



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA

BRUNO COSTA GONZAGA

SEPSE EM PEQUENOS ANIMAIS, REVISÃO BIBLIOGRÁFICA COM ÊNFASE EM
ALTERAÇÕES CARDÍACAS.

BRASÍLIA

2011

BRUNO COSTA GONZAGA

SEPSE EM PEQUENOS ANIMAIS, REVISÃO BIBLIOGRÁFICA COM ÊNFASE EM
ALTERAÇÕES CARDÍACAS.

Monografia apresentada à Faculdade de
Agronomia e Medicina Veterinária da
Universidade de Brasília como requisito
parcial para obtenção do grau de médico
veterinário.

Orientadora: Profa. Dra. Gláucia Bueno
Pereira Neto

Brasília

2011

Gonzaga, Bruno Costa

Sepse em pequenos animais, revisão bibliográfica com ênfase em alterações cardiovasculares. /Bruno Costa Gonzaga; orientação de Profa. Dra. Gláucia Bueno Pereira Neto. – Brasília, 2011.

49 p. : il.

Monografia – Universidade de Brasília/Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, 2011.

1. Sepsis. 2. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica. 3. Choque séptico. 4. Síndrome de disfunção múltipla de órgãos. 5. Disfunção miocárdica. I. Neto, G. B. P. II. Título.

Nome do Autor: Bruno Costa Gonzaga

Título da Monografia de Conclusão de Curso: Sepsis em pequenos animais, revisão bibliográfica com ênfase em alterações cardiovasculares.

Ano: 2011

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta monografia e para emprestar ou vender tais cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva-se a outros direitos de publicação e nenhuma parte desta monografia pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.

Bruno Costa Gonzaga

Nome do autor: Gonzaga, Bruno Costa

Título: Sepse em pequenos animais, revisão bibliográfica com ênfase em alterações cardiovasculares.

Monografia de conclusão de Curso de Medicina Veterinária apresentada à Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília.

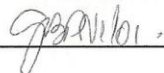
Aprovado em: 16 de dezembro de 2011.

Banca Examinadora

Profa. Dra. Gláucia Bueno Pereira Neto

Julgamento: APROVADO

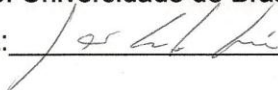
Instituição: Universidade de Brasília

Assinatura: 

Prof. Dr. Jair Duarte da Costa Junior

Julgamento: APROVADO

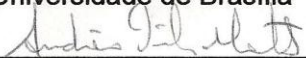
Instituição: Universidade de Brasília

Assinatura: 

M.V. Andréa Helena Anicet Fischer Mattos

Julgamento: APROVADO

Instituição: Universidade de Brasília

Assinatura: 

*Dedico este trabalho à minha família:
Meus pais, Francisco e Maria do Carmo,
meus irmãos Karine e Victor, e a minha
namorada Priscila. E a todos que, de
alguma forma, me ajudaram a chegar
até aqui.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus pela minha vida, e o dom ofertado por ela, aos professores e funcionários da Universidade de Brasília, que me apoiaram esta nova e longa jornada, e a todos os amigos que conviveram comigo e contribuíram muito com o meu crescimento pessoal.

RESUMO

GONZAGA, B. C. Sepsis em pequenos animais, revisão bibliográfica com ênfase em alterações cardíacas. Sepsis in small animals, a bibliographic review with emphasis on cardiac abnormalities. 2011. 49 p. Monografia (Conclusão do Curso de Medicina Veterinária) – Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, Brasília, DF.

A sepsis é proveniente da complexa interação entre o microorganismo infectante e a resposta imune inflamatória intensa e disseminada do hospedeiro. Essa síndrome ocorre devido a excessiva produção de mediadores inflamatórios e ativação de células inflamatórias, resultando em altas taxas de mortalidade, tanto na medicina humana, quanto na medicina veterinária. O diagnóstico e tratamento quando realizados de forma precoce, são essenciais para o controle da inflamação e infecção e suas possíveis consequências, como a ocorrência de disfunções orgânicas e a progressão para o choque séptico. A detecção de disfunção de dois ou mais sistemas de órgãos, no paciente doente crítico, constitui uma síndrome que deve ser denominada de síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (SDMO), o termo "disfunção" identifica este processo como um fenômeno, no qual a função do órgão é incapaz de manter a homeostase sem intervenção. Dentre as disfunções orgânicas importantes, é conveniente citar a disfunção cardiovascular relacionada à sepsis, que quando presente, aumenta ainda mais a taxa de mortalidade de pacientes sépticos. A depressão miocárdica presente na disfunção cardiovascular parece estar relacionada à presença de diversos mediadores pró-inflamatórios e imunológicos e pode gerar alterações na fração de ejeção do ventrículo esquerdo e aumento de volumes diastólico e sistólico finais, por exemplo. Existem muitos estudos sobre a disfunção miocárdica em humanos, porém nos pacientes veterinários são escassos, existindo pouca informação. Esta revisão bibliográfica tem como objetivo abordar a sepsis e suas complicações, discutindo critérios diagnósticos, epidemiologia, patogenia, anormalidades clinicopatológicas, disfunções orgânicas, diagnóstico e tratamento.

Palavras-chave: Sepsis. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica. Choque séptico. Síndrome de disfunção múltipla de órgãos. Disfunção miocárdica.

ABSTRACT

GONZAGA, B. C. Sepsis in small animals, a bibliographic review with emphasis on cardiac abnormalities. Sepse em pequenos animais, revisão bibliográfica com ênfase em alterações cardíacas. 2011. 49 p. Monografia (Conclusão do Curso de Medicina Veterinária) – Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, Brasília, DF.

Sepsis is a complex interaction between the infecting microorganism and the intense and widespread inflammatory immune response of the host. This syndrome occurs due to excessive production of inflammatory mediators and inflammatory cells activation, resulting in high mortality rates, both in human medicine and in veterinary medicine. When performed at an early stage, the diagnosis and treatment are essential to control inflammation, infection, and its possible consequences, such as the occurrence of organ dysfunction and progression to septic shock. The detection of dysfunction of two or more organ systems in the critically ill patient, determines a syndrome that should be called of multiple organ dysfunction syndrome (MODS), the term "dysfunction" identifies this process as a phenomenon in which organ function is unable to maintain homeostasis without intervention. Among the significant organ dysfunctions, it should be mentioned the sepsis-related cardiovascular dysfunction, that further increases the mortality rate of septic patients. Myocardial depression present in cardiovascular dysfunction may be related to the presence of several pro-inflammatory and immunologic mediators and may generate changes in ejection fraction and increased left ventricular end-systolic and end-diastolic volume. There are many studies reporting myocardial dysfunction in humans, but in veterinary patients these studies are limited, so there is little information. This literature review aims to address sepsis and its complications, discussing diagnostic criteria, epidemiology, pathogenesis, clinicopathologic abnormalities, organ dysfunctions, diagnosis and treatment.

Keywords: Sepsis. Systemic inflammatory response syndrome. Septic shock. multiple organ dysfunction Syndrome . Myocardial dysfunction.

SUMÁRIO

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	11
1. INTRODUÇÃO	11
2. DEFINIÇÕES E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS	11
3. ESTADIAMENTO DA SEPSE	14
4. EPIDEMIOLOGIA	16
5. PATOGÊNESE DA SEPSE	17
5.1. Resposta do hospedeiro	17
5.2. Fatores microbianos	18
5.3. Papel dos monócitos, macrófagos, neutrófilos e linfócitos na sepse	19
6. ALTERAÇÕES CLINICOPATOLÓGICAS	20
6.1. Hemograma e alterações hemostáticas	20
6.2. Bioquímica sérica	21
7. PROGRESSÃO DE SEPSE GRAVE PARA CHOQUE SÉPTICO	22
8. SÍNDROME DE DISFUNÇÃO DE MÚLTIPLOS ÓRGÃOS	23
8.1. Disfunção respiratória	24
8.2. Disfunção renal	24
8.3. Disfunção neurológica	25
8.4. Disfunção Gastrointestinal e hepática	25
8.5. Disfunção hematológica	26
8.6. Disfunção microcirculatória	27
8.7. Disfunção cardiovascular	28
8.7.1. Etiologia da disfunção miocárdica associada à sepse	29
8.7.2. Disfunção ventricular esquerda associada à sepse/choque séptico em humanos	31
8.7.3. Disfunção ventricular direita associada à sepse/choque séptico em humanos	32
8.7.4. Disfunção miocárdica em cães	33
9. DIAGNÓSTICO E MONITORIZAÇÃO	35
10. TRATAMENTO SEPSE, SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO	38
10.1 Tratamento precoce guiado por metas (Early Goal-Directed Therapy – EGDT)	38
10.1.2. Passo 1: identificação do paciente com sepse grave ou choque séptico.	39

10.1.3. Passo 2: identificação de um paciente de alto risco.	39
10.1.4. Passo 3: atingir PVC com valor entre 8 a 12cm H ₂ O.....	39
10.1.5. Passo 4: atingir PAM com valor maior que 65mm Hg e menor que 90 mm Hg.	40
10.1.6. Passo 5: buscar SvcO ₂ maior que 70%.	42
10.1.7. Passo 6: ventilação mecânica e sedação.	42
10.2. Antibioticoterapia.....	42
11. CONCLUSÃO.....	43
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	45

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. INTRODUÇÃO

A sepse é proveniente da complexa interação entre o microorganismo infectante e a resposta imune inflamatória intensa e disseminada do hospedeiro. Trata-se de uma síndrome que resulta em altas taxas de mortalidade na medicina humana e veterinária, porém na medicina veterinária carecem dados epidemiológicos mais consistentes e essa taxa parece variar. O diagnóstico e tratamento do paciente com sepse quando realizados de forma precoce, são essenciais para o controle da inflamação e infecção e suas possíveis consequências, como as disfunções orgânicas e a progressão para o choque séptico.

Esta revisão bibliográfica tem como objetivo abordar a sepse e suas complicações, discutindo critérios diagnósticos, epidemiologia, patogenia, anormalidades clinicopatológicas, disfunções orgânicas, diagnóstico e tratamento. Dentre as disfunções orgânicas abordadas, será melhor enfatizada a disfunção miocárdica associada à sepse, devido à sua grande importância quando presente no paciente crítico.

2. DEFINIÇÕES E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

A palavra "sepse" é derivada da palavra grega "sepo" que significa decadência ou putrefação. Seu uso original descreve a decomposição de matéria orgânica de origem animal ou vegetal na presença de bactérias (GEROULANOS et al., 2006).

Em agosto de 1991, a Conferência de Consenso sobre Sepse, que reuniu especialistas do American College of Chest Physicians (ACCP) e a Society of Critical Care Medicine (SCCM), uniformizou algumas definições, tendo como objetivo eliminar a confusão na comunicação, tanto para os médicos quanto para os pesquisadores, sobre sepse e suas sequelas. Além disso, introduziu-se o conceito de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e alguns termos foram retirados. Seguem abaixo as seguintes definições:

Infecção: fenômeno microbiano, caracterizado pela resposta inflamatória à presença de microorganismos ou à invasão de tecidos normalmente estéreis por estes organismos;

Bacteremia: presença de bactérias viáveis na corrente sanguínea;

Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS): uma resposta inflamatória intensa e disseminada desencadeada por qualquer forma de agressão ao organismo, independentemente da causa. Essa pode ser desencadeada por infecção localizada ou generalizada, trauma, lesão térmica, processos estéreis ou inflamatórios como pancreatite, por exemplo. Um quadro de SIRS ocorre quando o paciente apresenta mais de um dos seguintes achados clínicos: hipertermia (acima de 39,4 °C para cães e gatos) ou hipotermia (abaixo de 37,2 °C para cães e gatos); taquicardia (acima de 150 bpm para cães e 220 bpm para gatos) ou bradicardia (somente para gatos, com valores abaixo de 140 bpm); taquipnéia (acima de 40 mpm para cães e gatos); leucocitose (acima de 19.000 cel./ μ l para cães e 20.000 cel./ μ l para gatos) ou leucopenia (abaixo de 5.000 para cães e gatos); contagem de leucócitos normal com presença de mais de 5% de formas imaturas (OTTO, 2007);

Sepse: definida como SIRS proveniente de uma infecção de origem bacteriana, fúngica, viral ou protozoária;

Sepse grave: sepsis associada com disfunção orgânica, hipoperfusão ou hipotensão. Hipotensão e anormalidades da perfusão podem incluir, mas não são limitadas por acidose láctica, oligúria ou alteração aguda no estado mental;

Choque séptico: sepsis relacionada com hipotensão, apesar da adequada reposição volêmica com a presença de anormalidades da perfusão que podem estar associadas à acidose metabólica, oligúria ou alteração aguda do estado mental. Pacientes que recebem agentes inotrópicos ou vasopressores podem não estar hipotensos no momento em que as anormalidades da perfusão são medidas;

Síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (SDMO): presença de alterações nas funções dos órgãos no paciente com doença aguda de tal forma que a homeostase não poderia ser mantida sem intervenção.

Os termos retirados, que ainda atualmente são usados erroneamente, foram:

Septicemia: originalmente o termo foi relacionado à presença de microorganismos ou suas toxinas na circulação sanguínea. Entretanto, tem sido utilizado na literatura, numa grande variedade de modos, tendo causado muita confusão na sua interpretação, resultando no abandono do seu uso;

Síndrome séptica: este termo foi aplicado a uma variedade de processos inflamatórios sistêmicos, causando confusão, resultando também no abandono do seu uso.

As definições realizadas em 1991 foram revisadas anos depois na Conferência Internacional de Definições de Sepse, em 2001. O encontro foi patrocinado pelo SCCM, European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), ACCP, American Thoracic Society (ATS), Surgical Infection Society (SIS). (LEVY et al., 2003).

Devido à grande inespecificidade dos achados clínicos em um paciente com SIRS, propostos em 1991, nesse novo encontro, foram incluídos outros distúrbios clínicos e fisiológicos visando sistematizar achados físicos e laboratoriais que alertassem o médico experiente a concluir que um paciente infectado apresenta sepse (LEVY et al. 2003). A tabela 1 à seguir expõe os critérios para o diagnóstico de sepse em pequenos animais. Tais critérios foram propostos primariamente para pacientes humanos, portanto, embora conceitualmente útil para pacientes veterinários, os valores específicos para cada alteração não foram validados nestas espécies (BOLLER; OTTO, 2009a).

Tabela 1. Critérios e diagnósticos para a sepse. Adaptado de Levy et al. (2003) por Boller e Otto (2009).

Critérios diagnósticos para Sepse.

Quando uma Infecção é documentada ou suspeitada, e alguns dos critérios seguintes estão presentes:

Parâmetros gerais

Febre
Hipotermia (especialmente em gatos)
Taquicardia
Bradycardia (especialmente em gatos)
Taquipnéia
Estado mental alterado
Edema significativo ou balanço hídrico positivo
Hiperglicemia na ausência de diabetes
Hipoglicemia

Parâmetros inflamatórios

Leucocitose
Leucopenia
Contagem de células brancas do sangue normal com > 10% formas imaturas
Proteína C reativa plasmática aumentada
Procalcitonina plasmática acima do valor normal

Parâmetros hemodinâmicos

Hipotensão arterial
Saturação de oxigênio venoso misto elevada
Índice cardíaco aumentado

Parâmetros Disfunção de órgãos

Hipoxemia arterial
Oligúria aguda
Creatinina aumentada
hipercoagulabilidade e hipocoagulabilidade
Íleus (ausência de motilidade)
Trombocitopenia
Hiperbilirrubinemia

Parâmetros de perfusão tecidual

Hiperlactatemia
Diminuição do enchimento capilar

3. ESTADIAMENTO DA SEPSE

A Conferência Internacional de Definições de Sepse de 2001 desenvolveu o conceito PIRO como um sistema de estadiamento para sepse, com objetivo de avaliar o risco, prever o prognóstico, estimar a probabilidade de resposta de pacientes a intervenções terapêuticas específicas, e ajudar na inclusão de pacientes em estudos clínicos. A palavra PIRO é um acrônimo

proveniente de palavras em inglês, composta por **P**redisposition, **I**nsult, **R**esponse e **O**rgan dysfunction (LEVY et al. 2003).

Predisposition em português significa predisposição, e refere-se aos fatores de predisposição do paciente que o tornam mais suscetível a desenvolver sepse. Fatores a serem considerados incluem: fatores genéticos, fatores de comorbidade, idade, espécie, raça, sexo, e até mesmo fatores socioeconômicos. Por exemplo, um paciente imunodeprimido pode ser mais propenso a contrair infecção e ter menos chance de realizar uma resposta imune apropriada. Outro exemplo, sobre fatores sócio-econômicos, seria a vacinação inadequada contra parvovírus canino no indivíduo e na comunidade, aumentando o risco do cão não vacinado de contrair parvovirose em seu ambiente local (BOLLER; OTTO, 2009a; LEVY et al. 2003).

Insult em português entende-se por insulto, e refere-se ao local, tipo, e extensão da infecção. Esses fatores possuem impacto significativo no prognóstico da doença. Por exemplo, a ocorrência de broncopneumonia bilateral é um processo mais extenso do que a pneumonia localizada; a peritonite generalizada é mais grave que a infecção encapsulada; infecção adquirida na comunidade é menos preocupante que infecção nosocomial, a qual pode abrigar bactérias mais resistentes a certos antibióticos (BOLLER; OTTO, 2009a; LEVY et al. 2003).

Response em português significa resposta, e refere-se à reação do hospedeiro frente à infecção, o que em parte, determina se há resposta adequada, inadequada ou excessiva do organismo (LEVY et al. 2003).

Organ dysfunction em português entende-se por disfunção de órgãos, e refere-se aos desarranjos fisiológicos ou sequelas provenientes secundariamente à infecção e/ou da resposta do hospedeiro (LEVY et al. 2003).

O conceito PIRO emprega técnicas avançadas de diagnóstico que ainda não são acessíveis na medicina veterinária, porém este conceito pode servir como orientação, até que métodos similares estejam disponíveis e validados (BOLLER; OTTO, 2009a).

4. EPIDEMIOLOGIA

Martin e colaboradores (2003), em um estudo epidemiológico da sepse nos Estados Unidos no período de 1979 à 2000, constataram aumento na incidência de sepse em humanos, que no ano 2000 chegou a 240,4 casos a cada cem mil pessoas, e de acordo com Angus e colaboradores (2001), a taxa de mortalidade para casos de sepse é de aproximadamente 28%. Na medicina veterinária carecem dados epidemiológicos como incidência e taxa de mortalidade em animais acometidos pela sepse.

De acordo com as investigações de Boller e Otto (2009a), a incidência da sepse na medicina veterinária é desconhecida, porém as taxas de mortalidade parecem ser similares com as da medicina humana, variando de 20% a 68%. Nessa revisão de literatura, encontramos taxas de mortalidade variando de 20% a 50% para cães, (BENTLEY; OTTO; SHOFR, 2007; DE LAFORCADE et al., 2003; HAUPTMAN; WALSHAW; OLIVIER, 1997) e de 30% a 62% para gatos (COSTELLO et al., 2004; KING, 1994; PARSONS et al., 2009). As diferenças na população de pequenos animais e na conduta realizada para cada caso, limitam comparações diretas das taxas de sobrevivência ou mortalidade obtidas a partir de diferentes estudos (BENTLEY; OTTO; SHOFR, 2007).

Os focos sépticos mais comumente encontrados em cães e gatos são provenientes das cavidades pleural e abdominal, trato urinário, respiratório, reprodutivo, gastrointestinal e traumas. Sendo a peritonite a causa mais frequente de sepse em cães (BENTLEY; OTTO; SHOFR, 2007; BRADY et al., 2000; KING, 1994; DE LAFORCADE et al., 2003).

Em cães, as afecções comuns que naturalmente os predispõem a ocorrência de sepse incluem: peritonite, pneumonia, pancreatite, piometra, prostatite e infecções de feridas (DE LAFORCADE et al., 2003). Em gatos, dentre as condições comuns que os predispõem à sepse, estão: piotórax, peritonite séptica, bacteremia secundária a doenças do trato gastrointestinal, pneumonia, endocardite, pielonefrite, osteomielite, piometra, e feridas por mordedura (BRADY et al., 2000).

Em relação à prevalência dos microorganismos associados com a sepse, De Laforcade e colaboradores (2003) constataram em seu estudo que as bactérias gram-negativas representavam os microorganismos mais frequentemente envolvidos.

As infecções que ocorrem no paciente séptico podem estar envolvidas com a presença de bactérias anaeróbicas ou aeróbicas, bactérias gram-positivas ou negativas e ainda infecções mistas de bactérias gram-positivas e negativas. Dentre os organismos isolados mais comuns estão *Escherichia coli*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Clostridium spp* (BENTLEY; OTTO; SHOFR, 2007; BRADY et al., 2000; DE LAFORCADE et al., 2003).

5. PATOGÊNESE DA SEPSE

5.1. Resposta do hospedeiro

Na existência de lesão tecidual ou infecção ocorre simultaneamente a liberação de substâncias pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, sendo o equilíbrio entre ambas essencial para o processo de cura e reparação tecidual. Os fatores que determinam qual será a resposta predominante, se pró inflamatória ou anti-inflamatória, não são bem conhecidos. No entanto, esses fatores são influenciados pelo tipo de agente agressor, tamanho do inóculo, local da infecção, e possivelmente, pela fase da evolução da doença (SOUSA; GIANOTTO, 2010).

A sepse se desenvolve quando a resposta inflamatória à infecção eleva-se à um nível exacerbado gerando alterações fisiológicas dentro do hospedeiro. Tal resposta pode ser classificada como uma resposta inflamatória exagerada em que ocorre excessiva produção de mediadores inflamatórios e ativação de células inflamatórias, onde o organismo não consegue controlar o que ele próprio criou (BONE, 1991; STEARNS-KUROSAWA et al., 2011).

Apesar da produção de mediadores inflamatórios, como por exemplo as citocinas, ser importante para o controle eficiente do crescimento e disseminação de patógenos invasores, a superprodução de tais mediadores é

prejudicial para o hospedeiro, uma vez que pode levar a falência de múltiplos órgãos e até a morte (DOBROVOLSKAIA; VOGEL, 2002).

O início da resposta imune do hospedeiro durante a sepse ou na lesão tecidual envolve a estimulação de receptores localizados na membrana celular de células do sistema imune. Tais receptores são chamados de PRRs (sigla em inglês) que significa Receptores de Reconhecimento Padrões (CINEL; OPAL, 2009). Os receptores Toll-like (TLR, sigla em inglês) são exemplos desses PRRs. Tais receptores iniciam a resposta imune inata e regulam a resposta imune adaptativa à infecção ou lesão tecidual, quando estimulados por constituintes celulares de microorganismos invasores, como por exemplo, lipoproteínas de parede celular bacteriana, lipopolissacarídeos, fragmentos de membranas fúngicas, ácidos nucleicos bacterianos e virais. Esses fragmentos bacterianos, fúngicos e virais recebem o nome de Padrões Moleculares Associados à Patógenos (PAMPs, sigla em inglês) (CINEL; OPAL, 2009; STEARNS-KUROSAWA et al., 2011).

A ligação de PAMPs aos TLRs ativa os caminhos de transdução de sinal intracelular que levam ao acionamento de ativadores de transcrição, tais como o fator nuclear-kappa (NF-k, sigla em inglês). O NF-k ativado move-se do citoplasma para o núcleo, liga-se aos locais de transcrição, assim induzindo a ativação de uma série de genes para proteínas de fase aguda, síntese de óxido nítrico, fatores de coagulação, citocinas pró-inflamatórias, bem como a ativação enzimática de proteases celulares (CINEL; OPAL, 2009).

5.2. Fatores microbianos

A estimulação do sistema imune à produção de mediadores inflamatórios na infecção por bactérias Gram-negativas, é realizada pelo lipídeo A, uma porção do lipopolissacarídeo (LPS), também chamado de endotoxina. Trata-se de um componente estrutural integrante da membrana externa dessas bactérias e um dos mais potentes iniciadores microbianos da inflamação (DOBROVOLSKAIA; VOGEL, 2002).

O LPS de bactérias Gram-negativas não está presente em bactérias Gram-positivas. Em vez disso, a parede celular das bactérias Gram-positivas

contém uma camada espessa de peptidoglicano, que fica diretamente sobre a membrana plasmática, e incorporadas ao peptidoglicano estão as moléculas de ácido lipoteicóico que possuem capacidade de induzir citocinas pró-inflamatórias a partir de células mononucleares. Além disso, as bactérias gram-positivas ainda produzem exotoxinas que podem funcionar como superantígenos ativando linfócitos em massa, e liberando citocinas de células T, resultando em lesão celular e falência de órgãos. Ambos, componentes de membrana e exotoxinas podem levar à ativação da cascata inflamatória (OPAL; COHEN, 1999).

5.3. Papel dos monócitos, macrófagos, neutrófilos e linfócitos na sepse

A defesa primária do organismo contra microorganismos na maioria dos tecidos é realizada pelos macrófagos teciduais especializados. Essas células fagocitam bactérias e produzem uma gama de citocinas pró-inflamatórias, que iniciam a resposta inata do sistema imunológico contra o agente patogênico. Os macrófagos são considerados ativados quando produzem interleucina (IL)-1 β , fator de necrose tumoral (TNF), IL-6, IL-8 (STEARNS-KUROSAWA et al., 2011).

As citocinas derivadas de macrófagos, como TNF- α , são responsáveis por recrutar outras células inflamatórias para a área afetada, como por exemplo, neutrófilos e monócitos. Os neutrófilos em resposta à sinalização de citocinas liberadas pelos macrófagos, podem gerar extensos danos aos tecidos em razão à liberação de produtos, tais como espécies reativas de oxigênio, proteases, lisozimas, lactoferrina, catepsinas e defensinas. Os neutrófilos produzem quantidades relativamente pequenas de TNF- α , IL-1 e fator ativador de plaquetas (BOLLER; OTTO, 2009a).

Como neutrófilos matam agentes patogênicos usando espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, e uma mistura de enzimas líticas, a lesão celular ou de órgãos pode ocorrer devido ao atraso na apoptose e remoção dessas células de defesa. A remoção de neutrófilos apoptóticos é realizada pelos macrófagos e previne a liberação de substâncias inflamatórias após a morte celular. Além disso, a apoptose induz efeitos anti-inflamatórios nos tecidos devido à secreção de citocinas regulatórias. É importante citar que a fagocitose

de bactérias e fungos acelera a apoptose de neutrófilos (CINEL; OPAL, 2009). Taneja e colaboradores (2004), em seu estudo constataram que a apoptose de neutrófilos de pacientes com sepse sofreu profunda supressão, manifestando-se por meio da sobrevivência significativamente prolongada dessas células in vitro.

Os linfócitos T reguladores desempenham papéis-chave na resposta imune adaptativa, eles são ativados por células apresentadoras de antígenos do sistema imune inato. Após a ativação, a resposta inicial de linfócitos é pró-inflamatória, com o surgimento de uma característica regulatória depois de vários dias. A apoptose, que na sepse, para neutrófilos está prolongada, para os linfócitos, parece estar acelerada. Na ocasião da sepse grave, os linfócitos estão relacionados a sofrerem morte acelerada por apoptose que leva à depleção linfocitária e perda da função reguladora de linfócitos T reguladores (HOTCHKISS; KARL, 2003).

6. ALTERAÇÕES CLINICOPATOLÓGICAS

6.1. Hemograma e alterações hemostáticas

As anormalidades hematológicas mais comumente relatadas em cães e gatos em sepse são anemia, leucocitose, trombocitopenia e ativação do sistema hemostático (BOLLER; OTTO, 2009a). No entanto, essas anormalidades podem variar de acordo com cada paciente e estudo realizado. No estudo de de Laforcade e colaboradores (2003) não foram observadas diferenças na contagem de leucócitos e plaquetas entre o grupo de cães com sepse e o grupo controle de cães saudáveis. Porém Hauptman, Walshaw e Olivier (1997) observaram em cães com sepse que a contagem de leucócitos, e porcentagem de bastonetes foram significativamente maiores, enquanto que a contagem média de plaquetas foi significativamente menor.

Quando há leucocitose com porcentagem maior de bastonetes (desvio à esquerda) e evidências citológicas de neutrófilos tóxicos, esses achados indicam a ocorrência de inflamação ativa e prematura. Vasculite, sequestro de plaquetas no sistema linforreticular, ou a coagulação intravascular disseminada

(CID) contribuem para trombocitopenia. Perda de sangue, por exemplo, quando o trato gastrointestinal possui má perfusão e se apresenta ulcerado; hemólise; e/ou diminuição da produção de glóbulos vermelhos contribuem para a anemia. A anemia é mais comum em gatos sépticos, enquanto cães podem demonstrar hemoconcentração (BOLLER; OTTO, 2009a). Brady et al. (2000) constataram que a anemia foi um achado comum em gatos com sepse grave, e que essa deficiência é comumente associada com doenças inflamatórias de felinos.

A disfunção hemostática que ocorre na sepse será abordada mais adiante no presente trabalho, no tópico sobre síndrome de disfunção de múltiplos órgãos. Essa disfunção é caracterizada por um estado inicial de hipercoagulabilidade seguido de hipocoagulabilidade. As anormalidades clinicopatológicas de hemostasia em cães com sepse podem gerar: níveis reduzidos de proteína C e antitrombina; concentrações maiores de D-dímeros e produtos de degradação da fibrina; e ainda, tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial prolongados (DE LAFORCADE et al., 2003).

6.2. Bioquímica sérica

Mudanças no perfil bioquímico, muitas vezes são reflexo do processo da doença subjacente, como por exemplo, pielonefrite que gera azotemia, porém essas mudanças podem também ser devido a anormalidades não específicas induzidas pela sepse, como por exemplo, hiperbilirrubinemia devido a colestase. Em última instância, na sepse grave e choque séptico, o perfil bioquímico e outros exames clinicopatológicos irão revelar a disfunção de órgãos ou insuficiência (BOLLER; OTTO, 2009a).

Normalmente são relatadas anormalidades variáveis na concentração de glicose no sangue de cães sépticos, tipicamente nessa espécie há hiperglicemia seguida de hipoglicemia (BOLLER; OTTO, 2009a). Em gatos a concentração de glicose no sangue se mostrou variável, no momento do diagnóstico de peritonite séptica, no estudo de Parsons e colaboradores (2009) e essa variação esteve também presente nos estudos de King (1994) e Costello e colaboradores (2004), sendo a hiperglicemia o achado mais comum, talvez como resultado da resposta ao estresse.

Ainda em relação à bioquímica sérica de cães com sepse, De Laforcade e colaboradores (2003) observaram em seu estudo a ocorrência de hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia e concentrações altas de fosfatase alcalina. A hipoalbuminemia pode ser devido à diminuição da produção hepática, aumento da permeabilidade capilar, desnutrição, ou sequestro. A atividade da fosfatase alcalina elevada pode ser devido a mudanças colestáticas que ocorrem durante a sepse, e as alterações no soro das concentrações totais de bilirrubina podem refletir a disfunção hepática grave ou hemólise de acompanhamento.

No estudo de Brady et al. (2000) todos os gatos com sepse grave em que foram medidas as concentrações de albumina no soro apresentaram hipoalbuminemia. No mesmo estudo, outros achados comuns foram hiperbilirrubinemia, assim como nos cães, porém os gatos apresentaram baixos níveis de fosfatase alcalina, devido à esses não desenvolverem alterações bioquímicas, além de hiperbilirrubinemia, consistentes com colestase.

7. PROGRESSÃO DE SEPSE GRAVE PARA CHOQUE SÉPTICO

O choque séptico, por definição, implica em hipotensão arterial sistêmica e insuficiência circulatória apesar de ressuscitação de volume intravascular adequada. É o estágio final e mais extremo na continuação da sepse grave (BONE et al., 1992; BOLLER; OTTO, 2009b).

Na fase inicial do choque séptico, respostas neuro-humorais tentam contribuir para a compensação fisiológica. Ocorre liberação de catecolaminas mediada por barorreceptores, que por sua vez leva a produção de hormônios contra-reguladores como o glucagon, hormônio adrenocorticotrófico, e cortisol (BOLLER; OTTO, 2009b).

O início da progressão da sepse para o choque séptico ocorre quando o animal apresenta falha nas respostas compensatórias e apresenta hipotensão e hipoperfusão. A sepse resulta em má distribuição do fluxo sanguíneo. A distribuição do fluxo sanguíneo nessa fase é preferencialmente voltada para o coração e o cérebro, podendo levar a má perfusão sanguínea para os rins, trato gastrointestinal, fígado e pele. A disfunção endotelial, ativação de células

brancas do sangue e da coagulação podem adicionalmente levar à microtromboses e obstrução de capilares, interferindo assim com a perfusão dos tecidos e órgãos. O fornecimento de oxigênio é ainda mais comprometido por edema do tecido intersticial secundário ao aumento da permeabilidade capilar. Clinicamente, as membranas mucosas tornam-se pálidas, qualidade de pulso é pobre, e o paciente se encontra mentalmente deprimido. Nessa fase, podem iniciar as alterações clinicopatológicas sugestivas de disfunções orgânicas ou insuficiência (azotemia, oligúria, anúria, hiperbilirrubinemia, CID, aumento do lactato sérico) (BOLLER; OTTO, 2009b).

Assim que o paciente faz a transição para fase descompensada do choque séptico, esse pode desenvolver hipotensão refratária, falência de múltiplos órgãos, e morte. O cérebro e o coração perdem seu fluxo sanguíneo preferencial, e ocorre completa perda do controle vasomotor e grave comprometimento da contratilidade cardíaca. Hipoperfusão renal causa oligúria ou anúria, enquanto que síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) e edema pulmonar causam insuficiência respiratória. Clinicamente, o paciente torna-se hipotérmico, se apresentando em estupor ou coma, tem palidez das membranas mucosas com lento ou nenhum tempo de preenchimento capilar, e pulsos fracos (BOLLER; OTTO, 2009b).

8. SÍNDROME DE DISFUNÇÃO DE MÚLTIPLOS ÓRGÃOS

A detecção de uma disfunção progressiva, mas potencialmente reversível, de dois ou mais sistemas de órgãos constitui uma síndrome que deve ser denominada de síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (SDMO). O termo "disfunção" identifica este processo como fenômeno no qual a função do órgão é incapaz de manter a homeostase sem intervenção (BONE et al., 1992; HACKETT, 2011a).

Bone et al. (1992) subdividiram a SDMO em primária, que se refere à presença de disfunção orgânica como resultado de insulto inicial ou processo da doença, e SDMO secundária, que representa a presença de disfunção orgânica como resultado da inflamação sistêmica. Com isso, a SIRS com ou

sem componente infeccioso pode levar a SDMO. Essa síndrome representa a complicação mais grave de uma doença crítica, já que os pacientes afetados comumente morrem (JOHNSON et al., 2004).

As citocinas liberadas na SIRS ou sepse estão envolvidas com a SDMO. Quando essas atingem níveis sistêmicos, o que normalmente deveria contribuir para conter a infecção, nesse caso, pode culminar em disfunção cardiorrespiratória progressiva, hipotensão, aumento da permeabilidade vascular, a perfusão tecidual, disfunção orgânica e morte (HACKETT, 2011a).

Seguem abaixo algumas disfunções orgânicas que podem estar presentes no animal com SMDO proveniente de sepse, sepse grave ou choque séptico.

8.1. Disfunção respiratória

Os pulmões são um local comum de lesão na SDMO. A lesão pulmonar aguda (LPA) e a síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) são manifestações de lesões aos pulmões que ocorrem durante a sepse e SIRS (JOHNSON et al., 2004; BOLLER; OTTO, 2009b).

A fisiopatologia da LPA e SARA envolve danos aos alvéolos e endotélio pulmonar causando extravasamento de líquido proveniente de vasos sanguíneos, gerando edema pulmonar, o que então torna a troca gasosa, nesses casos, prejudicada. As lesões pulmonares na sepse ocorrem como resultado da ação de mediadores inflamatórios como moléculas oxigênio reativo e metabólitos ácido araquidônico e citocinas (JOHNSON et al., 2004).

8.2. Disfunção renal

A insuficiência renal aguda (IRA) é uma característica comum de SDMO em seres humanos. Porém na medicina veterinária existem poucos estudos clínicos que relacionem a IRA como componente de SDMO relacionado à uma doença crítica como sepse (JOHNSON et al., 2004).

A IRA pode ser resultado da diminuição da perfusão renal ou de agentes nefrotóxicos. Esses insultos isquêmicos e nefrotóxicos geralmente envolvem as partes metabolicamente mais ativas do néfron, como o túbulo

contorcido proximal e o ramo ascendente espesso de Henle. Esse dano tubular pode levar à IRA, que nem sempre é reversível. Os animais em um quadro de IRA geralmente exigem cuidados intensivos prolongados e caros para que recuperem a função renal adequada (GRAUER, 2005).

A detecção precoce de lesão renal aguda facilita a intervenção adequada, que pode deter ou pelo menos atenuar os danos às células tubulares e o desenvolvimento de IRA (GRAUER, 2005).

8.3. Disfunção neurológica

Os sinais clínicos em humanos com disfunção neurológica decorrem em alterações do estado mental, especialmente na sensibilização, consciência e cognição (LACOBONE et al., 2009).

O envolvimento do sistema nervoso central na sepse produz encefalopatia e neuropatia periférica, porém a patogênese vem sendo pobremente entendida. É provável que a disfunção neurológica derive da diminuição da perfusão cerebral decorrente de hipotensão, hipovolemia ou microtrombose. A encefalopatia metabólica, como por exemplo, a encefalopatia hepática, também poderia ser um fator contribuinte nessa disfunção (GRIFFITHS, 2009; JOHNSON et al., 2004).

8.4. Disfunção gastrointestinal e hepática

Sintomas de disfunção gastrointestinal são comumente observados em estados de choque e abrangem amplo espectro clínico que pode se manifestar com ligeiras alterações no apetite do animal, podendo progredir para ileus, vômitos, diarreia, ulceração gastrointestinal, perda de integridade da mucosa intestinal, melena, hematoquezia, translocação bacteriana intestinal, e morte. Em relação à disfunção hepática, podem ocorrer achados clínicos como coagulopatias, hipoalbuminemia, hipoglicemia, icterícia, depressão mental e encefalopatias (BOLLER; OTTO, 2009b; HACKETT, 2011b).

Desnutrição e perda de fluidos e eletrólitos devem ocorrer por meio da diarreia, por isso, sempre que possível, a alimentação enteral deve ser

instituída precocemente para ajudar a manter a integridade da barreira mucosa gastrointestinal (JOHNSON et al., 2004).

8.5. Disfunção hematológica

A ativação da coagulação é um componente normal da resposta inflamatória aguda. Produtos bacterianos como endotoxinas e componentes da superfície celular ou citocinas inflamatórias são responsáveis também por iniciar eventos de coagulação nos locais de inflamação. Tais moléculas participam desse processo convertendo a superfície antitrombótica do endotélio em superfície pró-trombótica; estimulando a produção de fator tecidual, que ativa ambos os sistemas extrínsecos e intrínsecos de coagulação; e estimulando a produção de fatores de ativação plaquetária. (MARSHALL, 2001; WEISSE; RASHID, 1998).

Na sepse o sistema fibrinolítico é ativado inicialmente, porém posteriormente é inibido. Esse fato resulta em desequilíbrio acentuado aumentando o processo de coagulação e diminuindo a fibrinólise, o que implica no estado pró-coagulante nos animais afetados (WEISSE; RASHID, 1998; DE LAFORCADE et al., 2003).

A diminuição da fibrinólise juntamente com agregados plaquetários, simples ou com leucócitos em sua composição, podem resultar na deposição de microtrombos que instalam na microvasculatura de múltiplos órgãos. Além disso, quando a geração de trombina e a ativação de plaquetas excedem a capacidade do corpo para inativar ou remover esses fatores, estabelece-se então a coagulação intravascular disseminada (CID). O estado de hipercoagulabilidade encontrado na sepse pode contribuir para a disfunção de múltiplos órgãos e morte (WEISSE; RASHID, 1998).

De Laforcade e colaboradores (2003) constataram que cães com sepse possuem quantidades reduzidas dos dois anticoagulantes endógenos mais importantes que regulam a ocorrência de trombose, a Antitrombina (AT) e a Proteína C (PC). Além disso, também apresentam concentrações maiores de produtos de degradação de fibrina (PDF), D-dímeros (DD), bem como o tempo

de protrombina (TP) e o tempo de tromboplastina parcial (TTP) elevados, e esse fato está associado à CID.

Alguns fatores podem interferir na coagulação, como por exemplo, a insuficiência hepática, na qual pode resultar em diminuição da produção de fatores pró-coagulantes, produção de fatores de coagulação defeituosos, ou ainda diminuição da depuração de fatores de coagulação que tenham sido ativados. Outro exemplo seria a obstrução biliar, que pode resultar na diminuição de absorção de vitamina K, levando à produção de fatores de coagulação não-funcionais (JOHNSON et al., 2004).

A anemia, leucopenia ou leucocitose não são considerados marcadores de disfunção orgânica, embora estas alterações possam complicar a doença crítica. O tratamento da disfunção hematológica visa a manutenção do hematócrito para garantir a oferta de oxigênio adequada, reposição de fatores de coagulação, e prevenção de trombose (JOHNSON et al., 2004).

8.6. Disfunção microcirculatória

O endotélio é um órgão altamente ativo que normalmente regula de forma dinâmica a formação de trombos e fibrinólise, por meio de múltiplas proteínas anticoagulantes e pró-coagulantes; a adesão ou migração de leucócitos e plaquetas; o tônus microvascular; e a permeabilidade e fluxo sanguíneo de microvasos. Em pacientes com sepse, a inflamação sistêmica prejudica a capacidade do endotélio vascular na execução dessas funções críticas, o que gera desequilíbrio da microcirculação (BOLLER; OTTO, 2009b; TRZECIAK et al., 2008).

A microcirculação é composta por arteríola, leito capilar e vênula pós-capilar. Trata-se de um sistema que ajuda a garantir que a distribuição de oxigênio para os tecidos, atenda à demanda de oxigênio celular em todo o organismo. Quando este sistema torna-se desequilibrado, pode ocorrer má distribuição do fluxo sanguíneo e hipóxia tecidual. Esse é o cenário onde ocorre a maioria dos eventos centrais da patogênese da sepse (TRZECIAK et al., 2008).

Na disfunção microcirculatória, há o aumento na produção de uma molécula, o lactato. Essa molécula é produto do metabolismo do piruvato em condições anaeróbicas, sua produção ocorre pois piruvato não consegue ser utilizado de forma efetiva no ciclo de krebs, aumentando assim os níveis de lactato. Dois tipos de hiperlactatemia podem ocorrer, a hiperlactatemia tipo A, que é a forma hipóxica, relacionada a ocorrência da entrega de oxigênio inadequada aos tecidos; e a hiperlactatemia tipo B, que é a forma não hipóxica, e está relacionada a problemas no metabolismo celular em condições aeróbicas como por exemplo, por insuficiência hepática ou disfunção mitocondrial. A sepse está associada com ocorrência de hiperlactatemia dos tipo A e tipo B. Por isso, sempre que possível o lactato sanguíneo deve ser monitorado no paciente crítico, falar-se-á mais sobre o lactato no tópico de diagnóstico e monitorização (BUTLER, 2011; KOVACIC, 2009).

Sugere-se vários mediadores inflamatórios que possam estar envolvidos na disfunção da microcirculação e que a vasoconstrição periférica desempenhe um papel central na hipóxia tecidual. Além dessa vasoconstrição periférica, vários outros mecanismos podem coexistir, assim ajudando a prejudicar ainda mais o fluxo sanguíneo na microcirculação. Fazem parte desses outros mecanismos, a formação de microtrombos, a adesão de leucócitos e eritrócitos às células endoteliais, e o edema intersticial, onde, esse último pode resultar na compressão de vasos de pequeno porte (DE BACKER et al., 2002).

8.7. Disfunção cardiovascular

O sistema cardiovascular pode ser afetado pelas citocinas circulantes associadas a sepse e produzir três alterações importantes: a vasculatura torna-se mais permeável, permitindo transudação do fluido através do endotélio para espaços extravasculares, gerando assim hipovolemia e edema tecidual; a vasculatura se torna incapaz de manter o tônus, causando má distribuição do fluxo sanguíneo; e a contratilidade do coração torna-se prejudicada devido a depressão miocárdica associada à sepse (BOLLER; OTTO, 2009b).

Durante as fases iniciais da SIRS e SDMO a perfusão cardíaca e extração de oxigênio podem permanecer relativamente normais ou até aumentadas, porém ao decorrer da doença vários eventos podem levar ao

colapso cardiovascular e insuficiência cardíaca manifesta (JOHNSON et al., 2004).

A disfunção miocárdica associada à inflamação sistêmica é uma importante alteração cardiovascular que ocorre na sepse. Tal alteração vem sendo amplamente descrita no campo da medicina humana, e no estudo de Parrillo e colaboradores (1990) a disfunção cardíaca foi reconhecida como manifestação grave em aproximadamente 40% dos pacientes humanos com sepse, com taxa de mortalidade entre 70% e 90%, em contraste com a taxa de 20% observada em pacientes sépticos sem envolvimento cardiovascular.

No âmbito da medicina veterinária existem porém poucos estudos sobre a disfunção cardiovascular na sepse, por isso a disfunção miocárdica será abordada a seguir baseada em estudos voltados para a medicina humana. Serão relatados em tópicos, a etiologia da disfunção miocárdica associada à sepse, as disfunções ventriculares esquerda e direita em humanos, e por fim, a ocorrência de casos em cães.

8.7.1. Etiologia da disfunção miocárdica associada à sepse

Ao longo das últimas décadas, as teorias sobre a origem da disfunção miocárdica associada à sepse (DMAS) foram focadas em duas áreas diferentes. Inicialmente, a teoria dominante para explicar a DMAS seria da ocorrência de redução global da perfusão miocárdica. Essa teoria se evidenciou primeiramente pela documentação da hipoperfusão miocárdica global em modelos caninos sépticos. Entretanto diversos trabalhos demonstraram que os pacientes sépticos apresentavam, na realidade, um hiperfluxo coronário, sem produção miocárdica de lactato, demonstrando assim boa perfusão e maior disponibilidade de oxigênio para o miocárdio de humanos com choque séptico. Essas características argumentaram fortemente contra a ocorrência de hipoperfusão miocárdica global como a causa da depressão miocárdica no choque séptico humano (KUMAR; HAERY; PARRILLO, 2000; PACHECO; SOUZA; PACHECO, 2010).

A segunda teoria sobre a origem da DMAS se originou no trabalho de Wiggers (1947) onde foi postulada a presença de um fator depressor do

miocárdio (Myocardial Depressor Factor- MDF) em animais com choque hemorrágico. Sua teoria foi vastamente estudada por diversos pesquisadores durante décadas seguintes, constituindo a teoria mais explorada para tentar explicar a origem da DMAS (KUMAR; HAERY; PARRILLO, 2000; PACHECO; SOUZA; PACHECO, 2010).

Estudos em conjunto indicam que a presença de uma substância circulante na corrente sanguínea, e não hipoperfusão miocárdica global, causa depressão do miocárdio associada ao choque séptico em humanos, porém a identificação desta substância específica tornou-se incógnita. Vários mediadores potenciais de depressão miocárdica presentes no soro de pacientes sépticos foram propostos e estudados. Contudo é improvável que, uma substância somente, seja capaz de, isoladamente, reproduzir as alterações cardíacas no choque séptico. Portanto, é provável que o fator depressor do miocárdio, que foi atribuído inicialmente a uma substância, seja constituído pela combinação de diversos fatores que interagem no contexto patológico, o qual propicia a DMAS (KUMAR; HAERY; PARRILLO, 2000; PACHECO; SOUZA; PACHECO, 2010).

Estudos moleculares têm constatado que diversos mediadores pró-inflamatórios e imunológicos contribuem para o surgimento das alterações no estado cardiodinâmico durante a DMAS. Estas substâncias são sintetizadas por diferentes tipos de células, como as do sistema imune e até cardiomiócitos. Dentre as possíveis substâncias que contribuem para a DMAS estão: os fatores do complemento, como o C5a; citocinas, como o fator de inibição de macrófago (Macrophage Migration Inhibitory Factor- MIF), a proteína High-Mobility Group Box 1 (HMGB1), o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), as interleucinas -1,-2,-4,-6,-8 e -10, o Interferon- γ (IFN- γ), e o fator transformador de crescimento- β (Transforming Growth Factor- TGF- β); quimiocinas; hormônios; óxido nítrico; endotelina; entre outros (PACHECO; SOUZA; PACHECO, 2010).

8.7.2. Disfunção ventricular esquerda associada à sepse/choque séptico em humanos

Um estudo de grande importância para a compreensão da disfunção ventricular esquerda na sepse foi conduzido por Parker e colaboradores (1984), no qual 20 pacientes em choque séptico foram avaliados por meio de cineangiografia por radionuclídeo portátil e termodiluição, com o objetivo de caracterizar o papel da função cardíaca no choque séptico. Nesse trabalho, 13 pacientes sobreviveram e sete vieram a óbito. Todos os pacientes demonstraram o típico padrão hiperdinâmico (alto débito cardíaco com baixa resistência vascular periférica), e embora todo o grupo apresentasse índice cardíaco normal ou elevado, 10 pacientes apresentaram de moderada à grave depressão da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) com valores abaixo de 0,40. Os valores normais, para humanos, de FEVE estão entre 0,45 a 0,55 (SOUZA; FERNANDES JR, 2010).

Paradoxalmente, dez, de 13 sobreviventes, e nenhum dos 7 pacientes que vieram à óbito, apresentaram FEVE inicial inferior a 0,40. Apenas um dos sete não sobreviventes apresentou FEVE inicial menor que 0,45. Ainda no mesmo estudo, a FEVE média inicial para os sobreviventes foi de $0,32 \pm 0,04$, e os volumes ventriculares médios no final da sístole e da diástole estavam substancialmente aumentados com volume sistólico normal. Acompanhamentos em série dos sobreviventes mostraram retorno gradual aos valores normais da FEVE e volume ventricular, dentro do período de 7 a 10 dias após o início do choque. Os não sobreviventes nesse estudo apresentaram inicialmente FEVE e volume ventricular normais, que não se alteraram durante os estudos em série. (PARKER et. al., 1984)

Com isso, Parker e colaboradores (1984) puderam sugerir que sobreviventes de choque séptico tendem a apresentar dilatação aguda do ventrículo esquerdo (com o aumento do diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo) e menor FEVE quando comparados com os não sobreviventes, os quais tipicamente mantêm os volumes cardíacos normais, assim como a FEVE. Eles comprovaram ainda que as alterações apresentadas nos volumes cavitários e na função do ventrículo esquerdo secundárias ao choque séptico

ocorriam apenas durante os quatro primeiros dias da enfermidade, apresentando gradual resolução entre os sete a dez dias seguintes nos sobreviventes, ou seja, mostrou-se que a DMAS é um evento reversível.

Além da disfunção sistólica esquerda, pacientes humanos com sepse também podem apresentar uma disfunção diastólica neste ventrículo. No estudo de Jafri e colaboradores (1990) foram avaliados pacientes com choque séptico e sepse, por meio de registro espectral do doppler pulsátil transmitral. Esse estudo indicou que pacientes com choque séptico e sepse possuem função diastólica comprometida, sendo caracterizada pelo padrão de enchimento diastólico anormal, caracterizado por aumento no período de enchimento atrial indexado ao intervalo R-R, aumento na fração de enchimento atrial, e diminuição na relação velocidade de pico do enchimento rápido/ velocidade de pico de enchimento atrial.

No mesmo estudo de Jafri e colaboradores (1990) foi confirmada a presença de disfunção sistólica ventricular esquerda, caracterizada pela fração de encurtamento diminuída tanto em pacientes com sepse e choque séptico quando comparados ao grupo controle, porém não foi observada dilatação do ventrículo esquerdo como descrito por Parker e colaboradores (1984).

8.7.3. Disfunção ventricular direita associada à sepse/choque séptico em humanos

Pouco se sabe sobre a relação do ventrículo direito durante condições como a sepse e choque séptico (PARKER et al. 1990; SOUZA; CARVALHO 2010). Enquanto a baixa resistência vascular sistêmica, característica do choque séptico, leva à diminuição da pós-carga ventricular esquerda, o aumento da resistência vascular pulmonar secundária à injúria pulmonar aguda resulta em aumento da pós-carga ventricular direita (SIBBALD et al., 1978).

As diferentes condições fisiológicas entre os ventrículos direito e esquerdo significam que não se pode esperar que ventrículo direito se comporte como o ventrículo contralateral em pacientes sépticos. Vários estudos têm, portanto, examinado especificamente a função do ventrículo direito na sepse. Entretanto, alguns destes estudos demonstraram que o

aumento da pós-carga ventricular direita não seria a causa principal da depressão do VD no choque séptico (OLIVO; CONSALES; MICHELIGNOLI, 2006; SOUZA, CARVALHO, 2010.)

Trabalhos como o de Parker e colaboradores (1990) demonstraram alterações no ventrículo direito de humanos com choque séptico. Nesse trabalho, foram realizados estudos angiográficos em 39 pacientes humanos com choque séptico, onde 22 sobreviveram e 17 vieram a óbito. Os 22 sobreviventes apresentaram depressão de ambas as frações de ejeção ventricular direita (FEVD) e esquerda e dilatação simultânea de ambos os ventrículos. Estas anormalidades foram graves no início de choque, mas voltaram ao normal (para ambos os ventrículos), quando os pacientes se recuperaram, em 7 a 14 dias, após o início do estudo. Os não sobreviventes, no entanto, apresentaram uma FEVD pouco alterada e dilatação moderada nesse ventrículo, sem regressão durante o curso da doença, mantendo-se assim até o óbito. Desta forma, sugeriu-se que no choque séptico os sobreviventes apresentam dilatação aguda do ventrículo direito associada a depressão da FEVD, similar ao que ocorre com o ventrículo esquerdo. Parker e colaboradores (1990) também demonstraram que a disfunção do ventrículo direito ocorreu independentemente da resistência vascular e pressão arterial pulmonar, sugerindo assim, que a pós-carga ventricular direita aumentada poderia não ser a causa dominante de depressão ventricular direita, em choque séptico.

8.7.4. Disfunção miocárdica em cães

Natanson e colaboradores (1986) utilizaram em seu estudo cães da raça Beagle como modelo de choque séptico, com o propósito de simular de forma mais semelhante a disfunção cardiovascular vista no choque séptico em humanos. Nesse estudo, os cães tiveram a sepse induzida por meio de implantação de coágulo infectado com bactérias *Escherichia coli* em seu peritônio, sendo documentada diminuição grave, porém reversível, na função ventricular esquerda, associada a dilatação desse ventrículo. O choque séptico produziu ainda alteração significativa e reversível na função ventricular

diastólica, caracterizada por aumento significativo na relação volume/pressão (ou complacência) diastólica.

Embora os modelos caninos como no estudo de Natanson e colaboradores (1986) tenham fornecido, por décadas, informações valiosas sobre os mecanismos da disfunção cardiovascular na sepse e SIRS, há pouca informação sobre sua prevalência ou prognóstico para a doença, quando essa ocorre de forma natural. Limitações na avaliação e investigação do comportamento do miocárdio em cães com doença grave incluem o uso pouco frequente de cateter de Swan-Ganz para a realização de monitoramentos de débito cardíaco ou pressão capilar pulmonar, e ainda dificuldade de avaliar a função cardíaca independente da pré e pós-carga (BULMER, 2011).

Nelson e colaboradores (2006), em seu estudo retrospectivo, revisaram informações de 16 cães com disfunção ventricular esquerda associada a doenças sistêmicas graves, definidas como transtornos metabólicos significativos em que cuidados intensivos tornam-se necessários para manter a vida ou aumentar a estabilidade metabólica. Os diagnósticos mais comuns nesse grupo de animais foram sepse (n=5) e câncer (n=5). Apesar da disfunção ventricular esquerda, nenhum cão apresentou insuficiência cardíaca congestiva e os achados de necropsia de 12 cães que vieram a óbito, em um período de 15 dias após a admissão no hospital, não revelaram evidências grosseiras ou histológicas de doença cardíaca.

Nesse estudo de Nelson e colaboradores (2006) foram utilizados ecocardiogramas de rotina em modo M e doppler nos casos selecionados e a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo foi definida como fração de encurtamento menor que 26% e/ou fração de ejeção inferior a 46%. Cães que apresentaram a relação do período de pré ejeção/tempo de ejeção maior que 0,4 também foram considerados com disfunção sistólica. Os tratamentos utilizados para os cães variaram consideravelmente, por isso a comparação entre sobreviventes e não sobreviventes não foi realizada. Os 4 cães que receberam alta foram acompanhados por 20 dias, 3,5 meses, 4 meses e 2 anos, no entanto o dados ecocardiográficos após a recuperação só foram disponíveis para apenas um cão da raça boxer que possuía poliartrite

imunomediada, anemia, e hiperglobulinemia e que ainda estava vivo dois anos após a hospitalização. A fração de encurtamento do ventrículo esquerdo havia aumentado de 21% no tempo de hospitalização para 34% dois anos mais tarde, o que sugere que a depressão miocárdica seja reversível. O autor desse trabalho sugere ainda que a identificação de disfunção ventricular esquerda em cães com doenças críticas pode significar um indicador de pobre prognóstico, visto que nesse estudo a mortalidade foi de 75%.

Outro trabalho, de Dickinson e colaboradores (2007) relatou a depressão miocárdica reversível em um cão da raça Rhodesian Ridgeback de cinco meses de idade com sepse. No momento em que foi hospitalizado, após a restauração da volemia, foi realizado o ecocardiograma, no qual, as alterações encontradas foram: ventrículo esquerdo dilatado, hipocinético e diminuição da fração de encurtamento (27%); índice de volume sistólico final aumentado em 41 mL/m^2 ; ventrículo direito também dilatado, e aumento de separação septal do ponto E.

O exame ecocardiográfico realizado 3 meses após o episódio de sepse identificou resolução de todas as evidências da disfunção do miocárdio observadas anteriormente, com diminuição do índice do volume sistólico final para $16,5 \text{ mL/m}^2$. Os valores normais de índice do volume sistólico final em cães têm sido relatados como 30 mL/m^2 ou menos (DICKINSON et al.,2007).

Portanto observa-se que há pouca informação sobre as alterações miocárdicas na sepse em cães, quando essa ocorre de forma natural. No entanto, quando os relatos de disfunção miocárdica supracitados são avaliados em conjunto, pode-se entender que a disfunção miocárdica associada a sepse ocorre em cães (BULMER, 2011).

9. DIAGNÓSTICO E MONITORIZAÇÃO

O diagnóstico de sepse é realizado quando o paciente apresenta os critérios de SIRS (mais de um dos seguintes achados clínicos: hipertermia ou hipotermia; taquicardia ou bradicardia; taquipnéia; leucocitose ou leucopenia;

contagem de leucócitos normal com presença de mais de 5% de formas imaturas); e ainda infecção documentada (por cultura, citologia, histopatologia, ou teste de antígenos) ou quando existe fortemente uma suspeita. (OTTO, 2007);

Sempre quando houver suspeita de sepse ou choque séptico, é exigido que seja coletado imediatamente material para diagnóstico, e sejam realizados procedimentos terapêuticos e de monitorização. Distinguir Sepse de SIRS requer uma exclusão cuidadosa. Deve-se realizar todo esforço para identificar e tratar as fontes potenciais de infecção. Áreas de interesse incluem o trato urinário, trato reprodutivo, cavidade abdominal, trato respiratório, gengiva, e válvulas cardíacas. Investigar as possíveis fontes de infecção requer o histórico médico completo do animal sobre sinais gastrointestinais, estado reprodutivo, ocorrência recente de estro, micção anormal, infecções recorrentes, viagens, ou ida ao dentista recente. (HACKETT, 2011a).

O monitoramento contínuo do paciente crítico é a base da medicina de cuidados intensivos e é necessário para detectar distúrbios de função orgânica precocemente. Deve-se avaliar múltiplos sistemas orgânicos por meio de testes diagnósticos como: hemograma completo; gasometria arterial; perfil bioquímico sérico; testes de coagulação; urinálise; e ainda testes específicos para riquetsias, fungos e imunológicos, caso seja indicado. Caso necessário, podem ser realizados outros exames como radiografia, ultrassonografia, broncoscopia e lavado transtraqueal. (HACKETT, 2011a).

A perfusão tecidual nesses pacientes deve ser avaliada, podendo ser realizada de forma subjetiva, pelo exame das membranas mucosas, onde a coloração das mucosas e tempo de preenchimento capilar fornecem informações sobre a adequação do débito cardíaco e do estado de resistência vascular periférica (HACKETT, 2011a).

A avaliação mais objetiva da perfusão inclui o uso de parâmetros macrovasculares e microvasculares. Tais parâmetros quando usados em conjunto permitem a avaliação mais completa do estado do paciente crítico. Os parâmetros macrovasculares são medidas sistêmicas do status

cardiopulmonar, como pressão arterial (PA), pressão venosa central (PVC), e produção de urina (BUTLER, 2011). Seus valores de normalidade encontram-se descritos a seguir:

Pressão arterial (PA): os valores normais para a PA variam por espécie e raça. Em cães, a pressão arterial sistólica varia entre 90 a 140 mmHg, e a pressão diastólica entre 50 a 90 mmHg. Em gatos a pressão sistólica varia entre 80 a 140 mmHg e a pressão diastólica entre 55 a 75 mmHg. A pressão arterial média (PAM) normal nas duas espécies varia de 60 a 100 mmHg e a hipotensão é definida como uma PAM de menor que 60 mmHg. Quando há hipotensão, o fluxo de sangue para os rins e sistema nervoso central torna-se prejudicado (SIMMONS; WOHL, 2009a).

Pressão venosa central (PVC): para a PVC, o intervalo de referência normal para cães é de 3,1 a 4,1 cmH₂O. Embora em pacientes críticos muitos veterinários busquem atingir uma PVC de 7 a 10 cmH₂O. Na medicina humana, as diretrizes do tratamento precoce guiado por metas (que será comentado mais adiante) para pacientes com choque séptico recomendam uma PVC-alvo de 8 a 12mm Hg (BUTLER, 2011; HASKINS et al., 2005; RIVERS et al., 2001).

Produção de urina: a produção normal de urina é de para cães a gatos é de 1 a 2 ml/kg/hr (RIESER, 2006).

Os parâmetros microvasculares estão relacionados com a oxigenação dos tecidos e incluem concentração de lactato sanguíneo, saturação venosa central de oxigênio (SvcO₂), e excesso de base (BE) (BUTLER, 2011). Os seus valores de normalidade também encontram-se descritos abaixo:

Lactato sanguíneo: para cães em estado de repouso, a concentração de lactato plasmático normal é de cerca de 2 mmol/L, e para gatos cerca de 1,5 mmol/L (KOVACIC, 2009). No entanto, verificou-se em um estudo sobre parâmetros prognósticos de sobrevivência no paciente crítico, os “pontos de corte” de 3,2 mmol/L (cães) e 2,5 mmol/L (gatos) (RABELO, 2008) .

Saturação venosa central de oxigênio (SvcO₂): Em pacientes normais, a SvcO₂ é tipicamente 65% a 75%. Em resposta à disoxia dos tecidos, taxa de extração do oxigênio aumenta e a SvcO₂ diminui (BUTLER, 2011).

Excesso de base (BE): Os valores normais para BE são de -4 a 0 mEq/L para cães e gatos (SORRELL-RASCHI, 2009).

10. TRATAMENTO SEPSE, SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO

O tratamento do paciente com sepse continua sendo limitado aos cuidados de suporte (OTTO, 2007). No presente estudo, são abordados de forma sucinta, o tratamento precoce guiado por metas (Early Goal-Directed Therapy – EGDT) e a terapêutica com antibióticos.

10.1 Tratamento precoce guiado por metas (Early Goal-Directed Therapy – EGDT)

Rivers e colaboradores (2001) introduziram uma nova forma de monitoramento para orientar a terapia em humanos com sepse grave e choque séptico em unidade de terapia intensiva. O tratamento precoce guiado por metas (Early Goal-Directed Therapy – EGDT) instituído por esses autores demonstrou uma taxa de mortalidade, de pacientes internados, menor no grupo de pacientes que receberam o EGDT (taxa de mortalidade: 30,5%) em relação ao grupo de pacientes com a terapia padrão realizada (taxa de mortalidade: 46,5%). Com isso, concluiu-se que o EGDT influenciou de forma benéfica na evolução dos pacientes que o receberam.

Os componentes do EGDT envolvem a alteração e otimização dos componentes da oferta de oxigênio (ajustes de pré-carga cardíaca, pós-carga e contratilidade e conteúdo arterial de oxigênio) e a redução da demanda de oxigênio tecidual (por meio de sedação e ventilação mecânica). O objetivo do EGDT é então de combinar a entrega de oxigênio com a demanda de oxigênio dos tecidos para evitar o desenvolvimento de dependência patológica de fornecimento e manter a homeostase. Sem o fornecimento e uso adequados de oxigênio, a hipóxia tecidual leva à morte celular, disfunção de órgãos, falência

de órgãos, e em última instância a morte do paciente (BUTLER, 2011; RIVERS et al., 2001).

O EGDT foi criado para pacientes humanos, no entanto, esse também pode ser realizado em pequenos animais, como foi sugerido por Butler (2011). O EGDT deve ser realizado passo a passo, e logo abaixo esses passos seguem enumerados:

10.1.2. Passo 1: identificação do paciente com sepse grave ou choque séptico.

Como descrito acima no item de diagnóstico, o diagnóstico é realizado quando o paciente apresenta os critérios de SIRS e ainda a infecção documentada, ou quando existe fortemente uma suspeita (OTTO, 2007).

10.1.3. Passo 2: identificação de um paciente de alto risco.

O paciente é considerado de alto risco quando esse possui a pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg após realização de prova de carga com 20-mL/kg a 40-mL/kg ou que apresente o lactato sérico maior que 4 mmol/L. Se o paciente preenche critérios para uma possível sepse e é considerado de alto risco, a cateterização jugular e arterial para monitorização deveriam ser realizadas (BUTLER, 2011).

10.1.4. Passo 3: atingir PVC com valor entre 8 a 12cm H₂O.

O objetivo desta etapa é aumentar o volume intravascular. Isso pode ser feito pela administração de cristalóides isotônicos em taxas de 10 a 22 mL/kg IV em 15 a 30 minutos até que se obtenha o volume total de 80 a 90 mL/kg em cães e de 40 a 60 mL/kg em gatos. Preparações coloidais em taxas de 5 mL/kg, durante 5 a 10 minutos, podem ser usadas também, até atingirem um volume total de 20 mL/kg. Em relação à eficiência de cristalóides ou colóides, considerando-se vários estudos clínicos, e considerando especialmente as diferenças entre pacientes, pode ser esperado que provavelmente os efeitos desses fluidos sejam equivalentes quando qualquer um desses é utilizado de forma adequada e ajustada aos mesmos objetivos (ALDRICH, 2009; BUTLER, 2011).

10.1.5. Passo 4: atingir PAM com valor maior que 65mm Hg e menor que 90 mm Hg.

A PA deve ser monitorizada durante a ressuscitação de fluidos. Muitas vezes, a hipotensão é revertida com a administração de fluido somente. O monitoramento da PA deve idealmente ser realizado com cateter arterial e medição de pressão direta, especialmente se vasopressores ou vasodilatadores são indicados após a ressuscitação de volume. Se a administração de fluidos por si só não conseguir aumentar a PA, há indicação para uso de agentes vasopressores com o objetivo de auxiliar o fluxo para os tecidos (BUTLER, 2011).

A vasodilatação inapropriada é comum em pacientes com sepse ou SIRS, podendo ser devido à falta de resposta vascular às catecolaminas, a depleção dos estoques de vasopressina, ou o desenvolvimento de insuficiência adrenal relativa. Vasopressores comumente utilizados incluem a dopamina, norepinefrina, vasopressina e epinefrina, todos devem ser administrados em infusão contínua através da bomba de seringa (BUTLER, 2011). No estudo de Rivers e colaboradores (2001) a escolha do vasopressor a ser utilizado ficaria a critério do médico, no entanto para Dellinger e colaboradores (2008) o recomendado seria utilizar a dopamina ou norepinefrina como vasopressores de primeira escolha. Abaixo os principais vasopressores utilizados são comentados:

- Dopamina é o precursor da norepinefrina, no entanto, possui efeitos adrenérgicos relacionados à dosagem utilizada. A dosagem baixa (1 a 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) causa alterações no fluxo sanguíneo renal e gastrointestinal, ocasionando vasodilatação esplâncnica, natriurese e diurese. A dosagem média (5 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) estimula receptores β -adrenérgicos e em menor grau os receptores α -adrenérgicos, causando aumento na contratilidade e frequência cardíaca com elevação branda na resistência vascular sistêmica. Altas dosagens de dopamina (10 a 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) primeiramente ativam os receptores α -adrenérgicos criando o efeito vasopressor (SIMMONS; WOHL, 2009b).

- Norepinefrina possui efeitos α -adrenérgicos significativos com menor ativação β -adrenérgica. Seu efeito global é caracterizado pelo aumento na resistência vascular sistêmica com pequeno aumento da frequência cardíaca. Pesquisas recentes indicam que a norepinefrina aumenta o fluxo sanguíneo para o coração e os rins sem gerar isquemia significativa para outros tecidos. A dose utilizada é de 0,05 a 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (SIMMONS; WOHL, 2009b).
- Vasopressina, também conhecida como hormônio antidiurético, é um hormônio sintetizado no hipotálamo e armazenado ou liberado pela hipófise posterior. Em condições de choque circulatório, a vasopressina é utilizada como potente vasoconstritor não adrenérgico (pela estimulação de receptores $V_1\text{R}$). A dose utilizada é de 0,5 a 2,0 $\text{um}/\text{kg}/\text{min}$ (SILVERSTEIN, 2009).
- Epinefrina possui efeitos comparáveis beta e alfa-adrenérgicos. O efeito global é o aumento na frequência cardíaca, contratilidade e na resistência vascular sistêmica. Efeitos negativos estão associados com vasoconstrição grave e aumento significativo no consumo de oxigênio, que acompanha o aumento da oferta de oxigênio. Este efeito pode causar aumento na sensibilidade à hipóxia em certos tecidos, como músculo cardíaco, o TGI, rins e fígado. A dose utilizada é de 0,005 a 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (SIMMONS; WOHL, 2009b).

Os vasopressores podem manter a pressão arterial, mas também podem resultar em vasoconstrição excessiva, particularmente para a circulação esplâncnica, causando isquemia e disfunção do trato gastrointestinal. No cão, particularmente a vasoconstrição esplâncnica pode agravar o estado séptico por promover a perda da função da barreira intestinal e translocação bacteriana. Realisticamente, o uso de vasopressores é associado ao prognóstico pobre para pacientes com doença crítica. Isto não implica uma relação de causa e efeito, mas implica que os cães com doença grave o suficiente para exigir vasopressores são mais propensos a morrer (BOLLER; OTTO, 2009b; BUTLER, 2011).

10.1.6. Passo 5: buscar a SvcO₂ maior que 70%.

Uma vez que as metas nas Etapas 3 e 4 foram atingidas, deve ser obtida análise hemogasométrica de sangue venoso do acesso central jugular . Se SvcO₂ não estiver na faixa-alvo, apesar melhorias na PA e PVC, em seguida, o hematócrito deverá ser avaliado. Se esse estiver baixo, deve ser realizada transfusão sanguínea até que fique superior a 30%. Se após a transfusão, a SvcO₂ continuar baixa, é recomendado o uso de inotrópicos como dobutamina para aumentar o débito cardíaco. A dose deve ser ajustada para quantidades maiores, até que a SvcO₂ alvo seja atingida (BUTLER, 2011).

Em pacientes com depressão miocárdica, a depressão pode progredir, em última instância, ao débito cardíaco inadequado e ao estado semelhante ao choque cardiogênico. Em pequenos animais com débito cardíaco baixo devido à depressão miocárdica persistente, o indicado seria a administração de agentes inotrópicos como a dobutamina supracitada. A dosagem de dobutamina é de 2 a 20 µg/kg/min para cães e de 1 a 5 µg/kg/min para gatos. (BOLLER; OTTO, 2009b; PARKER et al., 1990; SIMMONS; WOHL, 2009b).

10.1.7. Passo 6: ventilação mecânica e sedação.

Se as metas dos passos de três a cinco não poderem ser alcançadas, apesar da otimização do paciente, em seguida, são indicados a sedação e ventilação mecânica. O objetivo desta etapa é diminuir a demanda de oxigênio do paciente (BUTLER, 2011).

10.2. Antibioticoterapia

Antes do início da administração de antibióticos necessita-se que sejam obtidas amostras de sangue para cultura, porém a antibioticoterapia não deve ser atrasada. Devem ser coletadas duas ou mais culturas sanguíneas em acesso vascular periférico distinto, e culturas de outros locais podem ser coletadas conforme indicação clínica (DELLINGER et al., 2008).

A terapia antimicrobiana continua a ser a pedra fundamental do tratamento em pacientes com sepse. Antibioticoterapia endovenosa empírica deve ser iniciada na primeira hora de reconhecimento da sepse grave. A seleção da terapia antimicrobiana para pacientes com sepse, sepse grave e choque séptico depende de uma série de fatores, incluindo a fonte ou foco de infecção, se a infecção é hospitalar ou não, conhecimento de padrões locais de resistência antimicrobiana, presença de cateteres intravenosos, e estado imunológico do paciente (RAGHAVAN; MARIK ,2006).

A terapia anti-infecciosa inicial empírica deve incluir uma ou mais drogas que tenham atividade contra os patógenos prováveis, de origem bacteriana ou fúngica, e que penetrem na suposta fonte de sepse. A combinação de antibióticos de amplo espectro, por via intravascular é fortemente recomendada. Os antibióticos devem ser bactericidas, não bacteriostáticos. Na medicina veterinária combinações são populares, como enrofloxacin com ampicilina somente ou ampicilina com sulbactam, ou o uso de cefalosporinas de primeira, segunda, ou terceira gerações. O espectro anaeróbio pode ser estendido com a adição de clindamicina ou metronidazol, se o clínico desejar. A terapia com aminoglicosídeos deve ser evitada até que o paciente esteja totalmente hidratado e da função renal tenha sido avaliada (BUTLER, 2011; RAGHAVAN; MARIK ,2006).

Uma vez que os resultados da cultura estejam disponíveis, a terapia com antibióticos deve ser alterada com o objetivo de usar o antibiótico específico mais eficaz contra os microorganismos patogênicos. Quando forem obtidos resultados negativos da cultura de amostras de pacientes com sepse, é indicada a continuação da antibioticoterapia empírica inicial. Antibióticos adicionais ou a troca de antibióticos podem ser necessários em pacientes com sepse onde a cultura de amostras foi negativa e que não respondem a primeira combinação empírica de antibióticos (RAGHAVAN; MARIK ,2006).

11. CONCLUSÃO

A sepse é uma síndrome que resulta em altas taxas de mortalidade tanto na medicina humana, quanto na medicina veterinária. Por isso, é de total

importância que o diagnóstico e tratamento sejam realizados de forma precoce, com o objetivo de controlar a inflamação e infecção e suas possíveis consequências, como a progressão para sepse grave e choque séptico.

A disfunção orgânica é um evento que pode ocorrer devido à sepse, e tal fato requer atenção cuidadosa do clínico na avaliação do funcionamento dos órgãos do paciente séptico. Dentro dessas disfunções a disfunção cardiovascular foi a disfunção orgânica mais abordada nesse trabalho, devido a sua grande importância e alta taxa de mortalidade em pacientes humanos (entre 70% e 90% quando acometidos) e relatos de sua existência em cães com sepse de ocorrência natural. Existem muitos estudos sobre a disfunção miocárdica em humanos, porém nos pacientes veterinários ainda faltam muitas informações, visto que são escassos os estudos nesses pacientes.

O tratamento da sepse continua sendo de suporte. A antibioticoterapia é imprescindível, e a sua realização inicial de forma empírica deve ser modificada para o uso de antibióticos específicos, assim que os resultados de cultura e antibiograma estiverem prontos. O suporte circulatório também deve ser realizado caso exista necessidade. Por fim, a monitorização de forma intensiva do paciente deve ser realizada. Todos esses fatores contribuem na obtenção de melhores resultados dessa síndrome tão importante na rotina médica veterinária.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

ALDRICH, J. Shock Fluids And Fluid Challenge. In: SILVERSTEIN, D.C.; HOPPER, K. . **Small Animal Critical Care Medicine**. St. Louis: Elsevier, 2009. Cap. 65, p. 276-280.

ANGUS, D. C. et al. Epidemiology of severe sepsis in the united States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. **Critical Care Medicine**. v. 29, n. 7, p. 1303-1310. 2001.

BENTLEY, A. M.; OTTO, C. M.; SHOFER, F.S. Comparison of dogs with septic peritonitis: 1988–1993 versus 1999–2003. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**. v. 17, n. 4, p. 391–398. dez. 2007.

BOLLER, E. M.; OTTO, C. M. SEPSIS. In: SILVERSTEIN, D.C.; HOPPER, K. . **Small Animal Critical Care Medicine**. St. Louis: Elsevier, 2009a. Cap. 106, p. 454-458.

BOLLER, E. M.; OTTO, C. M. Septic shock. In: SILVERSTEIN, D.C.; HOPPER, K. . **Small Animal Critical Care Medicine**. St. Louis: Elsevier, 2009b. Cap. 107, p. 459-463.

BONE, R. C. et al. ACCP/SCCM Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. **Chest**. v. 101, n. 6, p. 1644–1655. jun. 1992.

BONE, R. C. The pathogenesis of sepsis. **Annals of Internal Medicine**. v. 115, n. 6, p. 457-469. set. 1991.

BRADY, C. A. et al. Severe sepsis in cats: 29 cases (1986–1998). **Journal Of The American Veterinary Medical Association**. v. 217 n. 4, p. 531-535. 15 ago. 2000.

BULMER, B. J. Cardiovascular Dysfunction in Sepsis and Critical Illness. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v. 41, n. 4, p. 717-726. jul. 2011.

BUTLER, A. L. Goal-Directed Therapy in Small Animal Critical Illness. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v. 41, n. 4, p. 817-838. jul. 2011.

CINEL, I.; OPAL, S. M. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. **Critical Care Medicine**. v. 37, n. 1, p. 291-304. jan. 2009

COSTELLO, M.F. et al. Underlying cause, pathophysiologic abnormalities, and response to treatment in cats with septic peritonitis: 51 cases (1990-2001). **Journal Of The American Veterinary Medical Association**. v. 225, n. 6, p. 897-902. 15 set. 2004.

DE BACKER, D. et al. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v. 166, p. 98–104. jul. 2002.

DE LAFORCADE, A. M. et al. Hemostatic changes in dogs with naturally occurring sepsis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 17, n. 5, p. 674-679. set. 2003.

DELLINGER, R. P. et al. Surviving Sepsis 41. Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. **Intensive Care Medicine**. v. 34, n. 1, p. 17-60. 2008.

DICKINSON, A. E.; ROZANSKI, E. A.; RUSH, J. E. Reversible myocardial depression associated with sepsis in a dog. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 21, n. 5, p. 1117–1120. set. 2007.

DOBROVOLSKAIA, M. A.; VOGEL, S. N. Toll receptors, CD14, and macrophage activation and deactivation by LPS. **Microbes and Infection**. v. 4, n. 9, p. 903-914. jul. 2002.

GEROULANOS, S.; DOUKA, E. T. Historical perspective of the word “sepsis.” **Intensive Care Medicine**. v. 32, n. 12, p. 2077. 2006.

GRAUER, G. F. Early detection of renal damage and disease in dogs and cats. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v. 35, n. 3, p. 581-596. mai. 2005.

GRIFFITHS, D.; ANDERSON, I. D. Sepsis, SIRS and MODS. **Surgery**. v. 27, n. 10, p. 446-449. out. 2009.

HACKETT, T. B. Gastrointestinal Complications of Critical Illness in Small Animals. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v. 41, n. 4, p. 759-766. jul. 2011b.

HACKETT, T. B. Introduction to Multiple Organ Dysfunction and Failure. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v. 41, n. 4, p. 703-707. jul. 2011a.

HASKINS, S. et al. Reference cardiopulmonary values in normal dogs. **Comparative Medicine**. v. 55, n. 2, p. 156-161. abr. 2005.

HAUPTMAN, J. G.; WALSHAW, R.; OLIVIER, N. B. Evaluation of the sensitivity and specificity of diagnostic criteria for sepsis in dogs. **Veterinary Surgery**. v. 26, n.5, p. 396-397. set. 1997.

HOTCHKISS, R. S.; KARL, I. E. The pathophysiology and treatment of sepsis. **The New England Journal Of Medicine**. v.348, p. 138-150. jan. 2003.

- JAFRI, S. M. Left ventricular diastolic function in sepsis. **Critical Care Medicine**. v. 18, n. 7, p. 709–714. jul. 1990.
- JOHNSON, V. et al. Multiple organ dysfunction in humans and dogs. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**. v. 14, n. 3, p. 158-166. set. 2004.
- KING, L. G. Postoperative complications and prognostic indicators in dogs and cats with septic peritonitis: 23 cases (1989-1992). **Journal Of The American Veterinary Medical Association**. v. 204, n. 3, p. 407-414. 01 fev. 1994.
- KOVACIC, J. P. LACTIC ACIDOSIS. In: SILVERSTEIN, D.C.; HOPPER, K. . **Small Animal Critical Care Medicine**. St. Louis: Elsevier, 2009. Cap. 60, p. 254-257.
- KUMAR, A.; HAERY, C.; PARRILLO, J. E. Myocardial dysfunction in septic shock. **Critical Care Clinics**. v. 16, n. 2, p. 251–287. abr. 2000.
- LACOBONE, E. et al. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. **Critical Care Medicine**. v. 37, n. 10, p.331-336. out. 2009.
- LEVY, M. M. et al. 2001 SCCM/ESCIM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. **Intensive Care Medicine**. v. 29, n. 4, p. 530-538. 2003.
- MARTIN, G. S. et al. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. **The New England Journal Of Medicine**. v.348, p. 1546-1554. abr. 2003.
- NATANSON, C. et al. Gram-negative bacteremia produces both severe systolic and diastolic cardiac dysfunction in a canine model that simulates human septic shock. **The Journal of Clinical Investigation**. v. 78, n. 1, p. 259-270. jul. 1986.
- NELSON, O. L.; THOMPSON, P. A. Cardiovascular dysfunction in dogs associated with critical illnesses. **Journal of the American Animal Hospital Association**. v. 42, n. 5, p. 344–349. set./out. 2006.
- OLIVO, G.; CONSALES, G.; MICHELAGNOLI, G. Sepsis associated cardiomyopathy. **Current Anaesthesia & Critical Care**. v. 17, n. 6, p. 349-358. 2006.
- OPAL, S.; COHEN, J. Clinical gram-positive sepsis: does it fundamentally differ from gram-negative bacterial sepsis?. **Critical Care Medicine**. v. 27, n. 8, p. 1608-1616. ago. 1999.
- OTTO, C. M. Sepsis in veterinary patients: what do we know and where can we go?. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**. v. 17, n. 4, p. 329-332. dez. 2007.

PACHECO, M. A. B.; SOUZA, C. F.; PACHECO, F. J. Mecanismos Responsáveis Pela Disfunção Miocárdica Associada à Sepse, in: SOUZA, C.F. **Coração e SEPSE**. São Paulo: Atheneu, 2010. Cap. 3, p. 25-50.

PARKER, M. M. Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. **Chest**. v. 97, n. 1, p.126-131. jan. 1990.

PARKER, M. M. et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. **Annals of Internal Medicine**. v. 100, n. 4, p. 483–90. abr. 1984.

PARRILLO, J. E. et al. Septic shock in humans. Advances in understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. **Annals of Internal Medicine**. v. 113, n. 3, p. 227-242. ago. 1990.

PARSONS, K. J. et al. A retrospective study of surgically treated cases of septic peritonitis in the cat (2000–2007). **Journal Of Small Animal Practice**. v. 50, n. 10, p. 518-524. out. 2009. 2

RABELO, R. C. **Estudio y valor pronóstico de los parámetros relacionados con supervivencia en clínica de urgencias de pequeños animales: estudio multicéntrico**. 2008. 256p. Tese (Doutorado). Universidade Complutense de Madrid, Madrid. 2008.

RAGHAVAN, M.; MARIK, P. Management of sepsis during the early “golden hours”. **The Journal of Emergency Medicine**. v. 31, n. 2, p. 185–199. ago. 2006.

RIESER, T. M. OLIGURIA. In: SILVERSTEIN, D.C.; HOPPER, K. **Small Animal Critical Care Medicine**. St. Louis: Elsevier, 2009. Cap. 7, p. 31-33.

RIVERS E. et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. **The New England Journal Of Medicine**. v. 345, n. 19, p. 1368-1377. nov. 2001.

SIBBALD, W. J. et al. Pulmonary hypertension in sepsis: measurement by the pulmonary arterial diastolic–pulmonary wedge pressure gradient and the influence of passive and active factors. **Chest**. v. 73, n. 5, p. 583-591. mai. 1978.

SILVERSTEIN, D. C. Vasopressin. In: SILVERSTEIN, D.C.; HOPPER, K. . **Small Animal Critical Care Medicine**. St. Louis: Elsevier, 2009. Cap. 177, p. 759-762.

SIMMONS, J. P.; WOHL, J. S. HYPOTENSION. In: SILVERSTEIN, D.C.; HOPPER, K. . **Small Animal Critical Care Medicine**. St. Louis: Elsevier, 2009a. Cap. 6, p. 27-30.

SIMMONS J. P.; WOHL J. S. Vasoactive Catecholamines. In: SILVERSTEIN, D.C.; HOPPER, K. . **Small Animal Critical Care Medicine**. St. Louis: Elsevier, 2009b. Cap. 176, p. 756-758.

SORRELL-RASCHI, L. BLOOD GAS AND OXIMETRY MONITORING. In: SILVERSTEIN, D.C.; HOPPER, K. . **Small Animal Critical Care Medicine**. St. Louis: Elsevier, 2009. Cap. 208, p. 878-882.

SOUZA, J. M. A.; GIANOTTO, M. Sepsis e Choque Séptico, in: SOUZA, C.F. **Coração e SEPSIS**. São Paulo: Atheneu, 2010. Cap. 1, p. 1-19.

SOUZA, C. F.; CARVALHO, A. C. Disfunção Ventricular Direita Associada à Sepsis/Choque Séptico, in: SOUZA, C.F. **Coração e SEPSIS**. São Paulo: Atheneu, 2010. Cap. 9, p.107-109.

SOUZA, C. F.; FERNANDES, JR. C. J. Disfunção ventricular esquerda associada à Sepsis/Choque Séptico, in: SOUZA, C.F. **Coração e SEPSIS**. São Paulo: Atheneu, 2010. Cap. 8, p.103-105.

STEARNS-KUROSAWA, D. J. et al. The Pathogenesis of Sepsis. **The Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**. v. 6, p. 19 -48. set. 2011.

TANEJA. R. et al. Delayed neutrophil apoptosis in sepsis is associated with maintenance of mitochondrial transmembrane potential and reduced caspase-9 activity. **Critical Care Medicine**. v. 32, n. 7, p. 1460–1469. jul. 2004.

TRZECIAK, S. et al. Resuscitating the microcirculation in sepsis: the central role of nitric oxide, emerging concepts for novel therapies, and challenges for clinical trials. **Academic Emergency Medicine**. v. 15, n. 5, p. 399–413. mai. 2008.

WEISSE, D. J.; RASHID, J. The sepsis–coagulant axis: a review. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 12, n. 5, p. 317-324. set. 1998.

WIGGERS, C. J. Myocardial depression in shock: a survey of cardiodynamic studies. **American Heart Journal**. v. 33, n. 5, p. 633-650. mai. 1947.