padrão (Grupo 1)

<i>T0</i>	<i>Ht</i> ¹ (%)	<i>Hb</i> ² (g/dL)	<i>Hem.</i> ³ (10 ⁶ céls/μL)	<i>VCM</i> ⁴ (fL)	<i>CHCM</i> ⁵ (%)	<i>RDW</i> ⁶ (%)	<i>Leuc. Totais</i> ⁷ (céls/μL)	<i>Bast.</i> ⁸ (céls/μL)	<i>Segm.</i> ⁹ (céls/μL)	<i>Eos.</i> ¹⁰ (céls/μL)	<i>Linf.</i> ¹¹ (céls/μL)	<i>Mon.</i> ¹² (céls/μL)	<i>Plaq.</i> ¹³ (x10 ³ /μL)
Cão 1	46	16,5	7,2	63,9	22,9	13,2	2570	102	977	0	874	617	265000
Cão 2	38	11,7	6,79	66,1	30,78	15,1	540	32	76	0	410	22	405000
Cão 4	42	14,3	6,95	60,4	34	14	2180	0	1046	196	698	240	246000
Cão 5	35	11,7	5,67	62	33,5	14,3	9100	728	5551	0	2710	91	192000
Cão 7	45	15,2	6,43	70	33,7	15	2210	101	1005	182	740	182	410000
Cão 8	51	14,3	7,62	67	28	14,1	1230	25	896	0	282	0	237000

<i>T24</i>	<i>Ht</i> ¹ (%)	<i>Hb</i> ² (g/dL)	<i>Hem.</i> ³ (10 ⁶ céls/μL)	<i>VCM</i> ⁴ (fL)	<i>CHCM</i> ⁵ (%)	<i>RDW</i> ⁶ (%)	<i>Leuc. Totais</i> ⁷ (céls/μL)	<i>Bast.</i> ⁸ (céls/μL)	<i>Segm.</i> ⁹ (céls/μL)	<i>Eos.</i> ¹⁰ (céls/μL)	<i>Linf.</i> ¹¹ (céls/μL)	<i>Mon.</i> ¹² (céls/μL)	<i>Plaq.</i> ¹³ (x10 ³ /μL)
Cão 1	34	10,4	4,8	70,8	30,6	13,2	2570	0	731	101	1285	403	199000
Cão 2	30	9,5	5	59	32	14,9	620	74	174	0	335	37	132000
Cão 4	32	10,8	5,57	57	33,8	14	2060	0	41	144	1422	453	215000
Cão 5	35	10,7	5,32	65,8	30,6	13,9	1770	0	18	0	1646	53	128000
Cão 7	28	8,1	3,86	72,5	28,9	13,2	2560	12	856	293	899	500	123000
Cão 8	29	8,7	4,53	64	30	14,3	3320	266	1992	0	764	299	140000

<i>T48</i>	<i>Ht</i> ¹ (%)	<i>Hb</i> ² (g/dL)	<i>Hem.</i> ³ (10 ⁶ céls/μL)	<i>VCM</i> ⁴ (fL)	<i>CHCM</i> ⁵ (%)	<i>RDW</i> ⁶ (%)	<i>Leuc. Totais</i> ⁷ (céls/μL)	<i>Bast.</i> ⁸ (céls/μL)	<i>Segm.</i> ⁹ (céls/μL)	<i>Eos.</i> ¹⁰ (céls/μL)	<i>Linf.</i> ¹¹ (céls/μL)	<i>Mon.</i> ¹² (céls/μL)	<i>Plaq.</i> ¹³ (x10 ³ /μL)
Cão 1	35	11,6	5,39	64,9	33,1	13,4	1940	0	930	0	815	194	212000
Cão 2	29	8,7	4,53	64	30	14,3	3320	266	1992	0	764	299	140000
Cão 4	39	11,5	6,26	62,3	29,5	14	3670	73	1284	0	1138	1174	332000
Cão 5	30	8,9	4,48	61	32,5	14,1	680	0	27	0	626	27	236000
Cão 7	24	7,3	3,83	62,6	30,4	13,2	9390	94	6197	751	1182	1033	120000
Cão 8	19	6,2	2,99	61	33,7	12,7	8.110	0	5677	243	973	1216	140000

<i>T72</i>	<i>Ht</i> ¹ (%)	<i>Hb</i> ² (g/dL)	<i>Hem.</i> ³ (10 ⁶ céls/μL)	<i>VCM</i> ⁴ (fL)	<i>CHCM</i> ⁵ (%)	<i>RDW</i> ⁶ (%)	<i>Leuc. Totais</i> ⁷ (céls/μL)	<i>Bast.</i> ⁸ (céls/μL)	<i>Segm.</i> ⁹ (céls/μL)	<i>Eos.</i> ¹⁰ (céls/μL)	<i>Linf.</i> ¹¹ (céls/μL)	<i>Mon.</i> ¹² (céls/μL)	<i>Plaq.</i> ¹³ (x10 ³ /μL)
Cão 1	33	10,7	5,08	64,9	32,4	13,2	3760	75	1955	0	1278	451	61000

Cão 2	25	8,1	3,97	62,9	32,4	14,7	4070	163	3427	0	286	204	90000
Cão 4	28	8,9	4,66	60,1	31,7	13,8	8710	261	6794	0	1394	261	259000
Cão 5	29	9,2	4,55	60	33,6	13,9	4160	83	2080	0	1456	540	253000
Cão 7	19	6,2	2,99	61	33,7	12,7	11800	118	6372	0	2006	3304	113000
Cão 8	17	5,8	2,85	59,6	34,1	12,1	10234	237	6879	435	2356	327	125500

1-hematócrito; 2-hemoglobina; 3-hemácias; 4-volume corpuscular médio; 5-concentração de hemoglobina corpuscular média; 6-red blood cell width distribution; 7-Leucócitos totais; 8-bastonetes; 9-segmentados; 10-eosinófilos; 11-linfócitos; 12-monócitos; 13-plaquetas

Anexo XII – Hemograma dos cães diagnosticados com parvovirose e submetidos a tratamento padrão associados à aplicação de salina hipertônica nos tempos 24 e 48 (Grupo 2)

<i>T0</i>	<i>Ht</i> ¹ (%)	<i>Hb</i> ² (g/dL)	<i>Hem.</i> ³ (10 ⁶ céls/ μ L)	<i>VCM</i> ⁴ (fL)	<i>CHCM</i> ⁵ (%)	<i>RDW</i> ⁶ (%)	<i>Leuc. Totais</i> ⁷ (céls/ μ L)	<i>Bast.</i> ⁸ (céls/ μ L)	<i>Segm.</i> ⁹ (céls/ μ L)	<i>Eos.</i> ¹⁰ (céls/ μ L)	<i>Linf.</i> ¹¹ (céls/ μ L)	<i>Mon.</i> ¹² (céls/ μ L)	<i>Plaq.</i> ¹³ (x10 ³ / μ L)
Cão 1	43	14,6	6,56	65,5	33,9	12,7	8.760	0	6482	701	613	964	134000
Cão 2	26	8,4	4,22	61,6	32,3	15,4	2750	0	1595	0	1045	110	361000
Cão 4	41	13,6	6,26	65,5	33,17	13,6	1540	0	308	1	1447	616	494000
Cão 5	30	10,1	4,63	64,8	33,6	13,1	1270	0	483	38	635	114	350000
Cão 6	27	8,6	4,15	65	31,8	12,9	1570	0	1460	15	471	471	287000
Cão 7	32	10,3	4,82	60	35,8	13	986	0	567	0	319	100	240000
Cão 8	40	13,5	5,02	61,6	32,3	12,1	1452	0	501	0	841	110	342000

<i>T24</i>	<i>Ht</i> ¹ (%)	<i>Hb</i> ² (g/dL)	<i>Hem.</i> ³ (10 ⁶ céls/ μ L)	<i>VCM</i> ⁴ (fL)	<i>CHCM</i> ⁵ (%)	<i>RDW</i> ⁶ (%)	<i>Leuc. Totais</i> ⁷ (céls/ μ L)	<i>Bast.</i> ⁸ (céls/ μ L)	<i>Segm.</i> ⁹ (céls/ μ L)	<i>Eos.</i> ¹⁰ (céls/ μ L)	<i>Linf.</i> ¹¹ (céls/ μ L)	<i>Mon.</i> ¹² (céls/ μ L)	<i>Plaq.</i> ¹³ (x10 ³ / μ L)
Cão 1	39,0	12,4	6,07	64	31,7	12,9	3.780	0	378	416	238	605	15000
Cão 2	25	7,4	4,13	60,5	31,2	15,4	2480	0	546	0	1711	223	391000
Cão 4	34	10,9	5,09	66,8	32,06	13,4	3380	0	135	101	2535	608	506000
Cão 5	24	7,3	3,83	62,6	30,4	13,2	770	0	31	0	708	31	248000
Cão 6	27	8,5	4,16	64,9	31,5	13,1	2010	104	669	0	1212	104	282000
Cão 7	26	7,7	4	65	29,6	13	2559	51	802	0	1203	503	233000
Cão 8	33	11,1	5,1	64,7	33,6	1,6	2871	101	1022	3	1289	456	340000

<i>T48</i>	<i>Ht</i> ¹ (%)	<i>Hb</i> ² (g/dL)	<i>Hem.</i> ³ (10 ⁶ céls/ μ L)	<i>VCM</i> ⁴ (fL)	<i>CHCM</i> ⁵ (%)	<i>RDW</i> ⁶ (%)	<i>Leuc. Totais</i> ⁷ (céls/ μ L)	<i>Bast.</i> ⁸ (céls/ μ L)	<i>Segm.</i> ⁹ (céls/ μ L)	<i>Eos.</i> ¹⁰ (céls/ μ L)	<i>Linf.</i> ¹¹ (céls/ μ L)	<i>Mon.</i> ¹² (céls/ μ L)	<i>Plaq.</i> ¹³ (x10 ³ / μ L)
Cão 1	34	11,2	5,26	64,6	32,9	12,1	5.140	0	771	411	2159	1799	200000
Cão 2	25	8,2	4	62,5	32,8	15,4	3530	0	388	0	2259	882	374000
Cão 4	32	10,8	4,89	65,4	33,7	13,4	9200	0	4416	0	3588	1196	473000
Cão 5	22	7,3	3,49	63,03	33,2	12,7	580	0	46	0	209	325	82000
Cão 6	26	8,5	4,09	63,6	32,7	13,2	820	0	66	0	640	114	208000
Cão 7	24	7,1	3,87	62,01	29,5	15,7	3517	201	1097	23	1589	607	200000
Cão 8	29	8	4,01	72,3	27,5	14,3	3541	138	1238	0	1566	599	301000

<i>T72</i>	<i>Ht</i> ¹ (%)	<i>Hb</i> ² (g/dL)	<i>Hem.</i> ³ (10 ⁶ céls/ μ L)	<i>VCM</i> ⁴ (fL)	<i>CHCM</i> ⁵ (%)	<i>RDW</i> ⁶ (%)	<i>Leuc. Totais</i> ⁷ (cél/s/ μ L)	<i>Bast.</i> ⁸ (cél/s/ μ L)	<i>Segm.</i> ⁹ (cél/s/ μ L)	<i>Eos.</i> ¹⁰ (cél/s/ μ L)	<i>Linf.</i> ¹¹ (cél/s/ μ L)	<i>Mon.</i> ¹² (cél/s/ μ L)	<i>Plaq.</i> ¹³ (x10 ³ / μ L)
Cão 1	32	10,6	5,03	63	33,4	12,2	8.110	0	5677	243	973	1216	140000
Cão 2	26	7,7	4	65	29,6	15,1	9500	0	475	95	6555	2375	146000
Cão 4	32	10,3	4,82	60	35,8	13,2	11800	118	6372	0	2006	3304	560000
Cão 5	19	6,2	2,99	61	33,7	12,7	820	0	66	0	640	114	9000
Cão 6	25	7,6	3,64	68,7	30,4	12,9	910	0	73	0	546	291	51000
Cão 7	23	7	3,15	73	30,4	15,1	5366	506	1999	0	1985	876	185000
Cão 8	28	7,3	3,86	72,5	26	14,2	4722	302	1599	0	2021	800	299000

1-hematócrito; 2-hemoglobina; 3-hemácias; 4-volume corpuscular médio; 5-concentração de hemoglobina corpuscular média; 6-red blood cell width distribution; 7-Leucócitos totais; 8-bastonetes; 9-segmentados; 10-eosinófilos; 11-linfócitos; 12-monócitos; 13-plaquetas

Anexo XIII – Hemograma dos cães diagnosticados com parvovirose e submetidos a tratamento padrão associados à aplicação de salina hipertônica 4 horas após a admissão e nos tempos 24 e 48 (Grupo 3)

<i>T0</i>	<i>Ht</i> ¹ (%)	<i>Hb</i> ² (g/dL)	<i>Hem.</i> ³ (10 ⁶ céls/μL)	<i>VCM</i> ⁴ (fL)	<i>CHCM</i> ⁵ (%)	<i>RDW</i> ⁶ (%)	<i>Leuc. Totais</i> ⁷ (céls/μL)	<i>Bast.</i> ⁸ (céls/μL)	<i>Segm.</i> ⁹ (céls/μL)	<i>Eos.</i> ¹⁰ (céls/μL)	<i>Linf.</i> ¹¹ (céls/μL)	<i>Mon.</i> ¹² (céls/μL)	<i>Pla.</i> ¹³ (x10 ³ /μL)
Cão 1	36	12,4	5,18	69,4	34,4	13,6	1.050	0	420	84	546	0	264000
Cão 2	30	10,1	4,8	65	33,2	12	2500	0	1000	0	1475	25	300000
Cão 4	49	17	7,81	62,74	34,69	15	940	0	150	57	714	19	264000
Cão 5	44	15,7	6,64	65,6	35,6	13	2020	0	101	80	1616	222	704000
Cão 6	53	19,7	7,29	72,7	37,16	11,6	1960	118	803	0	392	647	138000
Cão 7	32	10,3	4,82	60	35,8	13	1234	0	598	0	402	234	296000
Cão 8	40	13,5	5,02	61,6	32,3	12,1	1653	0	601	0	945	107	345000

<i>T24</i>	<i>Ht</i> ¹ (%)	<i>Hb</i> ² (g/dL)	<i>Hem.</i> ³ (10 ⁶ céls/μL)	<i>VCM</i> ⁴ (fL)	<i>CHCM</i> ⁵ (%)	<i>RDW</i> ⁶ (%)	<i>Leuc. Totais</i> ⁷ (céls/μL)	<i>Bast.</i> ⁸ (céls/μL)	<i>Segm.</i> ⁹ (céls/μL)	<i>Eos.</i> ¹⁰ (céls/μL)	<i>Linf.</i> ¹¹ (céls/μL)	<i>Mon.</i> ¹² (céls/μL)	<i>Pla.</i> ¹³ (x10 ³ /μL)
Cão 1	26,0	8,07	3,88	67	31	12,8	1.230	25	25	147	1033	0	230000
Cão 2	28	9,36	4,36	64,22	33,42	11,9	3090	0	1360	0	1699	31	287000
Cão 4	39	12,3	6,24	62,5	31,53	14,2	1520	0	30	15	258	152	229000
Cão 5	35	10,9	5,06	69,16	31,14	12,6	3850	0	924	0	1925	1001	316000
Cão 6	47	16,3	6,2	75,8	34,68	12,7	2730	0	519	382	1119	710	131000
Cão 7	26	7,7	4	65	29,6	13	2390	73	708	0	1205	404	235000
Cão 8	33	11,1	5,1	64,7	33,6	1,6	3892	304	1678	0	1345	565	341000

<i>T48</i>	<i>Ht</i> ¹ (%)	<i>Hb</i> ² (g/dL)	<i>Hem.</i> ³ (10 ⁶ céls/μL)	<i>VCM</i> ⁴ (fL)	<i>CHCM</i> ⁵ (%)	<i>RDW</i> ⁶ (%)	<i>Leuc. Totais</i> ⁷ (céls/μL)	<i>Bast.</i> ⁸ (céls/μL)	<i>Segm.</i> ⁹ (céls/μL)	<i>Eos.</i> ¹⁰ (céls/μL)	<i>Linf.</i> ¹¹ (céls/μL)	<i>Mon.</i> ¹² (céls/μL)	<i>Pla.</i> ¹³ (x10 ³ /μL)
Cão 1	22	6,3	2,87	76,6	28,6	12	1.355	79	239	36	1001	0	210000
Cão 2	24	8,47	3,74	64,17	35,29	12,6	2200	0	639	0	1540	22	244000
Cão 4	36	11,5	6,05	59,5	31,94	15,1	2000	0	480	0	1200	320	205000
Cão 5	30	9,68	4,66	64,37	32,26	12,6	10000	0	6400	0	2400	1200	370000
Cão 6	39	13,5	5,44	71,69	34,61	12,1	4690	47	2392	47	1688	516	137000
Cão 7	24	7,1	3,87	62,01	29,5	15,7	4787	301	1985	21	1875	605	203000
Cão 8	29	8	4,01	72,3	27,5	14,3	5225	402	2093	0	1765	965	300000

<i>T0</i>	<i>Ht</i> ¹ (%)	<i>Hb</i> ² (g/dL)	<i>Hem.</i> ³ (10 ⁶ céls/ μ L)	<i>VCM</i> ⁴ (fL)	<i>CHCM</i> ⁵ (%)	<i>RDW</i> ⁶ (%)	<i>Leuc. Totais</i> ⁷ (céls/ μ L)	<i>Bast.</i> ⁸ (céls/ μ L)	<i>Segm.</i> ⁹ (céls/ μ L)	<i>Eos.</i> ¹⁰ (céls/ μ L)	<i>Linf.</i> ¹¹ (céls/ μ L)	<i>Mon.</i> ¹² (céls/ μ L)	<i>Plaq.</i> ¹³ (x10 ³ / μ L)
Cão 1	21	6	2,76	76	28,5	12	2.774	201	589	0	1964	20	210000
Cão 2	22	7,05	3,51	63,5	31,7	11,9	4030	0	524	0	3385	121	126000
Cão 4	30	8,79	4,26	63,02	29,3	14,8	2830	0	1953	0	707	170	210000
Cão 5	31	10,5	4,67	66,38	33,87	12,4	11100	0	8436	111	1332	1221	403000
Cão 6	41	14,7	5,97	68,67	35,85	12,1	6090	0	2436	122	2680	852	226000
Cão 7	23	7	3,15	73	30,4	15,1	5366	453	2001	0	1895	774	186000
Cão 8	28	7,3	3,86	72,5	26	14,2	5865	444	2397	0	2022	1002	301000

1-hematócrito; 2-hemoglobina; 3-hemácias; 4-volume corpuscular médio; 5-concentração de hemoglobina corpuscular média; 6-red blood cell width distribution; 7-Leucócitos totais; 8-bastonetes; 9-segmentados; 10-eosinófilos; 11-linfócitos; 12-monócitos; 13-plaquetas

Anexo XIV – Bioquímica dos cães diagnosticados com parvovirose e submetidos a tratamento padrão (Grupo 1)

<i>T0</i>	<i>ALT¹</i> (U/L)	<i>Amilase</i> (U/L)	<i>AST²</i> (U/L)	<i>Creatinina</i> (mg/dL)	<i>FA³</i> (U/L)	<i>GGT⁴</i> (U/L)	<i>Proteínas totais</i> (g/dL)	<i>Albumina</i> (g/dL)	<i>Globulinas</i> (mg/L)	<i>Ureia</i> (mg/dL)
Cão 1	41,94	1296	49,09	0,44	121,21	2,74	5,03	2,22	2,81	42,4
Cão 2	68,53	1201	72,66	0,89	142,67	1,35	5,61	2,54	3,07	20,74
Cão 4	26,83	1148,91	42,01	0,74	242,06	2,09	5,51	2,06	3,45	120,85
Cão 5	38,84	804,34	28,39	1,35	218,21	1,02	5,8	3,41	2,39	133,57
Cão 6	59,31	891,92	42,92	0,55	141,11	1,45	5,27	2,56	2,71	46,9
Cão 7	34,56	1294,3	32,05	0,54	147,9	1,1	5,5	2,6	2,9	42,3
Cão 8	29,83	986	30,82	0,45	175,8	1,87	5,9	2,4	3,5	39,98

<i>T24</i>	<i>ALT¹</i> (U/L)	<i>Amilase</i> (U/L)	<i>AST²</i> (U/L)	<i>Creatinina</i> (mg/dL)	<i>FA³</i> (U/L)	<i>GGT⁴</i> (U/L)	<i>Proteínas totais</i> (g/dL)	<i>Albumina</i> (g/dL)	<i>Globulinas</i> (mg/L)	<i>Ureia</i> (mg/dL)
Cão 1	45,05	1298	29	0,21	182,69	0	3,63	1,14	2,49	13,27
Cão 2	33,1	1231	36,63	0,2	85,99	1,1	4,85	2,25	2,6	20,74
Cão 4	20,66	588,32	20,11	0,38	636,02	1,75	4,33	1,22	3,11	23,43
Cão 5	49,93	464,85	26,15	0,61	305,71	0,55	5	2,35	2,65	43,38
Cão 6	46,78	650,2	40,35	0,9	175,51	1,22	5,69	1,87	3,82	29,96
Cão 7	38,76	1053,2	29,94	0,44	187,3	2,1	4,1	1,9	2,2	30,01
Cão 8	26,3	745	34,6	0,39	145,4	3,5	5	2,1	2,9	30,76

<i>T48</i>	<i>ALT¹</i> (U/L)	<i>Amilase</i> (U/L)	<i>AST²</i> (U/L)	<i>Creatinina</i> (mg/dL)	<i>FA³</i> (U/L)	<i>GGT⁴</i> (U/L)	<i>Proteínas totais</i> (g/dL)	<i>Albumina</i> (g/dL)	<i>Globulinas</i> (mg/L)	<i>Ureia</i> (mg/dL)
Cão 1	40,02	1423	22	0,2	186,8	1,5	3,60	1,2	2,4	15,2
Cão 2	30,19	1382	25,28	0,55	67,53	2,74	4,83	2,34	2,49	24,32
Cão 4	16,34	370,64	8,14	0,21	901,48	1,42	3,86	1,03	2,83	23,43
Cão 5	44,27	757,92	29,97	0,48	58	0,11	4,28	2,18	2,1	24,06
Cão 6	29,71	1051,45	22,51	0,66	81,71	0,94	3,94	1,43	2,51	23,07
Cão 7	31,2	987,3	22,22	0,41	100,3	1,4	3,9	1,4	2,5	28,64
Cão 8	22,01	654	30,92	0,3	103,84	2,1	4,4	2,1	2,3	29,99

<i>T72</i>	<i>ALT¹</i> (U/L)	<i>Amilase</i> (U/L)	<i>AST²</i> (U/L)	<i>Creatinina</i> (mg/dL)	<i>FA³</i> (U/L)	<i>GGT⁴</i> (U/L)	<i>Proteínas totais</i> (g/dL)	<i>Albumina</i> (g/dL)	<i>Globulinas</i> (mg/L)	<i>Ureia</i> (mg/dL)
------------	---------------------------------	-------------------------	---------------------------------	------------------------------	--------------------------------	---------------------------------	-----------------------------------	---------------------------	-----------------------------	-------------------------

Cão 1	41,21	1456	20,31	0,25	175,98	2,25	4	1,16	2,34	18,9
Cão 2	30,19	1378	25,28	0,55	67,53	2,82	3,84	2,49	1,35	29,24
Cão 4	20,66	588,32	20,11	0,38	636,02	1,1	4,33	1,22	3,11	25,86
Cão 5	35,97	705,47	19,01	0,46	249,28	0,2	4,45	2,45	2,2	22,02
Cão 6	25,24	1673,83	30,25	0,7	46,17	0,91	3,44	1,56	1,88	25,2
Cão 7	25,13	981	20,21	0,5	65,6	0,7	3,3	1,1	2,2	25,3
Cão 8	18,76	742	27,84	0,47	85,32	1,3	4,1	1,9	2,2	28,94

1-Alanino aminotransferase; 2-Aspartato aminotransferase; 3-Fosfatase alcalina; 4-Gama glutamiltransferase

Anexo XV – Bioquímica dos cães diagnosticados com parvovirose e submetidos a tratamento padrão associados à aplicação de salina hipertônica nos tempos 24 e 48 (Grupo 2)

<i>T0</i>	<i>ALT¹</i> (U/L)	<i>Amilase</i> (U/L)	<i>AST²</i> (U/L)	<i>Creatinina</i> (mg/dL)	<i>FA³</i> (U/L)	<i>GGT⁴</i> (U/L)	<i>Proteínas totais</i> (g/dL)	<i>Albumina</i> (g/dL)	<i>Globulinas</i> (mg/L)	<i>Ureia</i> (mg/dL)
Cão 1	43,02	697	79,87	0,66	193	9,34	5,25	2,66	2,59	29,47
Cão 2	44,02	472	46,56	0,54	178	7,93	4,55	2,37	2,18	32,38
Cão 4	44	458,1	39,2	0,53	118	0	7,04	2,22	4,82	80
Cão 5	27,05	576,31	19,39	0,6	101	1,1	3,94	1,84	2,1	32,52
Cão 6	26,22	276,85	30,03	0,36	112	2,32	3,73	1,77	1,96	27,92
Cão 7	40,01	339,1	31,1	0,21	153	4,11	3,5	1,76	1,79	22,3
Cão 8	38,92	400,3	29,6	0,35	161	5,86	2,9	0,9	2	25,2

<i>T24</i>	<i>ALT¹</i> (U/L)	<i>Amilase</i> (U/L)	<i>AST²</i> (U/L)	<i>Creatinina</i> (mg/dL)	<i>FA³</i> (U/L)	<i>GGT⁴</i> (U/L)	<i>Proteínas totais</i> (g/dL)	<i>Albumina</i> (g/dL)	<i>Globulinas</i> (mg/L)	<i>Ureia</i> (mg/dL)
Cão 1	22,94	826	37,83	0,75	181	1,92	3,95	1,76	2,19	27,47
Cão 2	12,71	359,24	16,7	0,26	163	0	3,13	1,6	1,53	16,67
Cão 4	31,32	353,66	36,39	0,31	73	1,85	4,11	1,56	2,55	23,52
Cão 5	11,76	509	16,98	0,36	96	0	3,08	1,04	2,04	11,13
Cão 6	13,26	325,6	17,35	0,24	92	1,34	3,13	1,17	1,96	23,07
Cão 7	23,31	322,5	21,44	0,25	148	3,33	3	1,3	1,7	20,85
Cão 8	30	402	20,98	0,22	154	4,2	2,6	0,7	1,9	22,52

<i>T48</i>	<i>ALT¹</i> (U/L)	<i>Amilase</i> (U/L)	<i>AST²</i> (U/L)	<i>Creatinina</i> (mg/dL)	<i>FA³</i> (U/L)	<i>GGT⁴</i> (U/L)	<i>Proteínas totais</i> (g/dL)	<i>Albumina</i> (g/dL)	<i>Globulinas</i> (mg/L)	<i>Ureia</i> (mg/dL)
Cão 1	21,86	783	30	0,75	187	6,27	3,25	1,56	1,69	25,26
Cão 2	40,2	675	17,74	1,37	166	2,3	3,3	2,22	1,08	20,22
Cão 4	28,98	664,2	20,91	0,28	69	0,38	3,54	1,37	2,17	13,94
Cão 5	10,98	273,41	10,15	0,09	89	1,19	3,3	0,82	2,48	14,93
Cão 6	9,45	323,5	9,28	0,3	123	2,06	3,36	1,08	2,28	10,93
Cão 7	17,67	331	17,8	0,22	135	2,37	3,11	1,4	1,71	17,66
Cão 8	26,47	302,4	19,56	0,2	141	2,99	2,56	0,6	1,96	19,94

<i>T72</i>	<i>ALT¹</i> (U/L)	<i>Amilase</i> (U/L)	<i>AST²</i> (U/L)	<i>Creatinina</i> (mg/dL)	<i>FA³</i> (U/L)	<i>GGT⁴</i> (U/L)	<i>Proteínas totais</i> (g/dL)	<i>Albumina</i> (g/dL)	<i>Globulinas</i> (mg/L)	<i>Ureia</i> (mg/dL)
Cão 1	19	892	21,95	0,93	169	4,2	3	1,47	1,78	20,51
Cão 2	29,66	544	19,57	0,54	159	2,01	3,25	2,11	1,14	26,08
Cão 4	26,46	927,66	24,31	0,53	121	2,04	3,54	1,39	2,15	25,23
Cão 5	11,35	294,46	9,61	0,08	95	0	2,93	0,72	2,21	49,72
Cão 6	23,43	216,3	10,84	0,17	102	0,4	2,93	0,73	2,2	14,11
Cão 7	18,82	302,6	15,4	0,19	128	2,11	3,12	1,3	1,82	13,94
Cão 8	26,32	299,87	19,1	0,2	136	2,56	2,9	0,73	2,17	17,98

1-Alanino aminotransferase; 2-Aspartato aminotransferase; 3-Fosfatase alcalina; 4-Gama glutamiltransferase

Anexo XVI – Bioquímica dos cães diagnosticados com parvovirose e submetidos a tratamento padrão associados à aplicação de salina hipertônica 4 horas após a admissão e nos tempos 24 e 48 (Grupo 3)

<i>T0</i>	<i>ALT¹</i> (U/L)	<i>Amilase</i> (U/L)	<i>AST²</i> (U/L)	<i>Creatinina</i> (mg/dL)	<i>FA³</i> (U/L)	<i>GGT⁴</i> (U/L)	<i>Proteínas totais</i> (g/dL)	<i>Albumina</i> (g/dL)	<i>Globulinas</i> (mg/L)	<i>Ureia</i> (mg/dL)
Cão 1	41,94	1296	49,09	0,44	121,21	2,74	5,03	2,22	2,81	42,4
Cão 2	68,53	1201	72,66	0,89	142,67	1,35	5,61	2,54	3,07	20,74
Cão 4	26,83	1148,91	42,01	0,74	242,06	2,09	5,51	2,06	3,45	120,85
Cão 5	38,84	804,34	28,39	1,35	218,21	1,02	5,8	3,41	2,39	133,57
Cão 6	59,31	891,92	42,92	0,55	141,11	1,45	5,27	2,56	2,71	46,9
Cão 7	34,56	1294,3	32,05	0,54	147,9	1,1	5,5	2,6	2,9	42,3
Cão 8	29,83	986	30,82	0,45	175,8	1,87	5,9	2,4	3,5	39,98

<i>T24</i>	<i>ALT¹</i> (U/L)	<i>Amilase</i> (U/L)	<i>AST²</i> (U/L)	<i>Creatinina</i> (mg/dL)	<i>FA³</i> (U/L)	<i>GGT⁴</i> (U/L)	<i>Proteínas totais</i> (g/dL)	<i>Albumina</i> (g/dL)	<i>Globulinas</i> (mg/L)	<i>Ureia</i> (mg/dL)
Cão 1	45,05	1298	29	0,21	182,69	0	3,63	1,14	2,49	13,27
Cão 2	33,1	1231	36,63	0,2	85,99	1,1	4,85	2,25	2,6	20,74
Cão 4	20,66	588,32	20,11	0,38	636,02	1,75	4,33	1,22	3,11	23,43
Cão 5	49,93	464,85	26,15	0,61	305,71	0,55	5	2,35	2,65	43,38
Cão 6	46,78	650,2	40,35	0,9	175,51	1,22	5,69	1,87	3,82	29,96
Cão 7	38,76	1053,2	29,94	0,44	187,3	2,1	4,1	1,9	2,2	30,01
Cão 8	26,3	745	34,6	0,39	145,4	3,5	5	2,1	2,9	30,76

<i>T48</i>	<i>ALT¹</i> (U/L)	<i>Amilase</i> (U/L)	<i>AST²</i> (U/L)	<i>Creatinina</i> (mg/dL)	<i>FA³</i> (U/L)	<i>GGT⁴</i> (U/L)	<i>Proteínas totais</i> (g/dL)	<i>Albumina</i> (g/dL)	<i>Globulinas</i> (mg/L)	<i>Ureia</i> (mg/dL)
Cão 1	40,02	1423	22	0,2	186,8	1,5	3,60	1,2	2,4	15,2
Cão 2	30,19	1382	25,28	0,55	67,53	2,74	4,83	2,34	2,49	24,32
Cão 4	16,34	370,64	8,14	0,21	901,48	1,42	3,86	1,03	2,83	23,43
Cão 5	44,27	757,92	29,97	0,48	58	0,11	4,28	2,18	2,1	24,06
Cão 6	29,71	1051,45	22,51	0,66	81,71	0,94	3,94	1,43	2,51	23,07
Cão 7	31,2	987,3	22,22	0,41	100,3	1,4	3,9	1,4	2,5	28,64
Cão 8	22,01	654	30,92	0,3	103,84	2,1	4,4	2,1	2,3	29,99

<i>T72</i>	<i>ALT¹</i> (U/L)	<i>Amilase</i> (U/L)	<i>AST²</i> (U/L)	<i>Creatinina</i> (mg/dL)	<i>FA³</i> (U/L)	<i>GGT⁴</i> (U/L)	<i>Proteínas totais</i> (g/dL)	<i>Albumina</i> (g/dL)	<i>Globulinas</i> (mg/L)	<i>Ureia</i> (mg/dL)
Cão 1	41,21	1456	20,31	0,25	175,98	2,25	4	1,16	2,34	18,9
Cão 2	30,19	1378	25,28	0,55	67,53	2,82	3,84	2,49	1,35	29,24
Cão 4	20,66	588,32	20,11	0,38	636,02	1,1	4,33	1,22	3,11	25,86
Cão 5	35,97	705,47	19,01	0,46	249,28	0,2	4,45	2,45	2,2	22,02
Cão 6	25,24	1673,83	30,25	0,7	46,17	0,91	3,44	1,56	1,88	25,2
Cão 7	25,13	981	20,21	0,5	65,6	0,7	3,3	1,1	2,2	25,3
Cão 8	18,76	742	27,84	0,47	85,32	1,3	4,1	1,9	2,2	28,94

1-Alanino aminotransferase; 2-Aspartato aminotransferase; 3-Fosfatase alcalina; 4-Gama glutamiltransferase

Anexo XVII – Hemogasometria arterial, eletrólitos e lactato dos cães diagnosticados com parvovirose e submetidos a tratamento padrão (Grupo 1)

<i>T0</i>	<i>pH</i>	<i>PCO2</i> ¹ (mmHg)	<i>PO2</i> ² (mmHg)	<i>DB</i> ³ (mmol/L)	<i>HCO3</i> ⁴ (mmol/L)	<i>SO2</i> ⁵ (%)	<i>Na</i> ⁶ (mEq/L)	<i>K</i> ⁷ (mEq/L)	<i>iCa</i> ⁸ (mmol/L)	<i>Magnésio</i> (mg/dL)	<i>Lactato</i> (mg/dL)
Cão 1	7,39	42	76	-2	20,2	96	142	3	0,6	1,3	19,23
Cão 2	7,33	32,1	70	-9	17,2	93	140	2,1	1,57	2,08	18,04
Cão 4	7,356	55,9	70	6	31,1	92	139	3,4	1,01	2,01	20,59
Cão 5	7,278	59	71	1	27,6	92	137	3,2	0,6	2	32,92
Cão 7	7,33	32	71	-8	18	93	139	2	0,5	1	20,21
Cão 8	7,2	35	70	-9	16	93	136	2,9	1	0,96	25,34

<i>T24</i>	<i>pH</i>	<i>PCO2</i> ¹ (mmHg)	<i>PO2</i> ² (mmHg)	<i>DB</i> ³ (mmol/L)	<i>HCO3</i> ⁴ (mmol/L)	<i>SO2</i> ⁵ (%)	<i>Na</i> ⁶ (mEq/L)	<i>K</i> ⁷ (mEq/L)	<i>iCa</i> ⁸ (mmol/L)	<i>Magnésio</i> (mg/dL)	<i>Lactato</i> (mg/dL)
Cão 1	7,42	33,5	76	-2	22,2	96	142	4,2	0,63	1,79	15,68
Cão 2	7,3	38,6	70	-7	19,3	93	150	4,6	1,5	1,7	13,55
Cão 4	7,457	48	76	8	34	96	136	4	1,3	1,86	19,17
Cão 5	7,406	41,6	74	1	26	95	137	3,8	1	2,09	22,77
Cão 7	7,35	37	78	-3	20	97	140	4	1,45	1,4	17,32
Cão 8	7,42	33	77	-2	24	97	142	4,1	1,32	1,53	19,98

<i>T48</i>	<i>pH</i>	<i>PCO2</i> ¹ (mmHg)	<i>PO2</i> ² (mmHg)	<i>DB</i> ³ (mmol/L)	<i>HCO3</i> ⁴ (mmol/L)	<i>SO2</i> ⁵ (%)	<i>Na</i> ⁶ (mEq/L)	<i>K</i> ⁷ (mEq/L)	<i>iCa</i> ⁸ (mmol/L)	<i>Magnésio</i> (mg/dL)	<i>Lactato</i> (mg/dL)
Cão 1	7,4	33,7	73	-3	21,2	95	140	4,1	1,08	1,6	16,27
Cão 2	7,44	35	64	0	23,8	93	154	3,2	1,53	1,57	12,4
Cão 4	7,399	49,3	76	6	30,5	95	138	4	1,3	1,86	25,33
Cão 5	7,341	45	73	-1	45,3	95	140	3,3	1,2	1,78	13,47
Cão 7	7,4	32	76	-2	23	96	142	4,2	1,46	1,8	14,87
Cão 8	7,45	32	77	-1	22	96	136	4,3	1,4	1,98	17,45

<i>T72</i>	<i>pH</i>	<i>PCO2</i> ¹ (mmHg)	<i>PO2</i> ² (mmHg)	<i>DB</i> ³ (mmol/L)	<i>HCO3</i> ⁴ (mmol/L)	<i>SO2</i> ⁵ (%)	<i>Na</i> ⁶ (mEq/L)	<i>K</i> ⁷ (mEq/L)	<i>iCa</i> ⁸ (mmol/L)	<i>Magnésio</i> (mg/dL)	<i>Lactato</i> (mg/dL)
Cão 1	7,42	31,8	81	-4	20,6	96	141	4,2	0,58	1,54	13,68
Cão 2	7,44	25,2	67	-7	17,5	94	140	3,2	1,35	0,96	10,09

Cão 4	7,389	43,8	80	1	26,4	96	142	3,6	1,4	1,67	11,66
Cão 5	7,252	39,5	82	-10	17,4	97	143	3,1	1,51	1,92	15,54
Cão 7	7,42	30	78	-2	20	95	139	4	1,46	1,89	11,25
Cão 8	7,43	34	79	-2	22	95	138	4,4	1,43	2,03	14,3

1-Pressão parcial de dióxido de carbono; 2-Pressão parcial de oxigênio; 3- Déficit de base; 4-Bicarbonato de sódio; 5-Saturação de oxigênio; 6-Sódio; 7-Potássio; 8-Cálcio ionizado

Anexo XVIII – Hemogasometria arterial, eletrólitos e lactato dos cães diagnosticados com parvovirose e submetidos a tratamento padrão associados à aplicação de salina hipertônica nos tempos 24 e 48 (Grupo 2)

<i>T0</i>	<i>pH</i>	<i>PCO2</i> ¹ (mmHg)	<i>PO2</i> ² (mmHg)	<i>DB</i> ³ (mmol/L)	<i>HCO3</i> ⁴ (mmol/L)	<i>SO2</i> ⁵ (%)	<i>Na</i> ⁶ (mEq/L)	<i>K</i> ⁷ (mEq/L)	<i>iCa</i> ⁸ (mmol/L)	<i>Magnésio</i> (mg/dL)	<i>Lactato</i> (mg/dL)
Cão 1	7,243	34,2	77	-3	18,6	95	141	3,3	1,33	1,3	11,2
Cão 2	7,411	35,4	69	-2	22,5	94	132	3	1,37	1,5	14,75
Cão 4	7,24	38,2	68	-11	16,4	94	130	<2	1,2	4,74	77,47
Cão 5	7,41	33,7	80	-3	21,4	96	139	3,6	1,46	1,95	12,66
Cão 6	7,38	36,1	76	-4	21,3	95	136	4,4	1,52	1,98	15,56
Cão 7	7,21	35	65	-6	15,7	90	132	3,1	1,11	1,04	21,34
Cão 8	7,11	39	68	-8	13	94	131	2,9	1,21	1,2	19,97

<i>T24</i>	<i>pH</i>	<i>PCO2</i> ¹ (mmHg)	<i>PO2</i> ² (mmHg)	<i>DB</i> ³ (mmol/L)	<i>HCO3</i> ⁴ (mmol/L)	<i>SO2</i> ⁵ (%)	<i>Na</i> ⁶ (mEq/L)	<i>K</i> ⁷ (mEq/L)	<i>iCa</i> ⁸ (mmol/L)	<i>Magnésio</i> (mg/dL)	<i>Lactato</i> (mg/dL)
Cão 1	7,378	34,1	97	-5	19,8	97	141	4	1,35	1,76	18,3
Cão 2	7,406	34,7	76	-3	21,8	95	138	4,5	1,49	1,32	11
Cão 4	7,41	36,6	68	-1	23,6	94	134	4,8	1,43	2,24	19,77
Cão 5	7,36	31,1	73	-8	17,8	94	136	3,1	1,47	1,54	19,94
Cão 6	7,38	40,1	54	-1	23,7	87	139	3,9	1,49	1,41	11,45
Cão 7	7,32	30,2	76	-3	15,3	95	134	3,8	1,34	1,3	18,56
Cão 8	7,28	37	75	-4	14,8	95	131	3,5	1,32	1,25	16,66

<i>T48</i>	<i>pH</i>	<i>PCO2</i> ¹ (mmHg)	<i>PO2</i> ² (mmHg)	<i>DB</i> ³ (mmol/L)	<i>HCO3</i> ⁴ (mmol/L)	<i>SO2</i> ⁵ (%)	<i>Na</i> ⁶ (mEq/L)	<i>K</i> ⁷ (mEq/L)	<i>iCa</i> ⁸ (mmol/L)	<i>Magnésio</i> (mg/dL)	<i>Lactato</i> (mg/dL)
Cão 1	7,231	33,9	87	-13	14	94	150	3,3	1,45	1,35	16,1
Cão 2	7,411	33,6	69	-3	21,3	94	137	3,9	1,4	1,54	16,65
Cão 4	7,38	31,8	76	-7	18,4	94	137	4,4	1,41	1,66	12,57
Cão 5	7,3	31,6	69	-11	15,7	92	142	2,1	1,74	1,64	12,45
Cão 6	7,41	28,4	76	-6	18,2	96	131	3,1	1,39	1,35	12,54
Cão 7	7,36	32,7	86	-3	17,2	94	140	3,5	1,35	1,54	18,1
Cão 8	7,38	32,2	87	-1	19,2	95	134	3,6	1,42	1,68	12,43

<i>T72</i>	<i>pH</i>	<i>PCO2</i> ¹ (mmHg)	<i>PO2</i> ² (mmHg)	<i>DB</i> ³ (mmol/L)	<i>HCO3</i> ⁴ (mmol/L)	<i>SO2</i> ⁵ (%)	<i>Na</i> ⁶ (mEq/L)	<i>K</i> ⁷ (mEq/L)	<i>iCa</i> ⁸ (mmol/L)	<i>Magnésio</i> (mg/dL)	<i>Lactato</i> (mg/dL)
Cão 1	7,366	29,6	75	-8	17	95	146	3,3	1,35	1,26	17,25
Cão 2	7,449	35,5	67	1	24,6	94	145	4,5	1,52	1,74	28,15
Cão 4	7,36	31,8	76	-7	18,4	95	140	4,8	1,48	1,71	14,9
Cão 5	7,1	44	69	-20	10	92	152	3	1,1	2	24,96
Cão 6	7,29	28	76	-15	12,1	95	138	2,2	0,65	1,48	12,71
Cão 7	7,42	34	86	0	19,9	95	141	3,8	1,32	1,56	15,83
Cão 8	7,39	37	86	-2	18,7	94	130	3,8	1,43	1,63	10,11

1-Pressão parcial de dióxido de carbono; 2-Pressão parcial de oxigênio; 3- Déficit de base; 4-Bicarbonato de sódio; 5-Saturação de oxigênio; 6-Sódio; 7-Potássio; 8-Cálcio ionizado

Anexo XIX – Hemogasometria arterial, eletrólitos e lactato dos cães diagnosticados com parvovirose e submetidos a tratamento padrão associados à aplicação de salina hipertônica 4 horas após a admissão e nos tempos 24 e 48 (Grupo 3)

<i>T0</i>	<i>pH</i>	<i>PCO2</i> ¹ (mmHg)	<i>PO2</i> ² (mmHg)	<i>DB</i> ³ (mmol/L)	<i>HCO3</i> ⁴ (mmol/L)	<i>SO2</i> ⁵ (%)	<i>Na</i> ⁶ (mEq/L)	<i>K</i> ⁷ (mEq/L)	<i>iCa</i> ⁸ (mmol/L)	<i>Magnésio</i> (mg/dL)	<i>Lactato</i> (mg/dL)
Cão 1	7,222	41,1	62	-11	16,9	91	140	4,5	0,87	2,36	33,09
Cão 2	7,397	48,7	61	5	30	91	139	2,9	1,13	1,12	20,05
Cão 4	7,332	43,8	78	-3	23,2	96	127	3,4	1,17	2,24	29,27
Cão 5	7,488	20,9	76	-8	15,9	97	130	3,6	1,23	1,99	20,8
Cão 6	7,112	39	68	-8	13	94	131	2,9	1,21	4,47	24,3
Cão 7	7,213	35	65	-6	15,7	90	132	3,1	1,11	3,46	43,8
Cão 8	7,334	32	71	-8	18	93	139	2	0,5	2,98	50,6

<i>T24</i>	<i>pH</i>	<i>PCO2</i> ¹ (mmHg)	<i>PO2</i> ² (mmHg)	<i>DB</i> ³ (mmol/L)	<i>HCO3</i> ⁴ (mmol/L)	<i>SO2</i> ⁵ (%)	<i>Na</i> ⁶ (mEq/L)	<i>K</i> ⁷ (mEq/L)	<i>iCa</i> ⁸ (mmol/L)	<i>Magnésio</i> (mg/dL)	<i>Lactato</i> (mg/dL)
Cão 1	7,353	31,5	62	-8	17,5	91	135	3,1	1,45	1,4	8,69
Cão 2	7,38	40,1	70	-1	23,7	93	140	4	1,38	1,29	17,19
Cão 4	7,445	31,5	77	-2	21,7	96	135	3	1,38	2,08	20,3
Cão 5	7,456	32	75	-1	22,5	96	129	2,7	1,37	1,59	18,93
Cão 6	7,2	30	60	-5	11	92	151	4	1	2,76	20,14
Cão 7	7,32	30,2	76	-3	15,3	95	134	3,8	1,34	3,02	37,8
Cão 8	7,28	37	75	-4	14,8	95	131	3,5	1,32	1,5	28,9

<i>T48</i>	<i>pH</i>	<i>PCO2</i> ¹ (mmHg)	<i>PO2</i> ² (mmHg)	<i>DB</i> ³ (mmol/L)	<i>HCO3</i> ⁴ (mmol/L)	<i>SO2</i> ⁵ (%)	<i>Na</i> ⁶ (mEq/L)	<i>K</i> ⁷ (mEq/L)	<i>iCa</i> ⁸ (mmol/L)	<i>Magnésio</i> (mg/dL)	<i>Lactato</i> (mg/dL)
Cão 1	7,364	26,3	79	-10	15	95	134	2,2	1,32	1,41	7,63
Cão 2	7,397	41	87	0	25,3	97	140	4,1	1,4	1,67	30,17
Cão 4	7,415	27,9	87	-7	17,9	97	144	3,7	1,53	1,88	18,9
Cão 5	7,395	33,6	76	-4	20,6	97	136	2,8	1,39	1,31	15,67
Cão 6	7,435	28,4	79	-4	18,7	96	140	3,6	1,36	1,58	4,59
Cão 7	7,36	32,7	86	-3	17,2	94	140	3,5	1,35	2,85	30,6
Cão 8	7,38	32,2	87	-1	19,2	95	134	3,6	1,42	1,11	27,12

<i>T72</i>	<i>pH</i>	<i>PCO2¹</i> (mmHg)	<i>PO2²</i> (mmHg)	<i>DB³</i> (mmol/L)	<i>HCO3⁴</i> (mmol/L)	<i>SO2⁵</i> (%)	<i>Na⁶</i> (mEq/L)	<i>K⁷</i> (mEq/L)	<i>iCa⁸</i> (mmol/L)	<i>Magnésio</i> (mg/dL)	<i>Lactato</i> (mg/dL)
Cão 1	7,309	36	87	-8	18,1	97	138	4,2	1,4	1,44	3,6
Cão 2	7,395	37	88	-1	23,1	97	141	3,9	1,33	1,9	17,8
Cão 4	7,302	36,6	87	-8	18,1	97	144	4,4	1,51	1,6	14,45
Cão 5	7,395	29,6	79	-4	19,9	96	141	3,8	1,4	1,67	12,4
Cão 6	7,435	29,6	79	-4	19,9	96	141	3,8	1,4	1,82	3,37
Cão 7	7,42	34	86	0	19,9	95	141	3,8	1,32	2,63	26,97
Cão 8	7,39	37	86	-2	18,7	94	130	3,8	1,43	1,34	22,3

1-Pressão parcial de dióxido de carbono; 2-Pressão parcial de oxigênio; 3- Déficit de base; 4-Bicarbonato de sódio; 5-Saturação de oxigênio; 6-Sódio; 7-Potássio; 8-Cálcio ionizado