

ANDREZA CONTI-PATARA

Evolução dos valores de saturação venosa central de oxigênio, lactato e déficit de base em cães com sepse grave e choque séptico submetidos à ressuscitação volêmica precoce

Departamento: Cirurgia

Área de concentração: Clínica Cirúrgica
Veterinária

Orientador (a): Profa. Dra. Silvia Renata
Gaido Cortopassi

São Paulo
2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

T.2194
FMVZ

Conti-Patara, Andreza

Evolução dos valores de saturação venosa central de oxigênio, lactato e déficit de base em cães com sepse grave e choque séptico submetidos à ressuscitação volêmica precoce / Andreza Conti-Patara. – 2009.

102 f. : il.

Tese (Doutorado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Cirurgia, São Paulo, 2009.

Programa de Pós-Graduação: Clínica Cirúrgica Veterinária.
Área de concentração: Clínica Cirúrgica Veterinária.

Orientador: Profa. Dra. Sílvia Renata Gaido Cortopassi.

1. Sepse grave. 2. Lactato. 3. Saturação venosa central de oxigênio. Déficit de base e cães. I. Título.

ERRATA

Folha

Página de rosto

Onde se lê

Departamento: Cirurgia

Área de concentração: Clínica Cirúrgica Veterinária

Orientador (a): Profa. Dra. Silvia Renata Gaido Cortopassi

Leia-se

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências

Departamento:
Cirurgia

Área de concentração:
Clínica Cirúrgica Veterinária

Orientador:
Profa. Dra. Silvia Renata Gaido Cortopassi



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

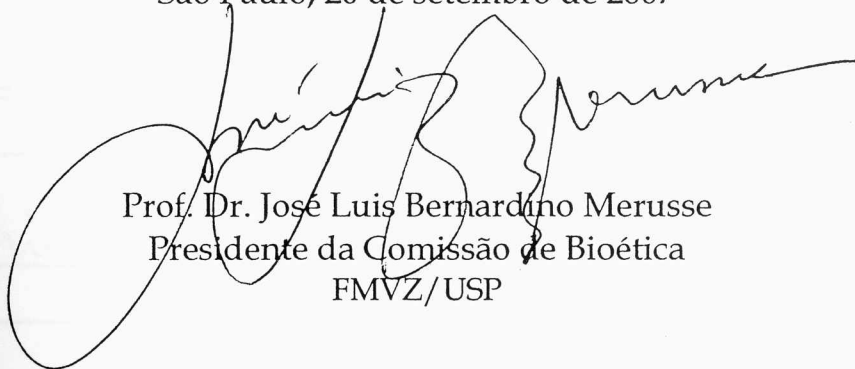
Comissão Bioética

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Evolução dos valores de saturação venosa central de oxigênio, lactato e excesso de base em cães com sepse grave: metas do tratamento e preditores de melhor prognóstico", protocolado sob o nº1176/2007, utilizando 60 (sessenta) cães, sob a responsabilidade da Profa. Dra. Silvia Renata Gaido Cortopassi, está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da Comissão de Bioética da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo e foi aprovado em reunião de 19/09/07.

We certify that the Research "Evolution standard base excess, serum lactate and central venous oxygen saturation in dogs with severe sepsis: objectives of the treatment and outcome markers", protocol number 1176/2007, utilizing 60 (sixty) dogs, under the responsibility Profa. Dra. Silvia Renata Gaido Cortopassi, agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by Bioethic Commission of the School of Veterinary Medicine and Animal Science of University of São Paulo and was approved in the meeting of day 09/19/07.

São Paulo, 20 de setembro de 2007



Prof. Dr. José Luis Bernardino Merusse
Presidente da Comissão de Bioética
FMVZ/USP

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome do autor: CONTI-PATARA, Andreza

Título: Evolução dos valores de saturação venosa central de oxigênio, lactato e déficit de base em cães com sepse grave e choque séptico submetidos à ressuscitação volêmica precoce

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Cirurgia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

*Aos meus pais Francisco e Conceição,
meus irmãos Fernando e Juliana, por
mais um sonho concretizado*

Ao Marcelo, por todo amor e dedicação

À Laisa, minha branquinha querida

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Silvia Renata Gaido Cortopassi eterna orientadora e amiga da minha vida.

Aos meus amigos Haley Silva de Carvalho, Adriane Reinoldes, Juliana de Araújo Caldeira, Ewaldo Mattos Jr., Bruno Gregnanin Pedron, Geni Cristina Fonseca Patrício, Marcelo Faustino e Mariana Semião Francisco, fundamentais na realização deste projeto. Verdadeiro trabalho em equipe.

À Professora Doutora Clair de Matos Oliveira por toda colaboração no desenvolvimento deste estudo.

À Professora Doutora Julia Maria Matera pelo constante incentivo. Exemplo de amor e dedicação aos animais.

À Professora Doutora Ana Carolina Brandão de Campos Fonseca Pinto pelo entusiasmo e colaboração no desenvolvimento deste projeto.

À Professora Denise Saretta Schuartz pela colaboração. Sem sua presença as complicações respiratórias teriam sido mais complicadas.

À Professora Denise Tabacchi Fantoni pelo incentivo em todos estes anos.

Aos enfermeiros do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia Elizabeth da Silva Martins, Nelson de Jesus e Laércio Antonio da Silva pelo auxílio nas horas mais difíceis do projeto.

Aos residentes Ieska Dallilo Carvalho, Cleber Augusto Fontana, Ana Letícia Gulin da Silva, Laura Kawamura Demange e Tereza de Paiva Meira Lourenço pelo auxílio e companheirismo.

Aos secretários Belarmino Ney Pereira e Alessandra Sousa por todo carinho e dedicação a todos os pós-graduandos.

Aos meus amigos Lilia Fragoso, Fernanda Castiglia, Alan Negrão, Maria Carolina Pappalardo e Eveline Alessandra Rocha Alves Succi por cuidarem com tanto carinho da nossa UTI nos momentos em que estive ausente.

Aos meus amigos Rogério Soila, Ricardo Duarte por todo auxílio e conhecimento. Aprendo com vocês a cada dia.

Aos meus amigos Marcelo Cerdan, Aline Pacífico, Natália Delbiagi, Sarah Martins Marques, Mariana Santos, Cláudia Novaes Duarte, Ana Cristina Lagoeiro, Camila Squarzoni Dale e ao Dr. Luiz Fernando Lima Reis pelo apoio neste último ano.

Ao Marcelo Patara pelo empenho e colaboração durante o tratamento intensivo de todos os animais. Sua presença foi fundamental para a realização deste projeto.

Às minhas pacientes queridas e inesquecíveis Mimosa, Keith, Bolinha, Cindy

Ao Instituto Brasileiro de Diagnóstico Veterinário – Provet, em especial ao laboratório clínico pela colaboração na realização de exames essenciais para este estudo.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo pelo suporte financeiro.

RESUMO

CONTI-PATARA, A. **Evolução dos valores de saturação venosa central de oxigênio, lactato e déficit de base em cães com sepse grave e choque séptico submetidos à ressuscitação volêmica precoce.** [Evolution of central venous saturation oxygen, lactate and base deficit in severe sepsis and septic shock patients submitted to early volemic resuscitation]. 2009. 102 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

A sepse é uma síndrome clínica que promove alterações características na microcirculação, dificultando a avaliação da perfusão tecidual. No homem, estudos demonstram a importância de estabelecer a terapia baseando-se nas avaliações clínicas rotineiras, bem como nas variáveis de oxigenação e de perfusão tecidual como saturação venosa central de oxigênio, o lactato e a diferença de base. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a evolução desses parâmetros durante as seis primeiras horas de reposição volêmica, buscando identificar o valor destas variáveis como marcadores de prognóstico.

Foram incluídas 30 cadelas com sepse grave e choque séptico submetidas à reposição volêmica com 40 ml/kg/hora de solução cristalóide durante as seis primeiras horas de tratamento intensivo. Durante este período, a pressão arterial sistólica, o débito urinário, a pressão venosa central, o lactato, o déficit de base e a saturação venosa central de oxigênio foram monitorados a cada 90 minutos.

A prevalência de algumas características clínicas dos animais, analisando a relação destas características com o desfecho (alta ou óbito) foi realizada através do teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher. A saturação venosa central de oxigênio, o déficit de base e o lactato foram comparados entre os sobreviventes e não-sobreviventes utilizando análise de variância com dois fatores. Foi considerada estatística significativa com $p < 0,05$.

A taxa de mortalidade foi de 36,7%. Os sobreviventes apresentaram valores de saturação venosa central acima de 70% quando comparados aos não sobreviventes ($p < 0,001$). Níveis séricos de lactato mais elevados também foram observados no grupo de não sobreviventes ($p < 0,001$), bem como os valores de déficit de base também foram mais elevados no grupo de sobreviventes quando comparado aos animais que vieram a óbito ($p < 0,001$).

O suporte intensivo aos animais com sepse grave é fundamental na redução da mortalidade desses animais. Os valores de lactato, saturação venosa central de oxigênio e de déficit de base podem ser considerados bons marcadores de prognóstico. A utilização destes parâmetros como metas da reposição volêmica durante as seis horas iniciais do atendimento parece reduzir a mortalidade, no entanto, estudos multicêntricos são necessários para definir esta relação.

Palavras-chave: Sepse grave. Lactato. Saturação venosa central de oxigênio. Déficit de base. Cães.

ABSTRACT

CONTI-PATARA, A. **Evolution of central venous saturation oxygen, lactate and base deficit in severe sepsis and septic shock patients submitted to early volemic resuscitation.** [Evolução dos valores de saturação venosa central de oxigênio, lactato e déficit de base em cães com sepse grave e choque séptico submetidos à ressuscitação volêmica precoce]. 2009. 102f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

Sepsis is a clinical syndrome that causes changes in the microcirculation characteristics, making the assessment of tissue perfusion. In humans, studies have shown the importance of establishing a therapy based on routine clinical assessments and the variables of oxygenation and tissue perfusion and central venous saturation of oxygen, lactate and base deficit. The aim of this study was to evaluate the evolution of these parameters during the first six hours of resuscitation in order to identify the value of these variables as prognostic markers. We included 30 dogs with severe sepsis and septic shock underwent replacement with 40 ml / kg / hour of crystalloid solution during the first six hours of intensive care. During this period, the systolic blood pressure, urine output, central venous pressure, lactate, base deficit, and central venous saturation of oxygen were monitored every 90 minutes.

The prevalence of some clinical characteristics of the animal, analyzing the relationship of these characteristics with the outcome (discharge or death) was performed using chi-square or Fisher's test. The central venous saturation of oxygen, base deficit and lactate were compared between survivors and nonsurvivors using analysis of variance with two factors. It was considered statistically significant with $p < 0.05$.

The mortality rate was 36.7%. The survivors had values of central venous oxygen saturation above 70% when compared to non-survivors ($p < 0.001$). Serum lactate

higher were also observed in the non survivors ($p < 0.001$), and the values of base deficit were also higher in the group of survivors compared to animals that eventually died ($p < 0.001$).

The intensive support to animals with severe sepsis is essential to reduce the mortality of these animals. The values of lactate, central venous saturation of oxygen and base deficit can be considered good markers of prognosis. Using these criteria as goals of resuscitation during the initial six hours of care appears to reduce mortality; however, multicenter studies are needed to define this relationship.

Keywords: Severe sepsis. Lactate. Central venous saturation of oxygen. Base deficit. Dogs.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1- Representação gráfica do tempo de permanência na internação para tratamento intensivo, em relação à evolução (alta/óbito).....46
- Figura 2- Representação gráfica das características clínicas dos animais em relação à evolução (alta/óbito).....48
- Figura 3- Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão da pressão arterial sistólica (mmHg) nos momentos de avaliação, em relação à evolução (alta/óbito)51
- Figura 4- Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão dos níveis séricos de creatinina (mg/dl) nos três primeiros dias de avaliação, em relação à evolução (alta/óbito)52
- Figura 5- Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão do débito urinário (ml/kg/h) nos momentos de avaliação, em relação à evolução (alta/óbito)54
- Figura 6- Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvio-padrão dos níveis séricos de potássio nos três primeiros dias de avaliação, em relação à evolução (alta/óbito)56
- Figura 7- Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão da saturação venosa central de oxigênio (%) nos momentos de avaliação, em relação à evolução (alta/óbito)57
- Figura 8- Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão do lactato (mmol/L) nos momentos de avaliação, em relação à evolução (alta/óbito)59
- Figura 9- Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão do déficit de base (mmol/L) nos momentos de avaliação, em relação à evolução (alta/óbito)61
- Figura 10- Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão do potencial hidrogeniônico (pH) venoso central nos momentos de avaliação, em relação à evolução (alta/óbito)63
- Figura 11- Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão do bicarbonato (mEq/L) nos momentos de avaliação, em relação à evolução (alta/óbito).65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Características dos animais internados: idade, peso, e tempo de permanência na internação.....	46
Tabela 2-	Característica clínicas dos animais em relação à evolução (alta/óbito)...	48
Tabela 3-	Valores médios e respectivos desvios-padrão da pressão arterial sistólica (mmHg) nos momentos de avaliação, em relação à evolução (alta/óbito).	50
Tabela 4-	Valores médios e respectivos desvios-padrão dos níveis séricos de creatinina (mg/dl) nos três primeiros dias de avaliação, em relação à evolução (alta/óbito)	52
Tabela 5-	Valores médios e respectivos desvios-padrão do débito urinário (ml/kg/h) nos momentos de avaliação, em relação à evolução (alta/óbito)	54
Tabela 6-	Valores médios e respectivos desvio-padrão dos níveis séricos de potássio nos três primeiros dias de avaliação, em relação à evolução (alta/óbito)	55
Tabela 7-	Valores médios e respectivos desvios-padrão da saturação venosa central de oxigênio (%) nos momentos de avaliação, em relação à evolução (alta/óbito)	57
Tabela 8-	Valores médios e respectivos desvios-padrão do lactato (mmol/L) nos momentos de avaliação, em relação à evolução (alta/óbito).....	59
Tabela 9-	Valores médios e respectivos desvios-padrão do déficit de base (mmol/L) nos momentos de avaliação, em relação à evolução (alta/óbito)	61
Tabela 10-	Valores médios e respectivos desvios-padrão do potencial hidrogeniônico (pH) venoso central nos momentos de avaliação, em relação à evolução (alta/óbito)	63
Tabela 11-	Valores médios e respectivos desvios-padrão das mensurações de bicarbonato (mEq/L) nos momentos de avaliação, em relação à evolução (alta/óbito).	64

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	
2 REVISÃO DE LITERATURA	
3 HIPÓTESE	
4 OBJETIVOS	
5 MATERIAL E MÉTODO	35
5.1 ANIMAIS.....	35
5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	35
5.3 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL	36
5.4 AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL	37
5.5 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	40
5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	44
6 RESULTADOS	45
6.1 DESCRIÇÃO DOS ANIMAIS INCLUÍDOS	45
6.2 RELAÇÃO ENTRE AS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS ANIMAIS E A EVOLUÇÃO	47
6.3 PARÂMETROS AVALIADOS	49
6.3.1 Pressão arterial sistólica.....	49
6.3.2 Creatinina	51
6.3.3 Débito urinário	53
6.3.4 Potássio.....	55
6.3.5 Saturação venosa central de oxigênio	56

6.3.6 Lactato.....	58
6.3.7 Déficit de base.....	60
6.3.8 Avaliação do pH Venoso Central.....	62
6.3.9 Bicarbonato	64
7 DISCUSSÃO	66
8 CONCLUSÃO	86
REFERÊNCIAS	87
APÊNDICES	93

1 INTRODUÇÃO

No homem, a ocorrência de sepse grave é elevada e está associada à mortalidade e custos elevados (RIVERS et al., 2001a). A sepse é uma síndrome clínica que pode ser definida pela invasão de microorganismos ou de suas toxinas na circulação sanguínea associada à resposta inflamatória sistêmica (SIRS) do organismo a esta invasão (BONE et al., 1989). A resposta inflamatória sistêmica pode apresentar variáveis gerais como hipertermia ou hipotermia, taquicardia, taquipnéia, alteração do nível de consciência, edema significativo ou balanço hídrico positivo maior que 20 ml/kg após 24 horas e hiperglicemia na ausência de diabetes; variáveis inflamatórias como leucocitose, leucopenia ou leucograma normal; variáveis hemodinâmicas como hipotensão arterial e a saturação venosa mista de oxigênio menor que 70%; variáveis de perfusão tecidual e de falência orgânica como hipoxemia arterial, oligúria aguda, aumento dos níveis séricos de creatinina, distúrbios de coagulação, trombocitopenia e hiperbilirrubinemia (LEVY et al., 2003). As variáveis de perfusão tecidual incluem níveis séricos de lactato superiores a 2,5 mmol/L (BOAG; HUGHES, 2005).

A sepse grave é definida como a presença de sepse, concomitante a uma ou mais disfunções orgânicas como: lesão pulmonar aguda; distúrbios na coagulação; trombocitopenia; alteração do estado mental; falência cardíaca, hepática ou renal; ou hipoperfusão com acidose láctica (NGUYEN et al., 2006).

É importante enfatizar que as variáveis descritas anteriormente não são específicas para o diagnóstico da sepse (LEVY et al., 2003). Os sinais clínicos iniciais da sepse podem ser inespecíficos, como alteração do nível de consciência, discreto aumento ou redução do número de neutrófilos, ou elevados níveis de

glicose sangüínea (HOTCHKISS; KARL, 2003). Estes pacientes com sintomas inespecíficos quando não são tratados precocemente, podem evoluir rapidamente para a forma mais fatal da doença (RIVERS et al., 2005).

A monitoração dos animais em sepse grave não está bem definida. Muitos estudos na medicina humana demonstram que não se deve basear a conduta terapêutica somente em avaliações clínicas e rotineiras como a pressão arterial, a frequência cardíaca e o débito urinário, sendo necessário obter além das avaliações clínicas, variáveis de oxigenação e de perfusão tecidual como saturação venosa central de oxigênio, o lactato e a diferença de base, para assim estabelecer a terapia.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Rivers et al. (2001a) realizaram um estudo aleatório e prospectivo envolvendo pacientes com sepse, no qual concluíram que os pacientes que foram tratados precocemente, com reposição volêmica agressiva, objetivando atingir valores de saturação venosa central (SvcO₂) maior ou igual a 70%, apresentaram redução da taxa de mortalidade. Neste estudo, a incidência de morte devido ao colapso cardiovascular foi o dobro no grupo que recebeu o tratamento convencional, sugerindo que quando a ressuscitação volêmica não é instituída na fase inicial da doença, esta evolui de maneira abrupta para choque séptico levando a morte mais precocemente. Além disso, quando o colapso cardiovascular pode ser evitado, conseqüentemente a necessidade de fármacos vasoativos, bem como de ventilação mecânica diminui. Para isso é fundamental o reconhecimento desses pacientes nesta fase inicial, quando há hipóxia tecidual com sinais vitais normais, para que se possa proceder com a ressuscitação volêmica precoce, restaurando o equilíbrio entre o consumo e a demanda de oxigênio tecidual (RIVERS et al., 2005; HOTCHKISS; KARL, 2003).

Embora nos estágios iniciais, a sepse seja comumente caracterizada por uma fase hiperdinâmica, alguns pacientes apresentam um decréscimo na pré-carga em função da hipovolemia e disfunção ventricular esquerda. Após a ressuscitação volêmica, mecanismos compensatórios de dilatação ventricular e taquicardia permitem a transição para a fase hiperdinâmica ou de elevado débito cardíaco (JARDIN et al., 1999).

Numa segunda fase, ainda que haja débito cardíaco normal ou acima dos valores normais, são observadas alterações na perfusão tecidual. Este choque

distributivo se refere à hipoperfusão sistêmica bem como regional, decorrente da alteração na distribuição do fluxo sanguíneo e da perda do controle de vasoregulação nos leitos vasculares. A sepse promove disfunção endotelial que compromete o sistema cardiovascular bem como a homeostase intracelular. As células endoteliais apresentam importantes funções fisiológicas que envolvem a regulação do tônus vascular, a coagulação e a resposta imunológica. O endotélio produz vários mediadores vasoativos como o óxido nítrico, as prostaciclina e as endotelinas e conseqüente vasodilatação (TAYLOR; GELLER, 2000) refratária a vasopressores como angiotensina II e noradrenalina (LANDRY; OLIVER, 2001). Interações com mediadores promovem lesão endotelial difusa, responsável por disfunções orgânicas bem como pela hipóxia tecidual global presente na sepse grave e no choque séptico (AIRD, 2003).

Na terceira fase, ocorre depressão miocárdica devido à liberação de mediadores inflamatórios, com conseqüente decréscimo no débito cardíaco, o que caracteriza a fase hipodinâmica. Na fase seguinte, a resposta inflamatória que acompanha a sepse aumenta o consumo de oxigênio nos tecidos, promovendo o aumento da demanda metabólica no organismo como um todo (OUDEMANS-VAN STRAATEN et al., 1996). Este desequilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio tecidual pode ainda ser agravado pela hipóxia citopática, na qual a célula apresenta dificuldade tanto em absorver o oxigênio, como também em utilizá-lo no processo de respiração celular (FINK, 2001).

A hipóxia tecidual se desenvolve devido a vários mecanismos que incluem a diminuição da pré-carga, perda do controle do tônus vascular, depressão do miocárdio, déficit na oxigenação tecidual devido às alterações na microcirculação e hipóxia citopática (KARIMOVA; PINSKY, 2001; FINK, 2001). Estes mecanismos

podem ocorrer independentemente de parâmetros hemodinâmicos normais (NGUYEN et al., 2006).

O reconhecimento precoce da sepse por meio da monitoração é fundamental para o sucesso da terapia, que deve ser voltada para a correção desses eventos (RIVERS et al., 2005; HOTCHKISS; KARL, 2003).

A sepse grave pode estar associada à hipovolemia absoluta bem como à hipovolemia relativa. O déficit de fluidos pode ocorrer devido às perdas para o meio externo como diarreia e emese, assim como para o meio interno nos casos em que se desenvolve ascite e/ou peritonite. A hipovolemia relativa ocorre devido à vasodilatação sistêmica com conseqüente má distribuição do volume sangüíneo. Assim, a hipovolemia promove diminuição do retorno venoso, e nos casos mais graves, hipotensão arterial. Além disso, o déficit de volume compromete a microcirculação levando a disfunção orgânica e falência de múltiplos órgãos. A reposição volêmica é fundamental no manejo inicial da sepse grave no intuito de preservar o volume intravascular, restaurar a perfusão tecidual, restabelecer o equilíbrio entre o consumo e a oferta de oxigênio aos tecidos, bem como promover a manutenção deste (HAUPT et al., 1985; GOSLING, 2003). A reversão precoce da sepse grave está associada à melhora do prognóstico e da letalidade. Para isso, é importante determinar por meio da monitoração destes pacientes, os objetivos a serem alcançados com a reposição volêmica, relacionando estas variáveis com a mortalidade e a melhora do prognóstico.

A monitoração tem como principal objetivo auxiliar na prevenção e no tratamento da disfunção orgânica e lesão celular com a melhora da oferta de oxigênio aos tecidos (ANDREWS; NOLAN, 2006). Os parâmetros hemodinâmicos e de oxigenação na reposição volêmica ainda não estão definidos, uma vez que o

paciente séptico apresenta alterações graves na microcirculação e oxigenação regional. Com isso, podem-se observar variáveis hemodinâmicas e de oxigenação estáveis concomitante a perfusão regional inadequada (VINCENT; GERLACH, 2004). Diagnosticar a hipovolemia em pacientes graves é muito complicado. Muitas vezes taquicardia e hipotensão não estão presentes e o declínio do volume sistólico pode ser gradativo (MCGEE et al., 1999).

Com a progressão da hipovolemia, os mecanismos compensatórios entram em falência gradualmente comprometendo a perfusão tecidual. Numa fase inicial, os cães em choque distributivo secundário a sepse apresentam acentuada elevação da frequência cardíaca (170-220 batimentos por minuto em cães), mucosas congestas e rápido tempo de preenchimento capilar. Uma vez que estes pacientes evoluem com hipovolemia grave, a taquicardia se agrava e o tempo de preenchimento capilar se prolonga (BOAG; HUGHES, 2005). O objetivo do sistema cardiorrespiratório é garantir a oferta de oxigênio adequada para que os tecidos possam desempenhar suas atividades metabólicas. No choque séptico, o sistema cardiorrespiratório pode se tornar incapaz de satisfazer a demanda metabólica dos tecidos. Nessas condições, deve-se tentar manipular e corrigir as variáveis hemodinâmicas visando adequar às variáveis de oxigenação (LEVY et al., 2005). Alguns parâmetros, tais como a saturação venosa mista de oxigênio, a saturação venosa central de oxigênio, os níveis séricos de lactato e o déficit de base são muito utilizados na medicina humana para monitorar os pacientes sépticos. No entanto, cada variável deve ser considerada dentro de um contexto e em combinação com as variáveis clínicas como a frequência cardíaca, a pressão arterial, o débito urinário, perfusão da pele e nível de consciência (VINCENT; GERLACH, 2004).

É importante ressaltar a importância do exame físico dos animais no atendimento de emergência. O clínico deve reconhecer um animal com hipoperfusão durante o atendimento inicial. A avaliação física não requer equipamentos de custo elevado, bem como pode ser realizado várias vezes com o intuito de avaliar a terapia que está sendo utilizada. A monitoração hemodinâmica suplementará as informações adquiridas no exame físico. Dentre os parâmetros mais utilizados estão a pressão arterial e a pressão venosa central (BOAG; HUGHES, 2005).

A monitoração da pressão arterial pode ser feita de maneira direta e muito acurada. Em pacientes graves, o decréscimo importante da pressão arterial pode significar perfusão inadequada de órgãos vitais como cérebro e rins (ANDREWS; NOLAN, 2006). Os métodos não invasivos incluem o sistema Doppler e o monitor oscilométrico. O método oscilométrico fornece a pressão arterial sistólica, a pressão arterial média e a pressão arterial diastólica. O Doppler mensura somente a pressão arterial sistólica, no entanto seus valores são mais fidedignos que os valores fornecidos pelo método oscilométrico, especialmente quando se trata de animais com hipotensão grave ou com taquiarritmias (BOAG; HUGHES, 2005). O método invasivo por meio da canulação de uma artéria fornece medidas mais acuradas. Valores de pressão arterial sistólica abaixo de 80 mm Hg e de pressão arterial média menor que 60 mm Hg promovem hipoperfusão grave, necessitando de tratamento de urgência (BOAG; HUGHES, 2005). A pressão arterial é um parâmetro pouco sensível para determinar hipoperfusão de moderada a grave, uma vez que os mecanismos homeostáticos corpóreos atuam aumentando a frequência cardíaca, o volume sistólico e a resistência vascular sistêmica com o objetivo de manter a pressão arterial dentro dos valores normais. Animais com baixo débito cardíaco e

vasoconstrição periférica acentuada podem apresentar pressão arterial normal concomitante a hipoperfusão tecidual (BOAG; HUGHES, 2005).

A pressão venosa central (PVC) é mensurada por meio de um cateter inserido na veia jugular e localizado na veia cava intratorácica (compartimento venoso central). As mensurações podem ser realizadas de modo intermitente ou continuamente por meio da conexão do cateter a um transdutor eletrônico. Os valores normais de pressão venosa central estão entre 0 e 5 cm H₂O. O valor obtido reflete o equilíbrio entre o volume sanguíneo venoso central, a capacitância venosa e a função miocárdica direita. Os pacientes com desconforto respiratório, bem como aqueles que estão em ventilação mecânica podem apresentar medidas de PVC não fidedignas devido ao aumento da pressão intratorácica (GOOKIN, 1999).

O débito urinário é um método simples de avaliar o débito cardíaco, a perfusão esplâncica e a função renal. Durante a reposição volêmica, preconiza-se que o débito urinário esteja acima de 2 ml/kg/hora tem sido comumente utilizado como guia da ressuscitação volêmica (Mathews, 2006).

Segundo Rivers et al. (2001 a), a avaliação hemodinâmica baseada no exame físico, sinais vitais, pressão venosa central e no débito urinário muitas vezes não é suficiente para detectar hipóxia tecidual. Ainda que haja melhora da frequência cardíaca, da pressão arterial, do tempo de enchimento capilar e do débito urinário, é possível que a oferta de oxigênio aos tecidos possa estar insuficiente. Neste estudo, utilizaram-se os valores da monitoração contínua da saturação venosa central de oxigênio como guia para o tratamento, demonstrando redução da mortalidade neste grupo de pacientes. A saturação venosa central de oxigênio (SvcO₂) é um excelente instrumento de avaliação no período de ressuscitação volêmica do choque, no

entanto ainda há controvérsias com relação à sua utilização como monitoração na unidade de terapia intensiva após esta fase inicial (VARPULA et al., 2006).

A saturação venosa mista de oxigênio (SvO_2) reflete a adequada relação entre oferta e consumo de oxigênio, sendo seu valor reduzido quando há aumento do consumo de oxigênio pelos tecidos ou quando a oferta de oxigênio está comprometida (RIVERS et al., 2001b). Assim, valores normais ou elevados da SvO_2 não necessariamente indicam adequada perfusão tecidual, entretanto valores baixos de SvO_2 sugerem rápida intervenção para aumentar a oferta de oxigênio aos tecidos (VINCENT; GERLACH, 2004). Os valores da SvO_2 normais para pacientes graves variam de 70 a 75%, mas podem estar elevados nos pacientes com sepse devido à má distribuição do fluxo sanguíneo. O decréscimo dos valores de SvO_2 está associado ao prognóstico ruim em pacientes com choque séptico ou falência cardíaca. A desvantagem da SvO_2 é a necessidade da passagem de um cateter na artéria pulmonar, caracterizando um método bastante invasivo (VINCENT; GERLACH, 2004).

A saturação venosa central de oxigênio ($SvcO_2$) reflete com precisão a hipovolemia, freqüentemente observada em pacientes sépticos. O estudo de RIVERS et al. (2001 b), sugere que a análise da saturação venosa central de oxigênio ($SvcO_2$) fornece valores próximos a SvO_2 . A principal vantagem da $SvcO_2$ é que se trata de um método menos invasivo.

Com o objetivo de comparar os valores da saturação venosa mista de oxigênio com os valores da saturação venosa central de oxigênio em pacientes graves, Chawla et al. (2004) conduziram um estudo prospectivo e observacional, no qual foram incluídos 53 pacientes cujos clínicos optaram pela monitoração com um cateter na artéria pulmonar. Através da porção proximal deste cateter, amostras de

sangue foram colhidas representando sangue venoso central, e outras amostras de sangue venoso misto foram colhidas da porção distal do cateter. Neste estudo, a $SvcO_2$ e a SvO_2 apresentaram valores equivalentes devido a relação fisiológica, no entanto os valores de $SvcO_2$ obtidos apresentaram-se maiores que os valores de SvO_2 , com um desvio padrão de 5,2%. Esta redução da saturação de oxigênio na artéria pulmonar foi atribuída à utilização do oxigênio pelo miocárdio durante o trajeto do sangue através do átrio e do ventrículo direito, entretanto segundo os autores, outros estudos ainda são necessários para avaliar esta hipótese. Um recente estudo desenvolvido por Varpula et al. (2006) buscou avaliar a correlação entre a $SvcO_2$ e a SvO_2 , além de comparar a diferença entre estas duas variáveis com os níveis de lactato e com os parâmetros hemodinâmicos dos pacientes com choque séptico após a ressuscitação volêmica inicial. Foi um estudo prospectivo no qual foram avaliados 16 pacientes com choque séptico durante o período de oito meses. O tratamento com a adequada infusão de volume e com a utilização de vasopressores foi instituído com base nos valores de pressão arterial média maior que 65 mmHg, pressão de oclusão na artéria pulmonar entre 12 e 16 mmHg e saturação venosa mista de oxigênio maior que 65%. Os valores basais foram obtidos imediatamente a admissão do paciente e depois a cada 6 h até completar 24 h de internação. Este estudo concluiu que na fase inicial do choque séptico os valores de SvO_2 e $SvcO_2$ são baixos e muito importantes para a detecção do choque e para a reposição volêmica; no entanto estas variáveis não apresentam correlação adequada nos pacientes com choque. Assim sendo, os autores concluíram que a SvO_2 não deve ser estimada com base na $SvcO_2$.

Outros parâmetros para avaliação da perfusão e oxigenação tecidual incluem a concentração sérica de lactato e o déficit de base. Com a progressão da

hipoperfusão, os tecidos sofrem hipóxia, desencadeiam o metabolismo anaeróbico produzindo lactato e assim leva à acidose metabólica. Em condições aeróbias o metabolismo dos hidratos de carbono segue a via normal do ciclo de Krebs, no qual a oxidação de uma molécula de glicose gera 38 moléculas de ATP. Quando o suprimento de oxigênio é insuficiente, a seqüência habitual é interrompida e o piruvato é convertido em lactato e o rendimento energético limita-se a produção de duas moléculas de ATP. A acidose metabólica pode ser quantificada por análise dos gases arteriais avaliando o déficit de base e os níveis séricos de lactato. As elevações nas concentrações séricas de lactato ocorrem quando a produção de lactato excede a extração. Experiências clínicas sugerem que hipoperfusão sistêmica leve está associada a concentrações plasmáticas de lactato entre 2,5 e 4,9 mmol/L, hipoperfusão moderada a 5 e 7 mmol/L e nos casos de hipoperfusão severa os níveis séricos de lactato podem exceder 7 mmol/L (BOAG; HUGHES, 2005). Entretanto, há algumas limitações com relação ao uso do lactato como marcador de perfusão tecidual. Os aumentos dos níveis séricos de lactato só ocorrem quando a extração de oxigênio pelos tecidos já foi maximizada, a hipóxia tecidual persiste e o metabolismo anaeróbico se inicia para suprir a demanda energética tecidual. Isto demonstra que o lactato é um marcador de perfusão tecidual tardio. Além disso, o fígado e outros tecidos do organismo possuem a capacidade de oxidar o lactato permitindo que os níveis séricos de lactato apresentem-se normais concomitante a significativa hipoperfusão regional. Outra limitação é o fato do aumento das concentrações séricas de lactato secundário a neoplasias, doença hepática e diabetes, não estando relacionado à hipoperfusão tecidual. Assim sendo, o lactato deve ser avaliado juntamente com outros marcadores de hipoperfusão tecidual, principalmente nos casos de pacientes sépticos que apresentam hipovolemia

relativa (BOAG; HUGHES, 2005). Por outro lado, num estudo envolvendo 31 crianças com choque séptico, foi observado que as crianças que apresentaram níveis séricos de lactato mais baixos na admissão na unidade de terapia intensiva sobreviveram, demonstrando assim que o lactato é um bom preditor de mortalidade (DUKE et al., 1997).

Assim como os níveis séricos de lactato, o déficit de base também pode ser utilizado para monitorar pacientes graves (SMITH et al., 2001). O déficit de base pode ocorrer devido à acidose metabólica presente na sepse, podendo ser utilizado como estimativa indireta da hipoperfusão tecidual (KARAGIANNIS et al., 2006).

A importância da reposição volêmica precoce no paciente séptico está bem definida, no entanto há controvérsias quanto ao impacto que a escolha de determinados tipos de soluções podem exercer sobre a mortalidade desses pacientes. Aqueles que defendem o uso dos cristalóides relacionam os colóides a reações adversas e alterações na hemostasia. Os que defendem os colóides acreditam que devido à necessidade de grandes volumes e as alterações endoteliais presentes nos pacientes sépticos, os cristalóides promoveriam maior formação de edema e redução da oferta de oxigênio aos tecidos (GROCOTT; HAMILTON, 2002).

Os cristalóides são soluções que apresentam íons inorgânicos e pequenas moléculas orgânicas. A base destas soluções pode ser a glicose ou o cloreto de sódio, com a adição de potássio, cálcio e lactato, tornando-as mais semelhantes ao plasma. As soluções cristalóides podem ser isotônicas, hipotônicas ou hipertônicas. A infusão de 1L de solução salina normal (0,9%) resulta em menos de 250 ml de expansão do volume circulante. Assim sendo, para promover expansão significativa do volume plasmático, grandes volumes de cristalóides são necessários (GROCOTT; HAMILTON, 2002). Dentre os riscos da infusão de grandes volumes de

cristalóides pode-se destacar a redução da pressão coloidosmótica intravascular que promove edema intracelular e intersticial e pode resultar em disfunção orgânica (GROCOTT; HAMILTON, 2002; RUDLOFF; KIRBY, 1998).

Os colóides são soluções homogêneas contendo grandes moléculas ou partículas ultramicroscópicas. Os colóides se apresentam diluídos nas soluções cristalóides, sendo mais comumente utilizada a solução salina isotônica. No entanto, as soluções cristalóides hipertônicas também podem ser utilizadas (GROCOTT; HAMILTON, 2002). Há três principais tipos de colóides semi-sintéticos utilizados como soluções intravenosas: gelatinas, dextrans e os amidos hidroxietílicos.

Os amidos hidroxietílicos são sintetizados a partir da amilopectina derivada do milho. A amilopectina é um polímero D-glicose com uma estrutura ramificada que quando reage com o óxido de etileno na presença de catalases alcalinas, resulta na substituição de parte das moléculas de glicose pelo hidroxietil. A maioria destas substituições ocorre no carbono 2 do anel da glicose, e o restante no carbono 3 e 6. Quando a relação C2/C6 aumenta, ocorre uma degradação enzimática mais lenta, isto é, quanto maior a substituição, mais lenta é a degradação e a expansão plasmática é mais duradoura. Quando o amido não apresenta substituições, ele é rapidamente hidrolisado na corrente sanguínea. O grau de substituição (DS) varia de zero a 1. Os amidos com grau de substituição próximo de 1 apresentam maior resistência à hidrólise que o amido com baixo DS. Assim, o peso molecular e o grau de substituição definem as características individuais de cada amido, bem como a duração da expansão plasmática (GROCOTT; HAMILTON, 2002). Os amidos hidroxietílicos são comercialmente classificados de acordo com o peso molecular em: elevado peso molecular (maior ou igual a 400.000 Da), médio peso molecular (200.000 a 400.000 Da) e soluções com baixo peso molecular (menor que 200.000

Da); de acordo com a substituição molar em: hetastarch (0,62 – 0,75), pentastarch (0,5) e tetrastarch (0,4); de acordo com a relação C2/C6: maior que 8 e menor que 8 (KOZEK-LANGENECKER, 2005). Mais recentemente uma nova geração de amidos com peso molecular médio de 130 KDa e grau de substituição de 0,4 foi desenvolvida com o intuito de se obter uma solução que permita metabolização mais rápida, mas que preserve o efeito expansor do amido 200/0.5 (6%) (JUNGHEINRICH et al., 2002). Após a infusão intravenosa, a fração de baixo peso molecular é eliminada por via renal e as moléculas grandes são progressivamente hidrolisadas pela alfa-amilase sérica. Os pequenos fragmentos resultantes da hidrólise são filtrados através dos glomérulos e eliminados através da urina (TREIB et al., 1999).

Os amidos hidroxietílicos são freqüentemente utilizados como expansores plasmáticos indicados para restaurar e manter o volume intravascular, estabilizar as condições hemodinâmicas e promover melhor perfusão tecidual. Suas vantagens incluem suas propriedades oncóticas que prolongam os efeitos hemodinâmicos, a baixa incidência de reações anafiláticas e a ausência do risco de transmissão de doenças. Entretanto, seus efeitos adversos relacionados a alterações na coagulação sangüínea, bem como a alterações renais colocam limitações ao uso clínico. Schortgen et al. (2001) compararam os efeitos da reposição volêmica realizada com solução de gelatina 3% ou com amidos hidroxietílicos 6% (200kDa, grau de substituição de 0,6) em pacientes sépticos, dando ênfase à função renal destes pacientes. O estudo excluiu pacientes que apresentavam fatores de risco para insuficiência renal, bem como pacientes que haviam recebido meio de contraste iodado 30 dias antes. Assim, de modo randomizado e controlado, envolveu 129 pacientes. Pacientes tratados com a solução de amido hidroxietílico 6% receberam

no primeiro dia 33 ml/kg e, a partir do segundo dia, 20 ml/kg, sendo a duração da administração limitada a quatro dias. Os pacientes que receberam solução de gelatina modificada a 3% não tiveram sua administração limitada recebendo-a conforme a necessidade. Neste estudo, a utilização dos amidos, ventilação mecânica e uso de fármacos vasoativos foram associados com elevadas freqüências de insuficiência renal aguda. Na análise multivariada, a solução de amido hidroxietílico a 6% foi associada com falência renal aguda independentemente das alterações hemodinâmicas. Segundo os próprios autores, a maioria dos pacientes incluídos neste estudo apresentava discreto grau de disfunção renal devido à sepse. No entanto, a avaliação da fração de excreção do sódio demonstrou que esta disfunção era de origem pré-renal, não sendo considerada como fator de risco para insuficiência renal aguda. Assim, estes pacientes foram incluídos no estudo. Como conclusão do estudo, os autores sugerem que os amidos hidroxietílicos 6% sejam evitados em pacientes de risco para insuficiência renal aguda.

Por outro lado, Sakr et al. (2007) investigaram os efeitos da administração dos amidos hidroxietílicos na função renal de pacientes com sepse grave. Foi um estudo observacional que envolveu 198 unidades de terapia intensiva durante um período de 15 dias. Neste estudo, a infusão dos amidos não foi associada ao comprometimento da função renal nem foi vinculada à necessidade de hemodiálise ou hemofiltração. Os resultados deste estudo retrospectivo estão de acordo com os resultados obtidos por Jungheinrich et al. (2002), no qual concluíram que os amidos 130/0.4 podem ser utilizados em pacientes com grave comprometimento da função renal não oligúricos. Neste estudo, os autores observaram concentrações

plasmáticas residuais após 24 horas muito pequenas, sugerindo que estes amidos apresentam fácil excreção renal quando comparado aos amidos mais antigos.

Com relação às alterações na coagulação sangüínea, as desvantagens dos amidos hidroxietílicos parecem estar relacionadas ao aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada e ao decréscimo das concentrações plasmáticas do fator VIII, do fator de Von Willebrand, e do fibrinogênio, associado ao decréscimo da função plaquetária (WARREN; DURIEUX, 1997).

Estudos comparando os amidos hidroxietílicos de diferentes pesos moleculares concluíram que os amidos com alto peso molecular promovem alterações mais significantes na coagulação sangüínea (BOLDT et al., 2002). Assim sendo, amidos com baixos e médios pesos moleculares como dos amidos hidroxietílicos 130/0,4 (peso molecular de 130kDa e grau de substituição de 0,4) e os HES de 200/0,5, são preferencialmente utilizados na prática clínica. Num recente estudo desenvolvido por Madjdpour et al. (2005), soluções de amido com o mesmo grau de substituição, mas com peso molecular diferentes foram comparadas com relação aos efeitos na coagulação sangüínea. Neste estudo, os autores concluíram que embora os amidos com grande peso molecular permaneçam por tempo prolongado no compartimento intravascular, não houve diferença com relação aos efeitos na coagulação, demonstrando assim que o peso molecular não representa o fator determinante dos efeitos dos amidos na coagulação sangüínea.

3 HIPÓTESE

A sepse é motivo de estudo na medicina veterinária devido à taxa elevada de mortalidade e aos custos elevados que apresenta.

A monitoração dos animais com sepse grave e choque séptico não está bem definida. A sepse promove alterações características na microcirculação, dificultando a avaliação da perfusão tecidual. Muitos estudos na medicina humana demonstram que não se deve basear a conduta terapêutica em avaliações clínicas e rotineiras como a pressão arterial, a frequência cardíaca e o débito urinário, sendo necessário obter além das avaliações clínicas, variáveis de oxigenação e de perfusão tecidual como saturação venosa central de oxigênio, o lactato e o déficit de base, para assim programar a terapia. Assim, faz-se necessário um estudo que determine a importância dos valores de saturação venosa central de oxigênio, de lactato e da diferença de base como marcadores de prognóstico.

A hipótese é que durante a fase de ressuscitação volêmica (seis primeiras horas após a admissão na internação para o tratamento intensivo), a saturação venosa central de oxigênio, o lactato e a diferença de base são bons marcadores de prognóstico e devem complementar a avaliação clínica na determinação de metas para tratamento.

4 OBJETIVOS

Avaliar a evolução dos valores de saturação venosa central de oxigênio, dos níveis de lactato sérico e da diferença de base durante todo o período de internação em tratamento intensivo, com especial atenção para as seis primeiras horas de internação, buscando avaliar a evolução destas variáveis durante a reposição volêmica inicial, bem como identificar os valores que devem ser utilizados como guia e metas para a reposição volêmica durante essa fase do tratamento intensivo.

Avaliar a evolução de cada variável correlacionando com a mortalidade encontrada.

5 MATERIAL E MÉTODO

O estudo foi prospectivo e realizado de outubro de 2007 a outubro de 2008.

5.1 ANIMAIS

Foram incluídas no estudo, cadelas atendidas no Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Departamento de Reprodução Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídas cadelas com sepse grave secundária à infecção uterina. Todas as cadelas incluídas apresentavam no mínimo duas variáveis da resposta inflamatória sistêmica e no mínimo uma variável de disfunção orgânica na avaliação inicial (NGUYEN et al., 2006).

As variáveis da resposta inflamatória sistêmica incluem a presença de mucosas congestas, temperatura retal menor que 38,7°C ou maior que 39,5°C, taquicardia (frequência cardíaca maior que 120 bpm), taquipnéia (frequência respiratória maior que 30 movimentos respiratórios por minuto ou PaCO₂ menor que 32 mm Hg, alteração do nível de consciência, hipoalbuminemia, edema significativo ou balanço hídrico positivo maior que 20 ml/kg após 24 horas e hiperglicemia na ausência de diabetes, número de leucócitos maior que 18.000/mm³ ou menor que 5.000/mm³ ou a presença de fração neutrofílica maior que 5%.

As variáveis de disfunção orgânica incluem hipotensão arterial (pressão arterial sistólica menor que 90 mm Hg ou uma redução maior de 40 mm Hg do valor basal), relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300$; oligúria aguda (débito urinário menor que 2 ml/kg/hora), aumento dos níveis séricos de creatinina (acima de 2 mg/dl), trombocitopenia (valores menores de 200.000 plaquetas/ μl), distúrbios de coagulação, hiperbilirrubinemia (valores acima de 0,25 mg/dl) bem como níveis séricos de lactato superiores a 2,5 mmol/L.

5.3 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Os animais incluídos no estudo foram submetidos à reposição volêmica tendo como metas a manutenção da pressão arterial sistólica acima de 90 mm Hg ou pressão arterial média acima de 60 mm Hg, pressão venosa central máxima de 12 mm Hg, manutenção do débito urinário em valores maiores que 2 ml/Kg/hora; saturação venosa central de oxigênio acima de 70%; redução dos valores de lactato arterial a partir dos valores basais e redução dos valores de déficit de base a partir dos valores basais. A ressuscitação volêmica foi realizada com solução fisiológica a 0,9% (40 ml/kg/h durante as primeiras 6 h). Os animais que apresentaram sinais clínicos como edema subcutâneo e extremidades frias, receberam colóide HES 130/0.4¹ (20-30 ml/kg/dia).

A saturação venosa central de oxigênio, a diferença de base e o lactato foram avaliados a cada 90 min durante as seis primeiras horas a partir da admissão na internação (M1, M2, M3, M4, M5, M6). Após estes momentos, os mesmos parâmetros foram avaliados a cada 3 h até a alta do tratamento intensivo ou óbito.

¹ Voluven®- Fresenius Kabi Brasil- Ltda, Campinas, Brasil.

5.4 AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL

- Frequência cardíaca

Foi avaliada a cada 90 min durante as seis primeiras horas a partir da admissão no tratamento intensivo. Após este período as avaliações foram realizadas a cada três horas, por meio da auscultação cardíaca até a alta do tratamento intensivo.

- Pressão arterial sistólica

Foi avaliada a cada 90 min durante as seis primeiras horas a partir da admissão para o tratamento intensivo por meio do Doppler vascular², sendo o manguito, com largura de aproximadamente 40% do diâmetro do membro torácico direito. Ao término das seis horas iniciais, as mensurações foram realizadas a cada 90 min até a alta do tratamento intensivo ou óbito pelo mesmo método.

- Frequência respiratória

Foi avaliada por meio da observação dos movimentos torácicos durante as seis horas iniciais a partir da admissão para o tratamento intensivo a cada 90 min, e após este período a cada três horas até a alta do tratamento intensivo ou óbito.

- Tempo de preenchimento capilar e coloração de mucosa

A avaliação clínica da coloração das mucosas, bem como o tempo de preenchimento capilar foi realizado a cada 90 min durante as seis primeiras horas a partir da admissão e, após este período a cada três horas até a alta do tratamento intensivo ou óbito.

² Doppler vascular, modelo 811B- Parks Medical Ic., Aloha, EUA.

- Grau de hidratação

Foi avaliado por meio do turgor de pele, ressecamento de mucosas, proteína plasmática total e hematócrito.

- Débito urinário

As mensurações do volume urinário produzido por hora foram obtidas por meio da passagem de uma sonda uretral de tamanho apropriado ao porte do animal. Após o esvaziamento da vesícula urinária, a primeira mensuração foi realizada uma hora após o início da reposição volêmica (M0), após a admissão no tratamento intensivo a cada 90 min durante as seis primeiras horas (M1, M2, M3, M4, M5 e M6) e após este período a cada três horas até a alta do tratamento intensivo ou óbito (M7, M8...).

- Avaliação da oxigenação

No período pré-operatório (M0) a oxigenação foi avaliada por meio da colheita de sangue arterial para obtenção dos valores de pressão parcial de oxigênio (PaO_2) e da saturação arterial de oxigênio (SaO_2), realizada através da punção da artéria femoral. Após a admissão na internação para tratamento intensivo, a análise foi realizada a cada 90 min durante as seis primeiras horas de internação e, após este período a cada três horas até a alta ou óbito. As amostras colhidas foram imediatamente analisadas após a colheita através do analisador de gases e pH sanguíneo³.

³ ABL5- Radiometer, Copenhagen, Dinamarca.

- Saturação venosa central de oxigênio (SvcO₂)

Antes do término da intervenção cirúrgica, e depois de adequada assepsia foi realizado o acesso venoso central por meio da punção da veia jugular esquerda com um cateter venoso central de comprimento apropriado. A saturação venosa central de oxigênio foi avaliada a partir da admissão no tratamento intensivo (M1) a cada 90 min por meio da gasometria de amostras de sangue colhidas deste cateter. Após este período, as mensurações foram realizadas a cada três horas até a alta do tratamento intensivo ou óbito. A gasometria foi realizada através do analisador de gases e pH sangüíneo.

- Avaliação metabólica

No período pré-operatório a avaliação metabólica foi realizada por meio da colheita de sangue arterial para obtenção dos valores de pH e bicarbonato plasmático (HCO₃⁻). O lactato sérico foi avaliado⁴ por meio da colheita de sangue venoso periférico antes do início da ressuscitação volêmica (M0). Após a admissão para o tratamento intensivo, o lactato e a diferença de base foram avaliados por meio da colheita de sangue venoso central a cada 90 min durante as seis primeiras horas (M1, M2, M3, M4, M5, M6) e após este período a cada 3 h até a alta ou óbito. As amostras colhidas foram imediatamente analisadas após a colheita através do analisador de gases e pH sangüíneo.

- Avaliação da função renal

Os níveis séricos de uréia e creatinina foram avaliados a cada 24 h até a alta do tratamento intensivo (ou óbito) e sete dias após a alta.

⁴ Accutrend Lactate® Roche, São Paulo, Brasil.

5.5 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Após descrição do histórico clínico e da anamnese, os animais foram submetidos ao exame físico com avaliação da frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, frequência respiratória, temperatura retal, grau de hidratação e tempo de preenchimento capilar. A glicemia⁵ e o lactato sérico também foram avaliados nesta fase juntamente com a colheita de sangue para realização do hemograma com contagem de plaquetas e exames bioquímicos como a uréia, a creatinina, a fosfatase alcalina, a alanina aminotransferase, a bilirrubina total e a proteína sérica total. Após a avaliação física inicial e obtenção de um acesso venoso periférico, os animais foram submetidos à reposição volêmica (40 ml/kg/hora) durante 2 h, tempo durante o qual era realizada ultrassonografia abdominal para confirmação da afecção uterina. Imediatamente após o diagnóstico de piometra, os animais receberam cefalotina⁶ (22 mg/kg a cada 8 horas) e metronidazol⁷ (15 mg/kg a cada 12 horas) pela via intravenosa. Após uma hora de reposição volêmica, a pressão arterial foi reavaliada. Quando o animal persistia em hipotensão arterial (pressão arterial sistólica inferior a 90 mm Hg), iniciava-se o tratamento com dopamina⁸ (8 a 15 µg/kg/min). As doses de dopamina foram tituladas durante toda internação. A redução da dose, quando necessária, foi realizada de forma gradativa.

Quando o hemograma revelava hemoglobina abaixo de 7g%, realizava-se a transfusão do concentrado de hemácias antes da intervenção cirúrgica.

Após a avaliação pré-anestésica com mensuração da frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial sistólica, temperatura retal, tempo de

⁵ Aparelho Achu-check® portátil, Roche, São Paulo, Brasil.

⁶ Cefalotina sódica - genérico

⁷ Flagyl® - Aventis frama Ltda, São Paulo, Brasil.

⁸ Revivan® Zambon Labs Farms Ltda, São Paulo, Brasil.

preenchimento capilar e avaliação da hidratação, os animais recebiam a medicação pré-anestésica com cloridrato de tramadol⁹ (3mg/kg) pela via intramuscular. Foi realizada a tricotomia da região abdominal e cervical ventral para realização do acesso venoso central. Após a medicação pré-anestésica, os parâmetros vitais foram reavaliados e o animal submetido à indução da anestesia com propofol¹⁰ (3-5 mg/kg). Uma vez que apresentavam relaxamento da região mandibular e perda do reflexo laringotraqueal, os animais foram entubados e a anestesia foi mantida com isoflurano¹¹ em oxigênio a 100%, administrados por meio de sistema com reinalação¹². Todos os animais foram submetidos à ovário-salpingo-histerectomia. Cerca de 20 min antes do término da intervenção cirúrgica, foi realizado acesso venoso central. Imediatamente após a extubação orotraqueal, os animais foram transferidos para a unidade de recuperação pós-operatória.

Desde M1 (admissão) até o M6 (término da ressuscitação volêmica) registrou-se a frequência cardíaca, a pressão arterial sistólica, a frequência respiratória, a gasometria arterial, o débito urinário, a glicemia, o lactato (sangue venoso central), a diferença de base (sangue venoso central) e a saturação venosa central de oxigênio a cada 90 min. Após M6, os parâmetros descritos anteriormente foram registrados a cada 3 h até a alta do tratamento intensivo (M7, M8, M9...). Os valores de hematócrito e a hemoglobina foram avaliados a cada 24 h a partir da extubação, ou conforme indicação do exame físico. A uréia, a creatinina, a alanina aminotransferase, a fosfatase alcalina e a contagem de plaquetas foram avaliadas a cada 24h até a alta do tratamento intensivo. Durante a internação, foram utilizados

⁹ Tramal – Pfizer – São Paulo, Brasil.

¹⁰ Propovan® Cristália, São Paulo, Brasil.

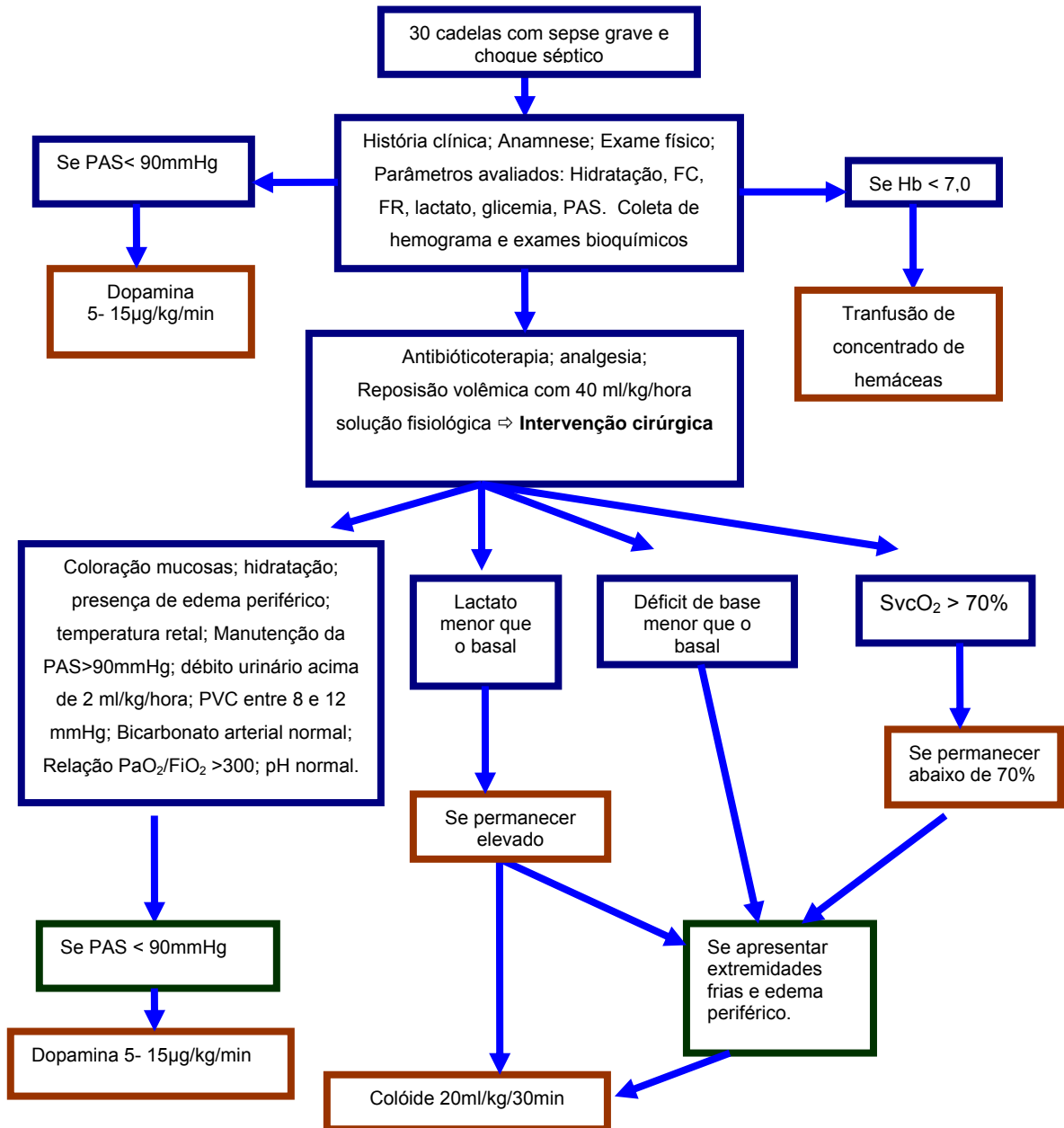
¹¹ Forane – Abbot, São Paulo, SP, Brasil.

¹² Aparelho de anestesia – Samurai III, vaporkettle mod.1415 microprocessado, Takaoka.

os seguintes analgésicos: tramadol (2,0 a 4,0 mg/kg a cada oito horas), metadona¹³ (0,1 a 0,3 mg/kg a cada 4-6 horas), morfina¹⁴ (0,1 a 0,5 mg/kg a cada 4-6 horas) ou fentanil¹⁵ em infusão contínua (dose inicial 2µg/kg e dose de manutenção de 2 a 5 µg/kg/min) e dipirona (25 mg/kg a cada oito horas). Os animais foram tratados com metoclorpramida¹⁶ (0,5 mg/kg a cada oito horas) e cloridrato de ranitidina¹⁷ (2 mg/kg a cada 12 horas), ambos pela via subcutânea.

Metadon – Cristália, São Paulo, SP, Brasil. Dimorf – Cristália – São Paulo, SP, Brasil. Fentanil – Cristália – São Paulo, SP, Brasil. Metoclorpramida – Ariston – São Paulo, SP, Brasil. Cloridrato de ranitidina – Borges Sabará – MG, Brasil.

Protocolo instituído durante as seis primeiras horas de internação para o tratamento intensivo



5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A prevalência de algumas características clínicas dos animais, analisando a relação destas características com o desfecho (alta ou óbito) foi realizada com o auxílio do teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher. A saturação venosa central de oxigênio, o déficit de base e o lactato foram comparados até a alta do tratamento intensivo utilizando a análise de variância. Foi considerada estatística significativa com $p < 0,05$.

6 RESULTADOS

6.1 DESCRIÇÃO DOS ANIMAIS INCLUÍDOS

Foram avaliados 42 animais que apresentavam critérios de inclusão no estudo. Doze animais foram excluídos por motivos diversos. Três animais foram eutanasiados por solicitação do proprietário; um deles o proprietário retirou da internação antes da alta por questões financeiras e dois vieram a óbito durante a anestesia geral. Seis animais se agitaram durante a internação e retiraram o cateter venoso central. Assim foram incluídos no estudo, um total de 30 animais, sendo 12 (40,0%) sem raça definida, sete (23,3%) Poodle, três (10,0%) Rottweiler, dois (6,7%) Pincher, dois (6,7%) Teckel, um (3,3%) Cocker, um (3,3%) Dogue Alemão, um (3,3%) Fox e um (3,3%) Pitbull (Apêndice A).

Os animais incluídos apresentavam de $9,5 \pm 2,7$ anos de idade (Tabela 1) (Apêndice A).

O número de disfunções orgânicas por animal no atendimento inicial variou de um até seis, com média e desvio padrão de $3,4 \pm 1,4$. A disfunção renal, caracterizada pelo aumento dos níveis séricos de creatinina e/ou por apresentar oligúria aguda, foi observada em 80% dos animais. Apenas um animal (3%) apresentou níveis séricos de creatinina acima dos valores normais 28 dias após a intervenção cirúrgica. Os níveis séricos de lactato estavam aumentados (acima de 2,5 mmol) em 63% dos pacientes. Disfunções orgânicas como trombocitopenia (53%), hipotensão arterial (46%) e hiperbilirrubinemia (43%) também foram frequentemente observadas.

O tempo de internação em tratamento intensivo também variou de três até 72 horas, devido ao óbito de alguns animais durante as primeiras horas de internação (Tabela 1).

Tabela 1 - Características dos animais internados: idade, peso, e tempo de permanência na internação

	N	média	d.p.	mínimo	mediana	máximo
Idade (anos)	30	9,5	2,7	6	9	15
Peso (kg)	30	14,6	12,1	3,3	10,5	60
Permanência na internação (horas)	30	29,6	19,5	3	21	72

dp – desvio padrão

Comparando-se o tempo em horas de permanência na internação para tratamento intensivo (UTI) entre os animais com alta ($34,8 \pm 18,0$ h) e os que vieram a óbito ($20,6 \pm 19,6$ h), não houve diferença estatística significativa, de acordo com o teste t para amostras independentes ($p=0,054$).

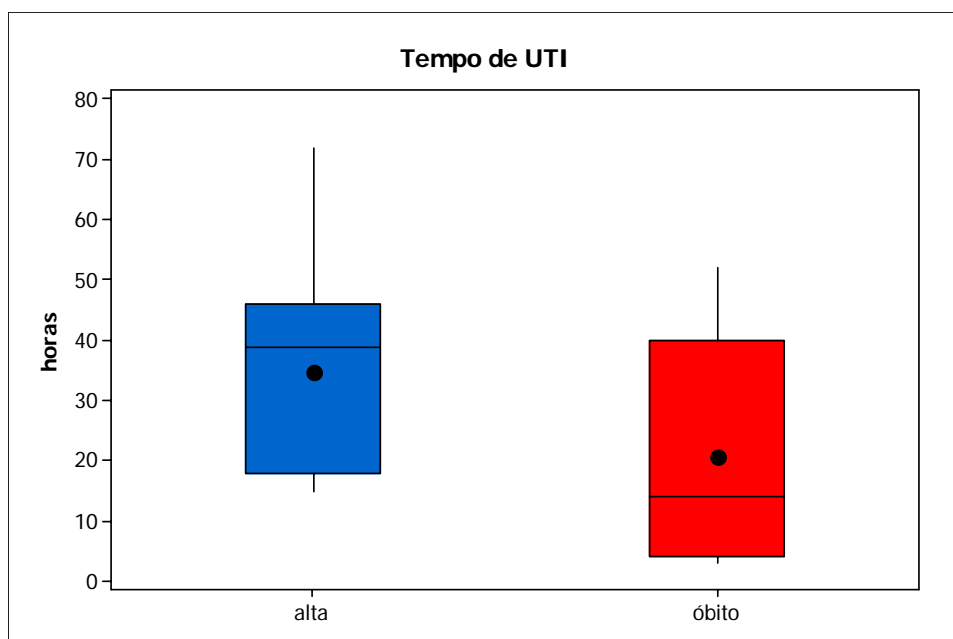


Figura 1 - Representação gráfica do tempo de permanência na internação para tratamento intensivo, em relação à evolução (alta/óbito).

6.2 RELAÇÃO ENTRE AS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS ANIMAIS E A EVOLUÇÃO

Durante o tratamento, a presença de peritonite, a necessidade de fármacos vasoativos, reposição de bicarbonato, transfusão de concentrado de hemácias, transfusão de plasma, transfusão de plaquetas, transfusão de sangue total, nutrição parenteral, colóide, bem como a ocorrência de complicações respiratórias e conseqüente necessidade de suplemento de oxigênio também foram freqüentes. Assim, buscou-se evidenciar a relação destes parâmetros entre os animais que sobreviveram e os que não sobreviveram.

Entre os 30 animais incluídos no estudo, 11 (36,7%) vieram a óbito e 19 (63,3%) permaneceram vivos. As características como a necessidade de fármaco vasoativo, a presença de complicação respiratória e a necessidade de suplemento de oxigênio foram significativamente mais observadas no grupo de animais que vieram a óbito, em comparação com aqueles que receberam alta ($p < 0,001$, $p = 0,003$ e $p = 0,003$ respectivamente) (Tabela 2) (Apêndice A).

Tabela 2 - Características clínicas dos animais em relação à evolução (alta/óbito)

	alta (N=19)		óbito (N=11)		P
	n	%	n	%	
Presença de peritonite	6	31,6	6	54,6	0,266
Necessidade de vasoativo	4	21,1	10	90,9	<0,001
Reposição de bicarbonato	6	31,6	5	45,5	0,695
Transfusão de concentrado de hemácias	5	26,3	2	18,2	0,999
Transfusão de plasma	3	15,8	3	27,3	0,640
Transfusão de plaquetas	1	5,3	0	0,0	0,999
Transfusão de sangue total	0	0,0	2	18,2	0,126
Nutrição parenteral	3	15,8	0	0,0	0,279
Administração de colóide	11	57,9	4	36,4	0,256
Complicações respiratórias	5	26,3	9	81,8	0,003
Suplemento O ₂	5	26,3	9	81,8	0,003

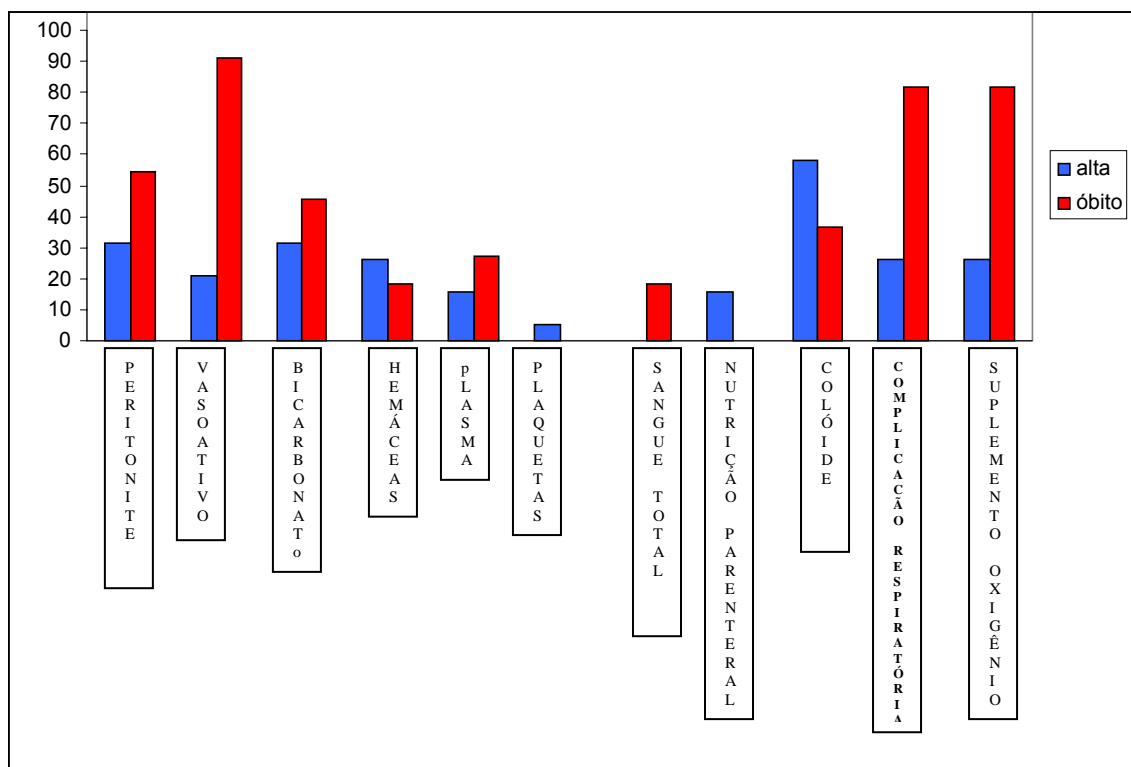


Figura 2 - Representação gráfica das características clínicas dos animais em relação à evolução (alta/óbito).

6.3 PARÂMETROS AVALIADOS

6.3.1 Pressão Arterial Sistólica

A análise de variância para o período de avaliação compreendido entre M0 e M6, indicou que existe variação significativa da pressão arterial sistólica ao longo do tempo ($p < 0,001$). Por meio do método de comparações múltiplas de Tukey, observou-se que somente a primeira avaliação (M0) foi significativamente diferente das demais (Tabela 3).

Em relação a este atributo, observou-se diferença significativa entre os animais com alta e aqueles que vieram a óbito ($p < 0,001$), sendo que os animais que receberam alta apresentaram pressão arterial mais elevada que os animais que vieram a óbito. Ainda pelo resultado da ANOVA, não foi verificado efeito de interação entre as medidas ao longo do tempo e o desfecho ($p = 0,262$). Essa ausência de interação indica que a evolução das medidas de pressão arterial sistólica ao longo do tempo foi semelhante para os dois grupos (Figura 3) (Apêndice B).

Tabela 3 - Valores médios e respectivos desvios-padrão da pressão arterial sistólica (mm Hg), nos momentos de avaliação, em relação à evolução (alta/óbito).

Momento/desfecho	N	média	d.p.	mínimo	mediana	máximo
M0: alta	19	107	33,76	40,00	120,00	150,00
Óbito	11	58	21,83	40,00	50,00	120,00
M1: alta	19	131	27,82	80,00	134,00	170,00
Óbito	11	93	32,11	50,00	100,00	150,00
M2: alta	19	141	23,78	110,00	140,00	190,00
Óbito	11	108	35,1	50,0	100,0	160,0
M3: alta	18	138	18,70	110,00	137,50	176,00
Óbito	10	98	45,4	40,0	97,5	190,0
M4: alta	19	133	17,84	107,00	130,00	180,00
Óbito	8	115	38,1	60,0	116,0	170,0
M5: alta	19	133	19,94	100,00	135,00	176,00
Óbito	7	117	39,7	50,0	125,0	170,0
M6: alta	19	133	26,99	85,00	140,00	190,00
Óbito	6	118	37,4	70,0	124,0	170,0

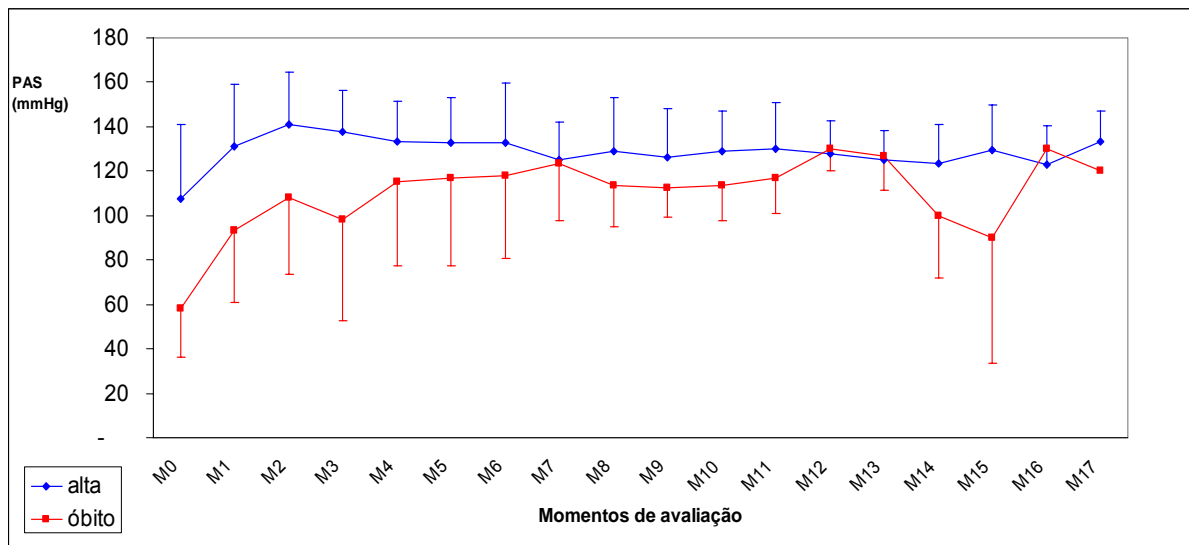


Figura 3 - Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão da pressão arterial sistólica (mm Hg) nos momentos de avaliação, em relação à evolução (alta/óbito).

6.3.2 Creatinina

A análise de variância para o período de avaliação compreendido entre o primeiro (D1) e o segundo dia de internação (D2), indicou que não existe mudança significativa da creatinina ao longo do tempo ($p=0,139$), mas existe diferença entre os animais que receberam alta e aqueles que vieram a óbito ($p=0,049$) (Tabela 4). A análise não verificou efeito de interação entre as medidas ao longo do tempo e o desfecho ($p=0,449$). Essa ausência de interação indica que a evolução dos valores de creatinina, ao longo do tempo, foi semelhante para os dois grupos (Figura 4) (Apêndice C).

Tabela 4 - Valores médios e respectivos desvios-padrão dos níveis séricos de creatinina (mg/dl), nos três primeiros dias de avaliação, em relação à evolução (alta/óbito).

Dias de internação/desfecho	N	média	d.p.	mínimo	mediana	máximo
D1: alta	19	2,517	1,479	0,92	2,3	6,0
óbito	11	3,212	2,326	0,650	2,4	8,1
D2: alta	19	1,263	1,148	0,500	0,95	5,66
óbito	5	2,800	3,040	0,500	0,66	6,37

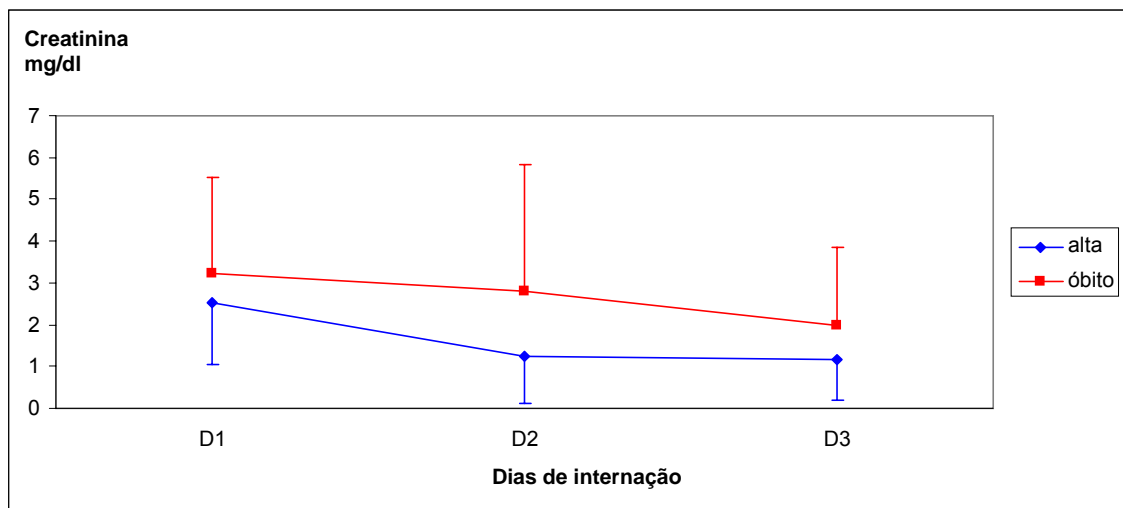


Figura 4 - Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão dos níveis séricos de creatinina (mg/dl) nos três primeiros dias de avaliação, em relação à evolução (alta/óbito).

6.3.3 Débito Urinário

A análise de variância para o período de avaliação compreendido entre M1 e M6, indicou que existe mudança significativa do débito urinário ao longo do tempo ($p < 0,001$), mas não existe diferença entre os animais que receberam alta e aqueles que vieram a óbito ($p = 0,082$) (Tabela 5). Também não foi observado efeito de interação entre as medidas ao longo do tempo e o desfecho ($p = 0,606$). Essa ausência de interação indica que a evolução da medida de débito urinário ao longo do tempo foi semelhante para os dois grupos (Apêndice D).

Uma vez detectado que houve mudança significativa do débito urinário ao longo do tempo, aplicou-se o método de comparações múltiplas de Tukey, para verificar onde ocorreram essas mudanças (dentro do período compreendido entre M0 e M6). O resultado dessa análise indicou que, em relação ao M0, todas as medidas, exceto em M1, foram mais altas do que M0. Em relação ao M1, somente a avaliação realizada em M3 apresentou valores mais elevados. Nas demais avaliações, não foram detectadas diferenças significantes (Figura 5).

Tabela 5 - Valores médios e respectivos desvios-padrão do débito urinário (ml/kg/hora), nos momentos de avaliação, em relação à evolução (alta/óbito).

tempo/desfecho	N	média	d.p.	mínimo	mediana	máximo
M0: alta	19	1,526	2,300	0,000	0,800	10,000
óbito	11	0,918	1,492	0,000	0,500	5,000
M1: alta	19	3,221	3,481	0,500	2,000	10,000
óbito	11	3,46	6,19	0,00	0,80	20,00
M2: alta	19	6,48	5,96	0,30	5,00	24,00
óbito	11	5,75	7,46	0,00	2,60	25,00
M3: alta	19	12,03	9,60	0,40	8,50	33,00
óbito	10	6,73	7,10	0,20	6,40	24,00
M4: alta	19	9,52	7,80	1,10	6,60	30,00
óbito	8	6,16	5,60	0,30	5,50	17,00
M5: alta	19	7,032	4,311	1,500	5,000	15,000
óbito	7	5,71	5,34	0,30	4,50	16,00
M6: alta	19	6,832	3,857	1,000	7,000	15,000
óbito	6	6,82	4,97	0,80	5,65	15,00

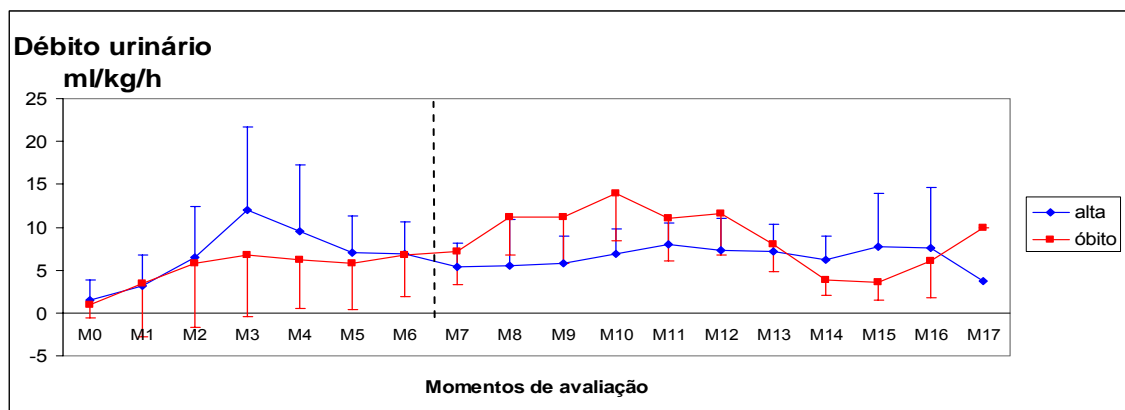


Figura 5 - Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão das mensurações de débito urinário (ml/kg/hora) nos momentos de avaliação, em relação à evolução (alta/óbito).

6.3.4 Potássio

A análise de variância para o período de avaliação compreendido entre o primeiro dia (D1) e o segundo dia de internação (D2) indicou que não existe mudança significativa do potássio ao longo do tempo ($p=0,264$), e nem entre os animais com alta e aqueles que vieram a óbito ($p=0,662$) (Tabela 6). Igualmente, não foi verificado efeito de interação entre as medidas ao longo do tempo e o desfecho ($p=0,393$). Essa ausência de interação indica que a evolução dos valores de potássio ao longo do tempo foi semelhante para os dois grupos (Figura 6) (Apêndice E).

Tabela 6 - Valores médios e respectivos desvios-padrão dos níveis séricos de potássio (mEq/L) nos três primeiros dias de avaliação, em relação à evolução (alta/óbito).

tempo/desfecho	N	média	d.p.	mínimo	Mediana	máximo
D1: alta	19	3,647	0,844	2,440	3,500	5,800
óbito	11	3,767	1,392	2,500	3,400	7,500
D2: alta	19	3,570	0,604	2,600	3,460	4,880
óbito	5	3,198	0,786	2,210	3,580	3,930

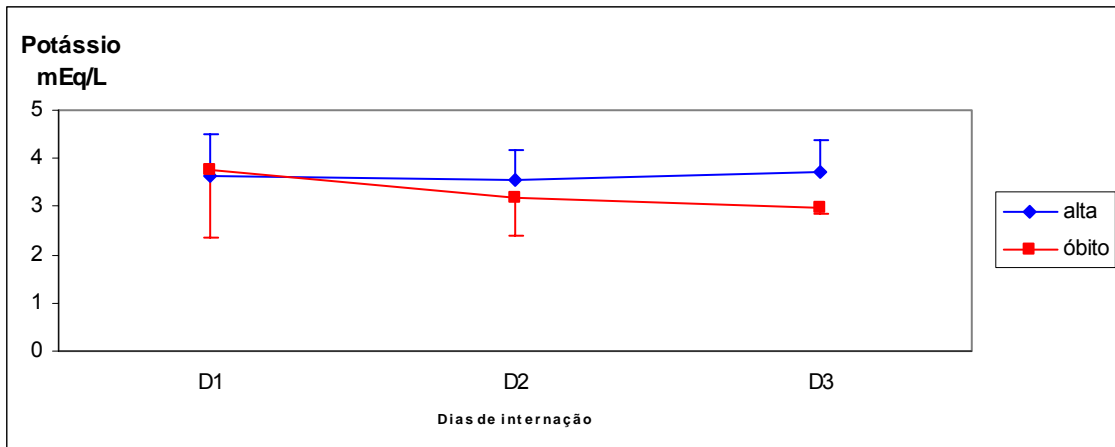


Figura 6 - Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão dos níveis séricos de potássio (mEq/L) nos três primeiros dias de avaliação, em relação à evolução (alta/óbito).

6.3.5 Saturação Venosa Central (SVCO₂)

A análise de variância para o período de avaliação compreendido entre M1 e M6, indicou que não existe mudança significativa de SVCO₂ ao longo do tempo ($p=0,258$), mas existe diferença entre os animais com alta e aqueles que vieram a óbito ($p<0,001$) (Tabela 7). Essa diferença pode ser observada na figura 7, onde os animais que receberam alta apresentaram SVCO₂ mais alto do que aqueles que vieram a óbito. Não houve efeito de interação entre as medidas ao longo do tempo e o desfecho. Essa ausência de interação indica que a evolução das medidas de SVCO₂ ao longo do tempo foi semelhante para os dois grupos (Apêndice F).

Tabela 7 - Valores médios e respectivos desvios-padrão da saturação venosa central de oxigênio (%) nos momentos de avaliação, em relação à evolução (alta/óbito).

tempo/desfecho	N	média	d.p.	mínimo	mediana	Máximo
M1: alta	19	74,58	7,23	64,00	76,00	92,00
óbito	11	62,36	10,51	47,00	60,00	79,00
M2: alta	19	77,84	9,09	49,00	78,00	95,00
óbito	11	66,82	13,17	45,00	69,00	92,00
M3: alta	19	76,42	7,69	52,00	78,00	86,00
óbito	10	59,50	16,71	21,00	62,50	78,00
M4: alta	19	73,53	9,21	50,00	75,00	87,00
óbito	8	58,00	20,23	12,00	64,50	76,00
M5: alta	19	73,95	8,87	52,00	75,00	85,00
óbito	7	58,57	15,24	37,00	66,00	73,00
M6: alta	19	74,26	5,84	64,00	73,00	83,00
óbito	6	56,83	21,92	19,00	57,00	83,00

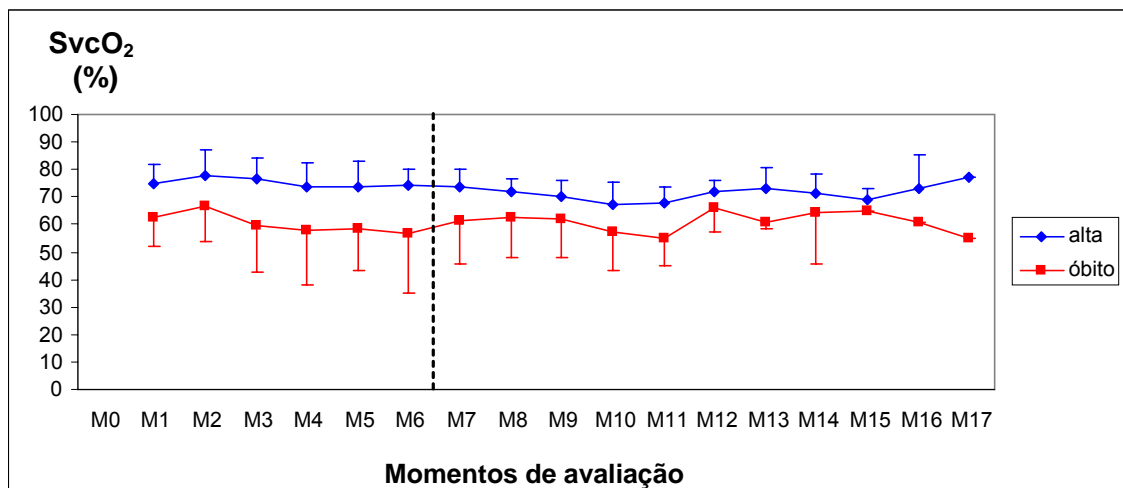


Figura 7 - Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvio-padrão da saturação venosa central de oxigênio (%) nos momentos de avaliação, em relação à evolução (alta/óbito).

6.3.6 Lactato

A análise de variância para o período de avaliação compreendido entre M0 e M6, indicou que existe mudança significativa do lactato ao longo do tempo ($p=0,001$), e também diferença entre os animais com alta e aqueles que vieram a óbito ($p<0,001$) (Tabela 8). Essa diferença pode ser observada na figura 8, onde os animais que receberam alta apresentaram a medida de lactato mais baixo do que aqueles que vieram a óbito. Quanto às diferenças ao longo do tempo, o método de comparações múltiplas de Tukey mostrou que apenas as avaliações M5 e M6 foram diferentes da avaliação M0.

A análise de variância não verificou efeito de interação entre as medidas ao longo do tempo e o desfecho ($p=0,443$). Essa ausência de interação indica que a evolução das medidas de lactato ao longo do tempo foi semelhante para os dois grupos (Apêndice G).

Tabela 8 - Valores médios e respectivos desvios-padrão do lactato (mmol/L) nos momentos de avaliação, em relação à evolução (alta/óbito)

tempo/desfecho	N	média	d.p.	mínimo	mediana	Máximo
M0: alta	19	3,079	1,510	1,000	2,600	7,000
óbito	11	4,530	2,047	2,100	4,200	7,400
M1: alta	19	2,347	1,257	0,500	2,300	5,500
óbito	11	3,773	2,183	1,100	3,700	7,000
M2: alta	19	1,737	1,389	0,500	1,200	5,300
óbito	11	3,727	2,435	1,100	3,000	7,600
M3: alta	19	1,900	1,388	0,700	1,300	5,800
óbito	10	3,990	2,622	1,000	2,900	8,100
M4: alta	19	1,811	1,391	0,500	1,200	5,200
óbito	8	3,013	2,812	0,800	2,400	9,600
M5: alta	19	1,695	1,140	0,700	1,200	4,200
óbito	7	2,129	1,086	0,800	2,200	3,300
M6: alta	19	1,753	1,158	0,500	1,600	4,300
óbito	6	2,050	1,164	0,800	2,000	3,700

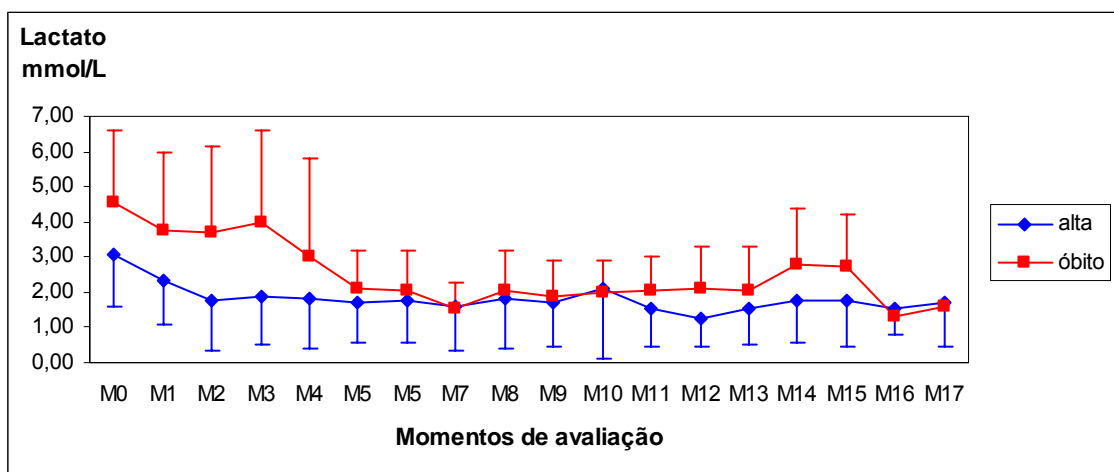


Figura 8 - Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvio-padrão do lactato (mmol/L) nos momentos de avaliação, em relação à evolução (alta/óbito).

6.3.7 Déficit de Base

A análise de variância para o período de avaliação compreendido entre M1 e M6, indicou que não existe mudança significativa do déficit de base ao longo do tempo ($p=0,909$), mas existe diferença entre os animais com alta e aqueles que vieram a óbito ($p<0,001$) (tabela 9). Essa diferença pode ser observada na figura 9, onde os animais que receberam alta apresentaram a medida de déficit de base mais elevado do que aqueles que vieram a óbito. No entanto, não houve efeito de interação entre as medidas ao longo do tempo e o desfecho ($p=0,744$). Essa ausência de interação indica que a evolução das medidas de déficit de base ao longo do tempo foi semelhante para os dois grupos (Apêndice H).

Tabela 9 - Valores médios e respectivos desvios-padrão do déficit de base (mmol/L) nos momentos de avaliação, em relação à evolução (alta/óbito)

tempo/desfecho	N	média	d.p.	mínimo	mediana	Máximo
M1: alta	19	-7,72	6,10	-19,00	-7,00	6,00
óbito	11	-16,36	3,91	-21,00	-17,00	-10,00
M2: alta	19	-7,87	5,08	-18,00	-9,00	4,00
óbito	11	-16,27	5,41	-28,00	-15,00	-10,00
M3: alta	19	-7,53	4,80	-15,00	-7,00	4,00
óbito	10	-17,00	5,56	-28,00	-15,00	-12,00
M4: alta	19	-7,74	4,58	-14,00	-8,00	4,00
óbito	8	-15,00	4,14	-24,00	-13,50	-11,00
M5: alta	19	-7,94	4,54	-14,00	-9,00	4,00
óbito	7	-13,857	2,610	-17,000	-14,000	-11,000
M6: alta	19	-8,28	4,42	-17,00	-8,00	4,00
óbito	6	-14,167	2,317	-18,000	-14,000	-11,000

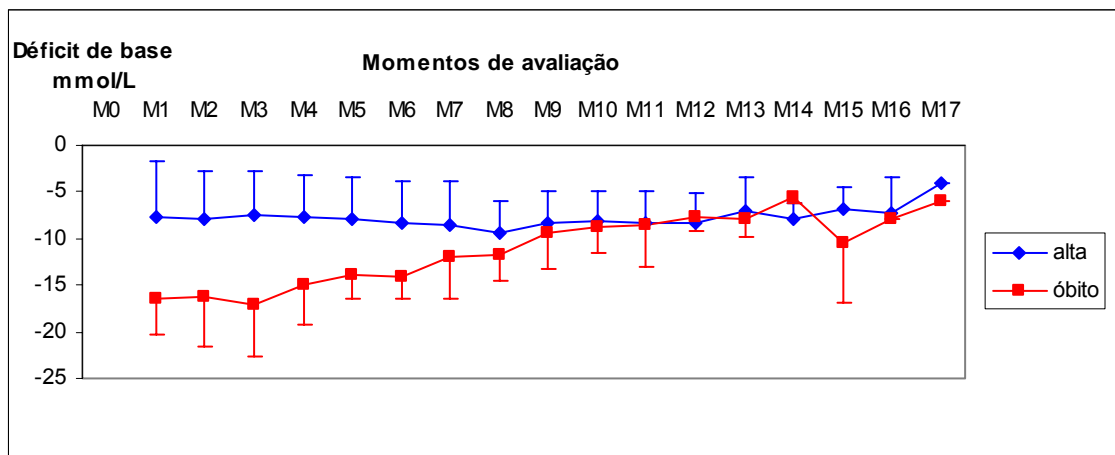


Figura 9 - Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvio-padrão do déficit de base (mmol/L) nos momentos de avaliação, em relação à evolução (alta/óbito).

6.3.8 Avaliação do pH Venoso Central

A análise de variância para o período de avaliação compreendido entre M1 e M6, indicou que não existe mudança significativa do pH venoso central ao longo do tempo ($p=0,591$), mas existe diferença entre os animais com alta e aqueles que vieram a óbito ($p<0,001$) (Tabela 10). Essa diferença pode ser observada na figura 10, onde os animais que receberam alta apresentaram a medida de pH mais elevado do que aqueles que vieram a óbito. Ainda pelo resultado da análise de variância, não houve efeito de interação entre as medidas ao longo do tempo e o desfecho ($p=0,565$). Essa ausência de interação indica que a evolução das medidas de pH ao longo do tempo foi semelhante para os dois grupos (Apêndice I).

Tabela 10 - Valores médios e respectivos desvios-padrão do potencial hidrogeniônico (pH) venoso central nos momentos de avaliação, em relação à evolução (alta/óbito).

tempo/desfecho	N	média	d.p.	mínimo	mediana	Máximo
M1: alta	19	7,2637	0,0705	7,0700	7,2700	7,3900
óbito	11	7,1409	0,0928	7,0000	7,1200	7,3100
M2: alta	19	7,2768	0,0756	7,0900	7,2800	7,4300
óbito	11	7,1309	0,1062	6,9800	7,1700	7,3000
M3: alta	19	7,2805	0,0715	7,1300	7,2900	7,4200
óbito	10	7,0640	0,2024	6,6500	7,1150	7,3300
M4: alta	19	7,2858	0,0633	7,1400	7,2900	7,4100
óbito	8	7,1325	0,1417	6,9300	7,1700	7,3100
M5: alta	19	7,2842	0,0749	7,0500	7,3000	7,3900
óbito	7	7,1271	0,1625	6,8600	7,2000	7,3000
M6: alta	19	7,2879	0,0737	7,1000	7,2900	7,4000
óbito	6	7,1650	0,1088	6,9700	7,1950	7,2900

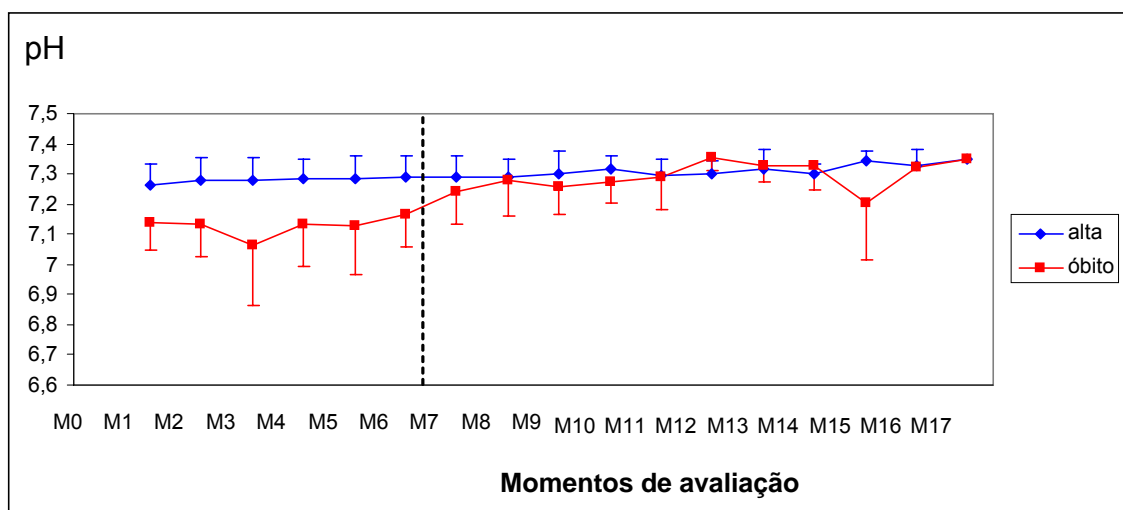


Figura 10 - Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvio-padrão do potencial hidrogeniônico (pH) venoso central nos momentos de avaliação, em relação à evolução (alta/óbito).

6.3.9 Bicarbonato

A análise de variância para o período de avaliação compreendido entre M1 e M6, indicou que não existe mudança significativa do bicarbonato ao longo do tempo ($p=0,949$), mas existe diferença entre os animais com alta e aqueles que vieram a óbito ($p<0,001$) (tabela 11). Essa diferença pode ser observada na figura 11, onde os animais que receberam alta apresentaram valores de bicarbonato mais elevados do que aqueles que vieram a óbito. Não houve efeito de interação entre as medidas ao longo do tempo e o desfecho ($p=0,667$) na análise de variância. Essa ausência de interação indica que a evolução das medidas de bicarbonato ao longo do tempo foi semelhante para os dois grupos (Apêndice J).

Tabela 11 - Valores médios e respectivos desvios-padrão do bicarbonato (mEq/L) nos momentos de avaliação, em relação à evolução (alta/óbito).

momentos/desfecho	N	média	d.p.	mínimo	mediana	Máximo
M1: alta	19	19,58	5,98	11,00	18,00	33,00
óbito	11	12,545	2,505	8,00	13,00	16,00
M2: alta	19	18,11	4,53	13,00	17,00	29,00
óbito	11	12,45	3,53	4,00	13,00	16,00
M3: alta	19	18,474	4,115	12,00	18,00	28,00
óbito	10	12,00	3,23	6,00	11,50	18,00
M4: alta	19	18,263	4,267	13,00	17,00	29,00
óbito	8	13,50	3,42	7,00	14,00	19,00
M5: alta	19	17,947	4,170	13,00	17,00	29,00
óbito	7	14,286	1,976	12,00	14,00	18,00
M6: alta	19	17,421	3,863	13,00	17,00	29,00
óbito	6	13,500	0,837	13,00	13,00	15,00

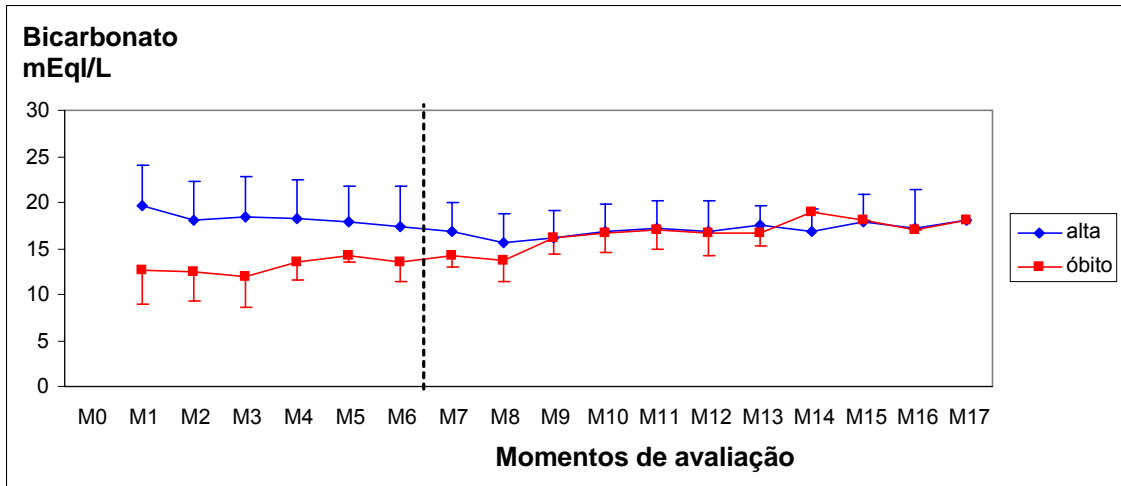


Figura 11 - Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão do bicarbonato (mEq/L) nos momentos de avaliação, em relação à evolução (alta/óbito).

7 DISCUSSÃO

A sepse grave e o choque séptico são responsáveis por cerca de 2,9% das admissões hospitalares e 10% das admissões nas unidades de terapia intensiva na medicina humana. Na medicina veterinária, a incidência de sepse é desconhecida, no entanto a taxa de mortalidade parece variar de 20 a 68% (KING, 1994).

As taxas de mortalidade destas duas afecções superam os 30% (ANGUS et al., 2001). No presente estudo, a mortalidade alcançou 36,7% demonstrando que assim como na medicina humana, a sepse grave e o choque séptico são afecções com mortalidade elevada.

Embora a sepse grave e o choque séptico possam ser originados em diversos focos sépticos, a peritonite séptica é a causa mais comum de sepse em cães. As causas de peritonite séptica incluem ingestão de corpo estranho, neoplasias gastrintestinais, enterotomias e ruptura uterina secundária à piometra (KING, 1994). Foram incluídos somente animais com sepse grave ou choque séptico secundário à piometra com o objetivo da obtenção de um grupo mais homogêneo de pacientes. Os animais apresentavam no mínimo duas variáveis de resposta inflamatória, associadas à no mínimo uma disfunção orgânica. Dos animais incluídos, 46% (13) apresentavam hipotensão arterial refratária à ressuscitação volêmica, caracterizando o quadro de choque séptico.

A piometra é uma afecção de elevada incidência em cadelas idosas (8-10 anos) (WYKES; OLSON, 1996). De acordo com Goldston (1989), o envelhecimento dos cães varia conforme o padrão racial e com o estilo de vida desses animais. Podemos considerar idosos os animais que alcançaram 75% da expectativa de vida de acordo com o padrão racial. Todos os animais incluídos neste estudo são

considerados idosos considerando o porte e a idade de cada um deles, demonstrando a maior incidência de piometra em cadelas idosas, como descrito na literatura.

Durante o diestro, a progesterona produzida pelo corpo lúteo ovariano age sobre o útero e estimula o crescimento e a atividade secretória das glândulas uterinas, promovendo assim a hiperplasia cística endometrial (WYKES; OLSON, 1996; JUTKOWITZ, 2005). O útero torna-se cístico e espessado, proporcionando o acúmulo de fluidos e bactérias nas glândulas endometriais e favorecendo a colonização bacteriana por via ascendente e o aparecimento da piometra (WYKES; OLSON, 1996). Além disso, a progesterona promove redução da resposta leucocitária e das contrações uterinas, que são mecanismos de defesa do organismo. O microorganismo mais comumente envolvido na piometra é a *Escherichia coli*. A infecção uterina inicial pode se agravar, comprometer diversos órgãos e caracterizar o quadro de sepse grave e choque séptico (FOSSUM et al., 1997).

Os sinais clínicos da piometra ocorrem de 1 a 2 meses após o estro, podendo incluir anorexia, diarreia, vômitos, poliúria, polidipsia e secreção vaginal. A secreção vaginal purulenta é o sinal clínico que mais chama a atenção dos proprietários, no entanto pode não estar presente nos casos de piometra nos quais a cervix permanece fechada, sendo considerados os casos mais graves (JUTKOWITZ, 2005). Os animais incluídos neste estudo foram admitidos no Serviço de Ginecologia e Obstetrícia com estado geral ruim e com desidratação grave. Em todos os casos, o proprietário relatava que o animal se encontrava apático e sem apetite há alguns dias. Este período variou de 4 a 10 dias, corroborando para maior gravidade dos

casos incluídos no estudo, visto que 87% dos casos apresentavam duas ou mais disfunções orgânicas.

A sepse grave e o choque séptico podem estar associados à hipovolemia absoluta bem como a hipovolemia relativa. O déficit de fluidos pode ocorrer devido às perdas para o meio externo como emese e diarreia, assim como para o meio interno nos casos em que se desenvolvem quadros efusivos como ascite, peritonite e efusão pleural. A presença de episódios eméticos e diarreia foram sinais clínicos muito frequentes (80%) nos animais deste estudo. A hipovolemia relativa ocorre devido à vasodilatação sistêmica com conseqüente má distribuição do volume sanguíneo, promovendo redução do volume sanguíneo circulatório, diminuição do retorno venoso, e nos casos mais graves, hipotensão arterial (HAUPT et al., 1985; GOSLING, 2003). A má distribuição do fluxo sanguíneo favorece inicialmente a perfusão do coração e do cérebro e prejudicando a perfusão dos rins, estômago, intestino, fígado e pele. Corroborando com isso, a ativação das células brancas do sangue e da coagulação promove a formação de microtrombos e conseqüente obstrução dos capilares, prejudicando ainda mais a perfusão orgânica. O aumento da permeabilidade capilar promove a formação de edema intersticial, reduzindo o aporte de oxigênio aos tecidos. Clinicamente as membranas tornam-se pálidas, o pulso é ruim e ocorre diminuição do nível de consciência (BOLLER; OTTO, 2009). Se o paciente evolui desta fase, o cérebro e o coração perdem o fluxo sanguíneo preferencial, há perda completa do controle vasomotor e diminuição da contratilidade cardíaca, tornando o paciente clinicamente comatoso, hipotérmico e com pulso ruim (BOLLER; OTTO, 2009). Os animais incluídos com choque séptico (46%) apresentavam-se não responsivos ao chamado do proprietário, hipotensos e hipotérmicos. Os animais com sinais clínicos inespecíficos quando não tratados

adequadamente evoluem com falência orgânica. Assim sendo, o diagnóstico precoce de sepse grave, bem como a identificação da má perfusão tecidual são fundamentais no intuito de intervir com a reposição volêmica, fármacos vasoativos e antibioticoterapia, evitando a falência de múltiplos órgãos e sistemas.

Muitos fatores contribuem para as disfunções orgânicas em pacientes sépticos. Fatores hemodinâmicos como a depleção de volume, redução do débito cardíaco (LANDRY, 2001; HAUPT et al., 1985; GOSLING, 2003), bem como vasodilatação arterial resultando em hipotensão sistêmica podem promover diretamente hipoperfusão tecidual por meio da redução da pressão de perfusão orgânica (BOURGOIN, 2005).

Inicialmente, a vasodilatação arterial promove ativação do eixo neuro-humoral e aumento do débito cardíaco secundário ao decréscimo na pós-carga cardíaca caracterizando a fase hiperdinâmica do choque. Se o tratamento com reposição volêmica e vasopressores não é instituído nesta fase, o choque evoluirá para a fase hipodinâmica caracterizada por depressão miocárdica e vasoplegia, isto é, ausência de responsividade dos vasos aos mecanismos fisiológicos que regulam a pressão arterial (WOHL; CLARK, 2000).

As citocinas liberadas durante a resposta inflamatória sistêmica atuam sobre o sistema cardiovascular de três formas: aumentam a permeabilidade vascular, promovendo o extravasamento de fluidos para o espaço extra vascular e levando a hipovolemia e à formação de edema; diminuem a contratilidade miocárdica e como consequência o débito cardíaco; comprometem a manutenção do tônus vascular proporcionando vasodilatação arterial e má-distribuição do fluxo sanguíneo (BOLLER; OTTO, 2009). A vasodilatação arterial é mediada parcialmente por citocinas (LANDRY; OLIVER 2001), liberadas pela resposta inflamatória sistêmica, e

que promovem o aumento da expressão da óxido nítrico sintase induzida (iNOS) nos vasos. A produção de óxido nítrico (NO) pela iNOS é mais intensa e de ação mais prolongada quando comparada a produção de óxido nítrico pela óxido nítrico sintase endotelial constitutiva (eNOS), que por sua vez, agiria nos rins promovendo diminuição da vasoconstrição induzida por norepinefrina, angiotensina II e por endotelinas. As citocinas estimulam a expressão da iNOS e ao mesmo tempo ocorre redução da expressão da eNOS. O óxido nítrico, por sua vez, promove vasodilatação intensa e os estudos sugerem que é o componente mais importante no contexto de hipotensão refratária no choque séptico (TAYLOR; GELLER, 2000; SCHRIER; WANG, 2004).

Quando a hipotensão arterial persiste após a reposição volêmica, é recomendada a terapia com vasopressores e fármacos inotrópicos com o intuito de elevar a pressão arterial e promover a manutenção do fluxo sanguíneo aos tecidos. Vasopressores como a noradrenalina e a dopamina são os mais utilizados em pacientes com vasodilatação periférica. A terapia com vasopressores auxilia na manutenção da pressão sanguínea arterial, mas pode promover vasoconstrição no leito esplâncnico, o que particularmente no cão, pode agravar a sepse devido a perda da função da barreira intestinal, favorecendo a translocação bacteriana (BOLLER; OTTO, 2009). Não há estudos na medicina veterinária que comparam a utilização da dopamina com os efeitos da noradrenalina em cães com sepse grave.

Segundo as normas da Campanha Sobrevivendo a Sepse de 2008 é recomendada a utilização de noradrenalina ou dopamina por acesso venoso central para a manutenção de valores de pressão arterial média em 65 mm Hg (DELLINGER et al., 2008).

A dopamina aumenta a pressão arterial média e o débito cardíaco principalmente porque eleva o volume sistólico e a frequência cardíaca. A

noradrenalina aumenta a pressão arterial média por efeito vasoconstritor com discreta elevação da frequência cardíaca e do volume sistólico quando comparado à dopamina (REGNIER et al., 1977; HOLLEMBERG et al., 2004). A noradrenalina é mais potente e parece ser mais efetiva na reversão da hipotensão em pacientes com choque séptico. A dopamina parece ter melhores benefícios em pacientes com comprometimento da função sistólica, no entanto causa mais taquicardia sendo discretamente mais arritmogênica (DELLINGER et al., 2008).

A dopamina é um precursor da noradrenalina e atua em receptores dopaminérgicos em doses baixas (1 a 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). A ativação dos receptores dopaminérgicos promove vasodilatação esplâncnica, diurese e maior fluxo sanguíneo para os rins e o sistema gastrointestinal. Em doses maiores (5 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) a dopamina estimula os receptores beta-adrenérgicos e em menor grau os receptores alfa-adrenérgicos. Assim, aumenta a contratilidade cardíaca e a frequência cardíaca com moderado aumento na resistência vascular sistêmica (MARIK, 2002). Os animais (46%) que apresentaram disfunção cardiovascular, caracterizada por hipotensão arterial refratária à reposição volêmica no início do tratamento intensivo, foram medicados com dopamina em doses que variaram entre 5 e 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. A utilização de fármacos vasoativos foi significativamente mais elevada no grupo de animais que evoluíram para o óbito inferindo que a presença de disfunção cardiovascular confere maior gravidade aos animais com sepse grave (Figura 2). Entretanto, não foi possível relacionar a presença de hipotensão arterial com o óbito, uma vez que a análise estatística mostra que a pressão arterial sistólica ao longo do tempo foi semelhante para os dois grupos (Figura 3). A literatura consultada sugere que a pressão arterial é um parâmetro pouco sensível na identificação de hipoperfusão de moderada a grave, uma vez que é possível a

ocorrência de valores normais de pressão arterial concomitantes à hipoperfusão. (BOAG; HUGHES, 2005). No entanto, vale ressaltar que a presença de hipotensão arterial como marcador de disfunção cardiovascular, infere maior gravidade ao paciente, tornando-o mais vulnerável a disfunção de múltiplos órgãos.

Quadros clínicos com hipotensão arterial grave e prolongada podem promover o aparecimento de disfunção renal, levando à insuficiência renal aguda. Os rins são bastante susceptíveis à isquemia e injúria tóxica, uma vez que recebem 20% do débito cardíaco. Além disso, a disfunção renal também é comum em animais com piometra, podendo ocorrer em 48% dos animais (WYKES; OLSON, 1996). A azotemia pré-renal como consequência da desidratação e da diminuição da perfusão renal é freqüente. Pode ocorrer lesão renal primária devido à deposição de imunocomplexos na matriz mesangial glomerular e nos capilares. Além disso, as endotoxinas agem nos túbulos renais promovendo inibição do hormônio antidiurético e perda da capacidade de concentrar a urina, resultando no aparecimento de sinais clínicos como a poliúria e polidipsia (WYKES; OLSON, 1996). Neste estudo, 24 animais (80%) apresentavam disfunção renal caracterizada por oligúria aguda e/ou azotemia. Destes animais, nove (37%) evoluíram para o óbito. No entanto, avaliando os valores de creatinina no segundo e no terceiro dia, independentemente do desfecho, observou-se redução destes valores (Figura 4) sugerindo que a ocorrência de azotemia pré-renal é elevada e possivelmente corrigida com a reposição volêmica, e que a ocorrência do óbito talvez esteja mais relacionada à presença de outras disfunções orgânicas. A azotemia não responsiva à reposição volêmica sugere necrose tubular aguda e confere um prognóstico reservado; no entanto, os valores de uréia e creatinina tendem a melhorar após a intervenção cirúrgica e o tratamento intensivo (JUTKOWITZ, 2005). Um animal (5%) manteve os níveis

séricos de uréia e creatinina discretamente elevados com 28 dias após a alta, sugerindo possível ocorrência de necrose tubular aguda em decorrência da sepse. No homem, a insuficiência renal aguda é uma complicação comum nos pacientes com sepse grave e choque séptico e contrariamente ao que ocorre na medicina veterinária, aumenta muito a mortalidade destes pacientes (SCHRIER; WANG, 2004).

A idade é responsável por alterações histomorfológicas renais, assim como pela deterioração da função renal e por nefropatias crônicas. Há diminuição do fluxo sangüíneo renal e redução do número de glomérulos e da massa de néfrons. São freqüentes alterações tubulares, incluindo atrofia, diminuição do diâmetro tubular, fragmentação e hipertrofia tubular. A taxa de filtração glomerular pode apresentar-se diminuída ao redor de 50% e há diminuição da capacidade de concentrar urina e excretar íons hidrogênio devido à redução da função dos túbulos distais (HARVEY; PADDLEFORD, 1999). Os cães idosos com nefropatia crônica frequentemente apresentam poliúria e polidipsia (GRAWER, 1994), sinais clínicos presentes em animais com piometra (WYKES; OLSON, 1996). Ao avaliar os valores de creatinina ao longo do período de internação, observa-se que, no grupo de animais sobreviventes, 95% dos animais apresentaram retorno aos níveis normais. Esses valores sugerem que estes animais apresentavam disfunção renal aguda, excluindo a possibilidade de processos crônicos em decorrência da idade.

A mensuração do débito urinário também é indicada para monitorar a perfusão e a função renal em pacientes graves. Valores anormais podem alertar sobre a existência de algum problema, bem como ajustar a terapia destes animais. Após a estabilização da hidratação, o débito urinário pode servir de guia para a fluidoterapia. Os valores normais para animais em fluidoterapia devem exceder 2

ml/kg/hora, mas vale ressaltar que a interpretação do débito urinário depende da situação clínica (MATHEWS, 2006). Neste estudo, avaliando os valores de débito urinário ao longo do tempo, houve diferença significativa (Figura 5). No entanto, não houve interação dos valores obtidos com a evolução (alta ou óbito), sugerindo que a mensuração do débito urinário não apresenta grande valor como preditor de mortalidade, devendo ser utilizado como guia para a reposição volêmica, se avaliado em conjunto com outras variáveis hemodinâmicas e de perfusão tecidual.

As anormalidades hematológicas são muito comuns em cães com sepse grave. Os animais com piometra também apresentam comumente anemia não-regenerativa, normocítica e normocrômica que pode progredir para microcítica e hipocrômica nos casos de perda sanguínea. A anemia ocorre devido à perda de eritrócitos para o lúmen uterino, simultaneamente à depressão tóxica da eritropoiese (WYKES; OLSON, 1996; FOSSUM; HEDLUND; HULSE, 1997; JUTKOWITZ, 2005). Devido à desidratação inicial, os animais apresentavam valores de hematócrito e hemoglobina inicial dentro dos padrões de normalidade. Após a hidratação e reposição volêmica, quatro animais (13%) necessitaram de transfusão de concentrado de hemácias no segundo dia de internação por apresentarem hemoglobina menor que 7mg/dl. Dois deles receberam sangue total porque não havia concentrado de hemácias disponível.

No presente estudo, a ocorrência de trombocitopenia (valores menores de 200.000 plaquetas/ μ l) foi observada em 53% dos animais na avaliação inicial. Uma vez que em 100% dos casos que sobreviveram os valores de plaquetas apresentavam-se normais dois dias após a intervenção cirúrgica, descarta-se a possibilidade da existência de outras comorbidades crônicas que pudessem promover a redução do número de plaquetas. Três animais (18,7%) que

apresentavam trombocitopenia como uma das disfunções orgânicas, vieram ao óbito. A trombocitopenia pode estar associada aos quadros de sepse devido à perda sanguínea, hemodiluição em pacientes que recebem muito volume, bem como devido à ocorrência de coagulação intravascular disseminada (VINCENT et al., 2002). A atividade plaquetária é composta por quatro fases: ativação, adesão, agregação e secreção. A adesão é mediada por glicoproteínas da membrana das plaquetas que interage com componentes da matriz subendotelial incluindo o colágeno e o fator de Von Willebrand. A glicoproteína mais abundante é a GPIIb/IIIa, responsável pela ligação do fibrinogênio e promovendo agregação plaquetária. Um estudo avaliou 34 pacientes com sepse grave, revelando menor agregação plaquetária neste grupo de pacientes e, por meio da citometria de fluxo, observou-se alteração na GPIIb/IIIa, justificando o comprometimento da função plaquetária na sepse grave (YAGUCHI et al., 2001).

A disfunção hepática também ocorre em pacientes sépticos, resultando em coagulopatias, hipoalbuminemia, icterícia devido à colestase intra-hepática, hipoglicemia e encefalopatias (BOLLER; OTTO, 2009). No estudo em tela, 40% dos animais apresentavam hiperbilirrubinemia na avaliação inicial.

No período pós-operatório, as complicações respiratórias como síndrome do desconforto respiratório agudo, lesão pulmonar aguda, edema pulmonar, efusão pleural e pneumonia foram freqüentes, ocorrendo em 46% dos animais incluídos no estudo. Destes animais, três animais apresentaram pneumonia (um deles com pneumonia aspirativa e os outros dois com pneumonia após 24 horas de internação), três animais apresentaram síndrome do desconforto respiratório agudo/lesão pulmonar aguda (confirmada pela $PaO_2/FiO_2 < 300$, necropsia e radiografia torácica), seis animais apresentaram suspeita clínica de síndrome do

desconforto respiratório agudo e edema pulmonar ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300$) e um animal apresentou somente edema pulmonar. Os resultados sugerem relação importante entre a presença de peritonite e a ocorrência de complicações pulmonares, visto que 71% dos animais que apresentaram complicações pulmonares pós-operatórias apresentavam peritonite. Dos animais que tiveram a suspeita clínica de síndrome do desconforto respiratório agudo pela redução da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ou a confirmação pela necropsia (nove animais), sete (77%) apresentavam peritonite. Esta relação também foi observada no estudo de Alwood et al. (2006), no qual foram incluídos prospectivamente 162 animais, com o intuito de investigar a ocorrência de complicações pulmonares após laparotomias. Os autores observaram complicações pulmonares pós-operatórias em 22% dos animais, dos quais seis dos oito animais (75%) que foram submetidos à laparotomia por peritonite séptica ou biliar apresentaram complicações pulmonares no período pós-operatório ($p < 0,001$). A mortalidade encontrada no estudo de Alwood et al. (2006) foi de 12,3% dos animais com complicações pulmonares pós-operatórias, comparada com a mortalidade de 57% dos animais evidenciada neste estudo no grupo de animais que desenvolveram complicações pulmonares (Figura 2). Isto ocorreu devido à maior gravidade dos pacientes avaliados, uma vez que eles apresentavam outras disfunções orgânicas concomitantes. Além disso, os animais não foram submetidos à ventilação mecânica e evoluíram para falência e parada respiratória.

A lesão pulmonar aguda e a síndrome do desconforto respiratório agudo, considerada uma condição mais grave, são síndromes associadas à resposta inflamatória sistêmica e/ou à sepse. A diferença entre estes dois quadros é a gravidade do comprometimento das trocas gasosas. A patogênese envolve lesão no endotélio e no epitélio pulmonar, citocinas pró-inflamatórias e anormalidades na

produção e na função do surfactante. Ocorre acúmulo de fluido protéico nos alvéolos e infiltração de células inflamatórias, fluidos e debris no espaço alveolar intersticial, que pode ser visualizado radiograficamente como infiltrado alveolar difuso (BOLLER; OTTO, 2009). Se radiograficamente a doença apresenta característica difusa e homogênea, com a utilização da tomografia computadorizada, foi observado que o pulmão torna-se completamente heterogêneo, com áreas gravidade-dependentes, mais afetadas pelos infiltrados e áreas menos dependentes (MAUNDER; SHUMAN; MCHUGH et al., 1986). O tratamento da síndrome do desconforto respiratório agudo baseia-se em estratégias ventilatórias, uma vez que os pacientes tornam-se hipoxêmicos e não respondem à suplementação de oxigênio (BOLLER; OTTO, 2009).

O suporte ventilatório é fundamental no tratamento de animais com síndrome do desconforto respiratório. Como não há estudos prospectivos na medicina veterinária, talvez o ideal seja utilizar as técnicas de ventilação descritas na medicina humana, e avaliar individualmente cada paciente.

No presente estudo, dos animais que desenvolveram complicações pulmonares, 21% apresentaram pneumonia. Animais com pneumonia bacteriana freqüentemente apresentam consolidação de grandes áreas pulmonares, como observado radiograficamente nos animais que desenvolveram pneumonia. Em pacientes graves, a pneumonia aspirativa é comum e pode ocorrer secundária à aspiração de conteúdo gástrico (BARTON, 2004). Esta, por sua vez, promove broncoespasmo e pneumonite química, o que gera agudamente comprometimento das trocas gasosas, favorece a colonização bacteriana e freqüentemente evolui para pneumonia aspirativa, observada em um animal deste estudo.

O reconhecimento da sepse com imediata instituição da reposição volêmica, antibioticoterapia e terapia vasopressora quando necessário é fundamental. A identificação do paciente séptico na fase inicial quando os parâmetros hemodinâmicos estão dentro dos padrões de normalidade é fundamental para o sucesso da terapia (RIVERS et al., 2005; HOTCHKISS; KARL, 2003). Para isso, variáveis de perfusão tecidual como o lactato e a diferença de base, bem como variáveis de oxigenação como a saturação venosa central de oxigênio devem ser utilizadas.

Durante o desenvolvimento da hipoperfusão, há um período em que a oferta de oxigênio aos tecidos diminui, mas o consumo de oxigênio se mantém devido ao aumento da extração de oxigênio do sangue. A extração de oxigênio aumenta gradualmente, resultando no decréscimo da saturação venosa mista de oxigênio (SVO₂). A redução da saturação de oxigênio no sangue venoso misto é um marcador precoce de hipoperfusão tecidual, entretanto, o sangue venoso misto é obtido por um cateter posicionado na artéria pulmonar (BOAG; HUGHES, 2005). Trata-se de um procedimento invasivo, poucas vezes utilizado na medicina veterinária. Por outro lado, no homem, a saturação venosa central de oxigênio tem sido utilizada como guia para avaliar a ressuscitação volêmica em pacientes com sepse grave (RIVERS et al., 2001b). A colheita de sangue venoso central deve ser realizada num cateter posicionado na veia cava. Neste estudo, como se tratavam de animais que seriam submetidos à anestesia geral inalatória para realização da ovário-salpingo-histerectomia, a passagem do cateter venoso central foi realizada dentro do centro cirúrgico depois de adequada anti-sepsia do local. Preconizou-se tricotomia da região cervical, realizada na sala de medicação pré-anestésica. A instalação do cateter venoso central foi realizada por meio da punção percutânea da

veia jugular. Trata-se de um procedimento simples, desde que realizado com técnica e assepsia adequada. Ainda que alguns autores na medicina veterinária relatem que é um procedimento difícil de realizar nos animais em emergência (BOAG; HUGHES, 2005), não foram encontradas dificuldades.

No presente estudo, a primeira colheita de sangue venoso central foi realizada duas horas após a reposição volêmica intensa. Há diferença significativa entre os valores alcançados no grupo de animais sobreviventes. Os sobreviventes apresentaram em média valores acima de 73%, enquanto que os animais que não sobreviveram não alcançaram valores iguais a 70% (Figura 7). A $SvcO_2$ menor que 70% explica a gravidade das disfunções na microcirculação (BOLLER; OTTO, 2009) e o aumento do metabolismo celular (VINCENT, 2005) no grupo de animais não sobreviventes. Em um estudo retrospectivo realizado no homem, no qual foram avaliados 65 pacientes com sepse grave e choque submetidos à reposição volêmica precoce, todos os pacientes alcançaram em média valores de $SvcO_2 \geq 70\%$. No entanto, os valores alcançados pelos pacientes sobreviventes foram significativamente maiores quando comparados aos valores encontrados no grupo de não sobreviventes (PARK, 2006).

Com relação aos níveis séricos de lactato, é importante entender a fisiologia da produção e do consumo de lactato para juntamente com outras variáveis de hipoperfusão, o quadro clínico do animal seja avaliado.

A glicólise é o primeiro passo do metabolismo da glicose. Trata-se de um processo anaeróbico que ocorre no citoplasma das células e gera piruvato. As células do cérebro, do coração e do músculo esquelético são as células que mais realizam glicólise. O metabolismo da glicose ao piruvato leva a produção de dois moles de ATP (adenosina trifosfato), energia necessária nos processos celulares.

Em condições aeróbicas, o piruvato difunde-se para a mitocôndria dentro da célula e via ciclo de Krebs e fosforilação oxidativa produz 36 mols de ATP, processo dependente de oxigênio. Nas células que não possuem mitocôndrias, como as hemácias, o piruvato é catalisado pela enzima lactato desidrogenase em lactato. O lactato produzido pelas células vermelhas difunde-se para outros tecidos que possam utilizá-lo como fonte de energia. No fígado, rins e coração, o lactato é convertido em piruvato para mais uma vez obter energia. No fígado e nos rins, o lactato é convertido em glicose via gliconeogênese. A glicose produzida pode ser estocada na forma de glicogênio ou por via sanguínea chegar a outros tecidos (GUYTON; HALL, 2002). Nos períodos em que a perfusão tecidual não está adequada e ocorre hipóxia, os tecidos utilizam a glicólise para produzir energia. Aumenta a concentração sérica de piruvato que sofre a ação da lactato desidrogenase produzindo concentrações séricas elevadas de lactato também. Se a hipóxia persiste, observaremos acidose láctica. Após restauração das condições aeróbicas, o lactato e os íons hidrogênio são consumidos e metabolizados em glicose, ou oxidam formando água e dióxido de carbono (GUYTON; HALL, 2002).

A acidose láctica ocorre quando as concentrações de lactato se elevam e promovem redução do pH sanguíneo. Pode ser classificada em acidose láctica tipo A e tipo B. Na acidose láctica tipo A, o lactato se eleva somente devido à hipóxia tecidual. Na acidose láctica tipo B, a oferta de oxigênio é adequada, no entanto há disfunção mitocondrial ou no metabolismo de carboidratos (MIZOCK; FALK, 1992). A mensuração dos níveis sanguíneos de lactato é um parâmetro muito importante na avaliação da perfusão e da oxigenação tecidual; no entanto os mecanismos que promovem a hiperlactatemia na sepse não estão bem definidos. Acredita-se que é resultado da combinação de fatores que incluem decréscimo da oferta de oxigênio

aos tecidos, hipermetabolismo celular devido à inflamação, alterações na função mitocondrial e no decréscimo da função da piruvato desidrogenase (VINCENT, 2005; GUTIERREZ; WULF, 1996). A avaliação dos níveis séricos de lactato proporciona avaliação global do paciente com choque, embora, devido a sua lenta mudança de valores, alguns autores recomendam que não deva ser utilizado como guia da reposição volêmica (VINCENT, 2005).

Elevados valores de lactato na admissão dos pacientes graves na unidade de terapia intensiva estão associados a prognósticos ruins (SMITH et al., 2001). Lagutchik et al. (1998) desenvolveram um estudo prospectivo e controlado, com o intuito de avaliar os níveis séricos de lactato em cães graves no momento da admissão na unidade de terapia intensiva. Neste estudo, foram incluídos 109 cães graves com afecções diversas e 20 animais hígidos como grupo controle. Os animais graves apresentaram valores médios de lactato significativamente mais elevados que os cães clinicamente normais ($p < 0,001$). No grupo dos animais graves, os sobreviventes apresentaram valores de lactato entre $2,96 \pm 1,83$ mmol/L, 7% morreram durante a hospitalização e 17% foram eutanasiados. Os animais que morreram apresentaram 3,9 mmol/L como concentração média de lactato, documentando a incidência de níveis séricos de lactato elevados em cães com estado grave, conforme observado neste estudo.

No estudo em tela, por tratar-se de animais com sepse grave e choque séptico os valores de lactato foram elevados, caracterizando quadros de hipoperfusão moderada segundo os valores estabelecidos por Boag e Hughes (2005). Os animais que apresentaram $4,5 \pm 2,0$ mmol/L de lactato na avaliação inicial morreram. No grupo de sobreviventes, os valores foram de $3,0 \pm 1,5$ mmol/L (Tabela 8). Considerando pacientes menos graves, Hagman et al. (2009) avaliaram os níveis

séricos de lactato em 31 cadelas com piometra comparando com um grupo controle formado por cadelas híginas. A média dos valores de lactato observada neste estudo foi de 1,6 mmol/L no grupo de cadelas com piometra e 1,2 mmol/L no grupo controle, não observando diferença significativa entre os dois grupos. Os resultados obtidos neste estudo reafirmam a correlação do lactato com a gravidade do paciente.

É importante ressaltar que a permanência dos níveis séricos de lactato elevados durante a internação é considerada como um preditor de mortalidade e de falência orgânica (BAKKER et al., 1996). Neste estudo, observa-se que os animais não sobreviventes apresentaram valores séricos de lactato mais elevados que os sobreviventes durante as seis primeiras horas de tratamento intensivo ($p < 0,001$) (Figura 8), inferindo ao lactato valor como marcador de prognóstico e preditor de mortalidade.

Em razão das disfunções renais e das disfunções cardiovasculares promovendo hipoperfusão tecidual, a acidose metabólica apresentou grande ocorrência nos animais estudados. Os níveis séricos de bicarbonato e potencial hidrogeniônico venoso central nos animais sobreviventes foram significativamente mais elevados que nos pacientes que não sobreviveram (Figura 10). A reposição de bicarbonato somente foi realizada nos animais que apresentavam disfunção renal. Em situações que a acidose é grave e prejudica a função cardiovascular, a reposição de bicarbonato de sódio é indicada. No entanto, deve-se ter conhecimento de que a acidose láctica tipo A não será corrigida com estes agentes, uma vez que a causa é a hipóxia promovida pela hipoperfusão e o tratamento mais indicado é a reposição volêmica, no intuito de restaurar o equilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio (KOVACIC, 2009a).

Embora a reposição volêmica seja o tratamento mais indicado para a acidose láctica oriunda da hipoperfusão tecidual, a utilização de solução salina 0,9% pode potencializar a acidose metabólica (KELLUM, et al., 1998). Neste estudo, com o objetivo de não interferir na avaliação do lactato sérico, optou-se pela reposição volêmica com solução salina 0,9%. No estudo de Skellett et al. (2000), alguns casos clínicos de sepse foram relatados, e os autores sugerem que após correção da hipotensão nestes pacientes, deve haver cautela com utilização da solução salina normal, com o objetivo de não potencializar a acidose metabólica e conseqüentemente a diferença de base que tem sido associada a elevada mortalidade.

Neste estudo, não houve alteração significativa dos valores de déficit de base e de pH venoso central ao longo do período de avaliação no grupo de sobreviventes, inferindo que a ressuscitação volêmica com solução salina não promoveu redução dos valores de déficit de base bem como não potencializou a acidose metabólica.

O excesso de base também pode ser utilizado para avaliação da acidose metabólica (KOVACIC, 2009b). O excesso de base (BE) é a quantidade de ácido ou base forte em milimoles necessária para titular 1 litro de sangue para um pH de 7,40 a 37°C e com pressão parcial de dióxido de carbono em 40mmHg (ASTRUP et al., 1960). Em geral, valores negativos (diferença ou déficit de base) indicam acidose metabólica, enquanto valores positivos indicam alcalose metabólica.

No homem, um estudo observacional envolvendo 148 pacientes graves inferiu que valores de BE menores que menos 4 mmol/L na admissão identificaram pacientes com elevado risco de óbito, quando acompanhado de lactato superior a 1,5mmol/L, ressaltando que a avaliação da diferença de base em associação com outras variáveis pode ser muito eficiente em pacientes graves (SMITH et al., 2001).

No estudo em tela, os animais que sobreviveram apresentaram desde o início da avaliação, valores maiores de diferença de base que os animais que não sobreviveram ($p < 0,001$)(Figura 9). Não há estudos na literatura avaliando a evolução dos valores de diferença de base em cães com sepse grave e choque séptico. No homem, o estudo de Park et al. (2006) com pacientes sépticos submetidos a ressuscitação volêmica, os níveis séricos de excesso de base apresentaram aumento linear significativo a partir do segundo dia de internação no grupo de sobreviventes. Para a medicina estes são dados muito importantes uma vez que podem identificar pacientes que hemodinamicamente estão estáveis, mas que apresentam hipoperfusão tecidual e necessitam de tratamento intensivo. Na medicina veterinária, embora ainda não haja problemas com relação ao número de vagas disponíveis para internação, o reconhecimento dos animais que precisam de tratamento intensivo é fundamental para que a terapia seja instituída o mais precocemente possível.

A manutenção da normoglicemia também é muito importante nos animais com sepse grave. A glicose é fonte de energia fundamental para o tecido do sistema nervoso que possui habilidade limitada na utilização de outros substratos. No organismo, a glicose pode ser obtida por meio da absorção de intestinal após a digestão de carboidratos, por meio da glicogenólise e por meio gliconeogênese. A homeostase da glicose é mantida através do equilíbrio entre a produção de hormônios como a insulina e a produção de glucagon, adrenalina, cortisol e o hormônio do crescimento que são hiperglicemiantes (KOENIG, 2009). Nos animais com sepse grave, a hiperglicemia pode ser observada inicialmente devido a liberação de catecolaminas endógenas e resistência periférica à insulina. No entanto, com o agravamento da sepse há redução da gliconeogênese, depleção da

reserva de glicogênio e aumento do consumo de glicose periférica. Nestes casos observa-se hipoglicemia (JUTKOWITZ, 2005). Uma vez que os animais incluídos apresentavam sepse grave ou choque séptico, é importante salientar que 36,6% dos animais apresentavam concentrações séricas de glicose menores que 65mg/dl inferindo a maior gravidade destes animais na avaliação clínica inicial.

O reconhecimento precoce dos animais com sepse grave é fundamental para a obtenção de um bom prognóstico. O exame físico e a monitoração dos animais com sepse grave e choque séptico devem ser criteriosos, buscando associar variáveis clínicas como a pressão arterial sistêmica e o débito urinário, às variáveis de perfusão tecidual como o lactato e o déficit de base, bem como às variáveis de oxigenação tecidual como a saturação venosa central de oxigênio. O suporte intensivo integral para estes animais é essencial na redução da mortalidade.

8 CONCLUSÃO

A partir dos resultados avaliados pode-se concluir que:

- O lactato, o déficit de base e a saturação venosa central são bons marcadores de prognóstico.
- A utilização destes parâmetros, como metas para a reposição volêmica durante as seis horas iniciais do tratamento parece reduzir a mortalidade, no entanto estudos multicêntricos devem ser realizados com o intuito de avaliar esta relação.

REFERÊNCIAS

ALWOOD, A. J.; BRAINARD, B. M.; LAFOND, E.; DROBATZ, K. J.; KING, L. G. Postoperative pulmonary complications in dogs undergoing laparotomy: frequency, characterization and disease-related risk factors. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 16, n. 3, p. 176-183, 2006.

ANDREWS, F. J.; NOLAN, J. P. Critical care in the emergency department: monitoring the critically ill patient. **Emergency Medicine Journal**, v. 23, p. 561-564, 2006.

ANGUS, D. C.; LINDE-ZWIRBLE, W. T.; LIDICKER, J.; CLERMONT, G.; CARCILLO, J.; PINSKY, M. R. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. **Critical Care Medicine**, v. 29, p. 1303-1310, 2001.

AIRD, W.C. The role of endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. **Blood**, v.101, p. 3765-3777, 2003.

ASTRUP, P.; JORGENSEN, K.; ANDERSEN O. S.; ENGEL, K. Acid-base metabolism: new approach. **Lancet**, v. 1, n. 7133, p. 1035 -1039, 1960.

BAKKER, J.; GRIS, P.; COFFERNILS, M.; KAHN, R.J.; VINCENT, J.L. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. **American Journal Surgery**, v.171, p. 221-226, 1996.

BARTON, L. Aspiration pneumonia. In: KING, L. **Textbook of respiratory disease in dogs and cats**. Philadelphia: WB Saunders, 2004, p. 422-430.

BOAG, A. K.; HUGHES, D. Assessment and treatment of perfusion abnormalities in the emergency patient. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, v. 35, p. 319-342, 2005.

BOLDT, J.; HAISCH, G.; SUTTNER, S.; KUMLE, B.; SCHELLHAASS, A. Effects of a new modified, balanced hydroxyethyl starch preparation (Hextend) on measures of coagulation. **British Journal of Anaesthesia**, v. 89, p. 722-728, 2002.

BOLLER, E. M.; OTTO, C. M. Septic shock. In: Silverstein, D. C.; Hooper, K. In: **Small animal critical care medicine**. St. Louis: Saunders, 2009. p. 459-463.

BONE, R. C.; FISHER, C. J. JR.; CLEMMER, T. P.; SLOTMAN, G. J.; METZ, C. A.; BALK, R. A. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone severe sepsis study group. **Critical Care Medicine**, v. 17, n. 5, p. 389-393, 1989.

BOURGOIN, A.; LEONE, M.; DELMAS, A.; GARNIER, F.; ALBANÈSE, J.; MARTIN, C. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: Effects on oxygen variables and renal function. **Critical Care Medicine**, v. 33, n. 4, p. 780 - 786, 2005.

CHAWLA, L. S.; ZIA, H.; GUTIERREZ, G.; KATZ, N. M.; SENEFF, M. G.; SHAH, M. Lack of equivalence between central and mixed venous oxygen saturation. **Chest**, v. 126, p. 1891-1896, 2004.

DELLINGER, R. P.; LEVY, M. M.; CARLET, J. M.; BION, J.; PARKER, M. M.; JAESCHKE, R.; REINHART, K.; ANGUS, D. C.; BRUN-BUISSON, C.; BEALE, R.; CALANDRA, T.; DHAINAUT, J. F.; GERLACH, H.; HARVEY, M.; MARINI, J. J.; MARSHALL, J.; RANIERI, M.; RAMSAY, G.; SEVRANSKY, J.; THOMPSON, B. T.; TOWNSEND, S.; VENDER, J. S.; ZIMMERMAN, J. L.; VINCENT, J. L. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. **Intensive Care Medicine**, v.34, n. 1, p. 17-60, 2008.

DUKE, T. D.; BUTT, W.; South, M. Predictors of mortality and multiple organ failure in children with sepsis. **Intensive Care Medicine**, v. 23, p. 684-692, 1997.

FINK, M. P. Cytopathic hypoxia: mitochondrial dysfunction as mechanism contributing to organ dysfunction in sepsis. **Critical Care Clinics**, v. 17, n.1, p. 219-237, 2001.

FOSSUM, T. W.; HEDLUND, S. C.; HULSE, D. A. Surgery of the reproductive and genital systems. In: FOSSUM, F. W. **Small Animal Surgery**. 2. ed. Missouri: Mosby, 1997. p. 538-551.

GRAWER, F. G. Insuficiência renal. In: NELSON R. W.; COUTO, C. G. **Fundamentos de medicina interna de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. p. 355-363.

GOLDSTON, R.T. Geriatrics and gerontology. **The Veterinary Clinics of North America**, v. 19, p. 1-202, 1989.

GOOKIN J. L.; ATKINS, C. E. Evaluation of the effect of pleural effusion on central venous pressure in cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 13, n. 6, p. 561-563, 1999.

GOSLING, P. Salt of the earth or a drop in the ocean? A pathophysiological approach to fluid resuscitation. **Emergency Medicine Journal**, v. 20, p. 306-315, 2003.

GROCOTT, M. P. W.; HAMILTON, M. A. Resuscitation fluids. **Vox Sanguinis**, v. 82, p. 1-8, 2002.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Metabolism of carbohydrates, and formation of adenosine triphosphate. In: GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Textbook of medical physiology**. Philadelphia: Saunders, 2002. p. 772-780.

GUTIERREZ, G.; WULF, M. E. Lactic acidosis in sepsis: a commentary. **Intensive Care Medicine**, v.22, p. 6-16, 1996.

HAGMAN, R.; REEZIGT, B.J.; LEDIN, H.B.; KARLSTAM, E. Blood lactate levels in 31 female dogs with piometra. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 51, n. 2, p. 1-9, 2008

HARVEY, R.C.; PADDLEFORD, R.R. Management of geriatric patients. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 29, n. 3, p. 683-699, 1999.

HAUPT, M. T.; GILBERT, E. M.; CARLSON, R. W. Fluid loading increases oxygen consumption in septic patients with lactic acidosis. **The American Review of Respiratory Disease**, v. 131, p. 912-916, 1985.

HOLLENBERG, S.M.; AHRENS, T. S.; ANNANE, D.; ASTIZ, M. E.; CHALFIN, D. B.; DASTA, J. F.; HEARD, S. O.; MARTIN, C.; NAPOLITANO, L. M.; SUSLA, G. M.; TOTARO, R.; VINCENT, J. L.; ZANOTTI-CAVAZZONI, S. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. **Critical Care Medicine**, v. 32, n. 9, p. 1928-1948, 2004.

HOTCHKISS, R. S.; KARL, I. E. The pathophysiology and treatment of sepsis. **New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 2, p. 138-150, 2003.

JARDIN, F.; FOURME, T.; PAGE, B.; LOUBIÈRES, Y.; VIEILLARD-BARON, A.; BEAUCHET, A.; BOURDARIAS, J. P. Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: a longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. **Chest**, v. 116, p. 1354-1359, 1999.

JUNGHEINRICH, C.; SCHARPF, R.; WARGENAU, M.; BEPPERLING, F.; BARON, J. F. The pharmacokinetics and tolerability of an intravenous infusion of the new hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%, 500mL) in mild-to-severe renal impairment. **Anesthesia Analgesia**, v. 95, p. 544-551, 2002.

JUTKOWITZ, L. A. Reproductive emergencies. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 35, p. 397-420, 2005.

KARAGIANNIS, M. H.; RENIKER, A. N.; KERL, M. E.; MANN, F. A. Lactate measurement as an indicator of perfusion. **Compendium**, v. XX, p. 287-298, 2006.

KARIMOVA, A.; PINSKY, D. The endothelium response to oxygen deprivation: biology and clinical implications. **Intensive Care Medicine**, v.27, p. 19-31, 2001.

KELLUM, J.; BELLOMO, R.; KRAMER, D.J.; PINSKY, M.R. Etiology of metabolic acidosis during saline resuscitation in endotoxaemia. **Shock**, v. 9, p. 364-368, 1998.

KING, L. G. Postoperative complications and prognostic indicators in dogs and cats with septic peritonitis: 23 cases (1989-1992). **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 204, n. 3, p. 407-414, 1994.

KOENIG, A. Hypoglycemia. In: SILVERSTEIN, D.C.; HOOPER, K. **Small animal critical care medicine**. St. Louis: Saunders, 2009. p. 295-299.

KOVACIC, J. P. Lactic acidosis. In: SILVERSTEIN, D.C.; HOOPER, K. **Small animal critical care medicine**. St. Louis: Saunders, 2009a. p. 254-257.

KOVACIC, J. P. Acid-base disturbances. In: SILVERSTEIN, D. C.; HOOPER, K. **Small animal critical care medicine**. St. Louis: Saunders, 2009b. p. 249-254.

KOZEK-LANGENECKER, S. A. Effects of hydroxyethyl starch solutions on hemostasis. **Anesthesiology**, v. 103, n. 3, p. 654-660, 2005.

LAGUTCHIK, M. S.; OGILVIE, G. K.; HACKETT, T. B.; WINGFIELD, W. E. Increased lactate concentrations in ill and injured dogs. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 8, n. 2, p. 117-127, 1998.

LANDRY, D. W.; OLIVER, J. A. The pathogenesis of vasodilatory shock. **New England Journal of Medicine**, v. 23, p. 588-595, 2001.

LEVY, M. M.; FINK, M. P.; MARSHALL, J. C.; ABRAHAM, E.; ANGUS, D.; COOK, D.; COHEN, J.; OPAL, S. M.; VINCENT, J. L.; RAMSAY, G. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ ATS/SIS International sepsis definitions conference. **Intensive Care Medicine**, v. 29, p. 530-538, 2003.

LEVY, M. M.; MACIAS, W. L.; VINCENT, J. L.; RUSSEL, J. A.; SILVA, E.; TRZASKOMA, B.; WILLIAMS, M. D. Early response to standard care predicts eventual survival in severe sepsis. **Critical Care Medicine**, v. 33, n. 10, p. 2194-2201, 2005.

MADJDOPOUR, C.; DETTORI, N.; FRASCAROLO, P.; BURKI, M.; BOLL, M.; FISH, A.; BOMBELLI, T.; SPAHN, D. R. Molecular weight of hydroxyethyl starch: is there an effect on blood coagulation and pharmacokinetics? **British Journal Anaesthesia**, v. 94, n. 5, p. 569-576, 2005.

MARIK, P. E. Low-dose dopamine: a systematic review. **Intensive Care Medicine**, v. 28, n. 7, p. 877-883, 2002.

MATHEWS, K. A. Monitoring fluid therapy and complications of fluid therapy. In: DiBartola, S. P. **Fluid, electrolyte and acid-base disorders in small animal practice**. 3. ed. St Louis: Saunders, 2006. p. 377-391.

MAUNDER, R. J.; SHUMAN, W. P.; MCHUGH, J. W.; MARGLIN, S. I.; BUTLER, J. Preservation of normal lung regions in the adult respiratory distress syndrome: analysis by computed tomography. **Journal of American Medical Association**, v. 255, n. 18, p. 2463-2465, 1986.

MCGEE, S.; ABERNETHY, W. B.; SIMEL, D. L. Is this patient hypovolemic? **The Journal of American Medical Association**, v. 281, p. 1022-1029, 1999.

MIZOCK, B. A.; FALK, J. L. Lactic acidosis in critical illness. **Critical Care Medicine**, v. 20, n. 1, p. 80-93, 1992.

NGUYEN, H. B.; RIVERS, E. P.; ABRAHAMIAN, F. M.; MORAN, G. J.; ABRAHAM, E.; TRZECIAK, S.; HUANG, D. T.; OSBORN, T.; STEVENS, D.; TALAN, D. A. Severe sepsis and septic shock: Review of literature and emergency department

management guidelines. **Annals of Emergency Medicine**, v. 48, n. 1, p. 28-54, 2006.

OUDEMANS-VAN STRAATEN, H. M.; JANSEN, P. G.; TE VELTHUIS, H.; BEENAKKERS, I. C.; STOUTENBEEK, C. P.; VAN DEVENTER, S. J.; STURK, A.; EYSMAN, L.; WILDEVUUR, C. R. Increased oxygen consumption after cardiac surgery is associated with the inflammatory response to endotoxemia. **Intensive Care Medicine**, v. 22, n. 4, p. 294-300, 1996.

PADDLEFORD, R.R. Anesthetic considerations in patients with preexisting problems or conditions. In: **Manual of small animal anesthesia**. 2.ed. Philadelphia: Saunders, 1999. p. 267-317.

PARK, M.; AZEVEDO, L. C. P.; MACIEL, A. T.; PIZZO, V. R.; NORITOMI, D. T.; CRUZ NETO, L. M. DA. Evolutive standard base excess and serum lactate level in severe sepsis and septic shock patients resuscitated wuth early goal – directed therapy: still outcome markers? **Clinics**, v. 61, n. 1, p. 47-52, 2006.

REGNIER, B.; RAPIN, M.; GORY, G.; LEMAIRE, F.; TEISSEIRE, B.; HARARI, A. Hemodynamics effects of dopamine in septic shock. **Intensive Care Medicine**, v. 3, n. 2, p. 47-53, 1977.

RIVERS, E.; NGUYEN, B.; HAVISTAD, S.; RESSLER, J.; MUZZIN, A.; KNOBLICH, B.; PETERSON, E.; TOMLANOVICH, M. Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. **New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 19, p. 1368-1377, 2001a.

RIVERS, E. P.; ANDER, D. S.; POWELL, D. Central venous oxygen saturation monitoring in the critically ill patient. **Current Opinion in Critical Care**, v. 7, n. 3, p. 204-211, 2001b.

RIVERS, E. P.; MCLINTYRE, L.; MORRO, D. C.; RIVERS, K. K. Early and innovative interventions for severe sepsis and septic shock: taking advantage of a window of opportunity. **Canadian Medical Association Journal**, v. 173, n. 9, p. 1054-1065, 2005.

RUDLOFF, E.; KIRBY, R. Fluid therapy. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 28, n. 2, p. 297-328, 1998.

SAKR, Y.; REINHART, K.; SIPMANN, F. S.; ZAVALA, E.; BEWLEY, J.; MARX, G.; VINCENT, J. L. Effects of hydroxyethyl starch administration on renal function in citically ill patients. **British Journal of Anaesthesia**, v. 98, n. 2, p. 216-224, 2007.

SCHRIER, R. W.; WANG, W. Mechanisms of disease: Acute renal Failure and sepsis. **New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 2, p. 159-169, 2004.

SCHORTGEN, F.; LACHERADE, J. C.; BRUNEEL, F.; CATTANEO, I.; HEMERY, F.; LEMAIRE, F.; BROCHARD, L. Effects of hydroxyethylstrach and gelatin on renal function in severe sepsis. A multicentre randomized study. **Lancet**, v. 357, n. 9260, p. 911-916, 2001.

- SKELLETT, S.; MAYER, A.; DURWARD, A.; TIBBY, S.M.; MURDOCH, I.A. Chasing the base deficit: Hyperchloraemic acidosis following 0,9% saline fluid resuscitation. **Archives of Disease in Childhood**, v.83, p. 514-516, 2000.
- SMITH, I.; KUMAR, P.; MOLLOY, S.; RHODES, A.; NEWMAN, P. J.; GROUNDS, R. M.; BENNETT, E. D. Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. **Intensive Care Medicine**, v. 27, n. 1, p. 74-83, 2001.
- TAYLOR, B. S.; GELLER, D. A. Molecular regulation of the human inducible nitric oxide synthase (iNOS) gene. **Shock**, v. 13, n. 6, p. 413-424, 2000.
- TREIB, J.; BARON, J. F.; GRAUER, M. T.; STRAUSS, R. G. An international view of hydroxyethyl starches. **Intensive Care Medicine**, v. 25, n. 3, p. 258-268, 1999.
- VARPULA, M.; KARLSSON, S.; RUOKONEN, E.; PETTILÄ, V. Mixed venous oxygen saturation cannot be estimated by central venous oxygen saturation in septic shock. **Intensive Care Medicine**, v. 32, n. 9, p.1336-1343, 2006.
- VINCENT, J. L. Septic shock. In: FINK, M. P.; ABRAHAM, E.; VINCENT, J. L.; KOCHANEK, P. M. **Textbook of critical care**. 5. ed. Philadelphia: Saunders, 2005. p. 1259-1265.
- VINCENT, J. L.; GERLACH, H. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: An evidence-based review. **Critical Care Medicine**, v. 32, n. 11, p. s451-454, 2004.
- VINCENT, J. L.; YAGUSHI, A.; PRADIER, O. Platelet function in sepsis. **Critical Care Medicine**, v. 30, n. 5, p. s313-317, 2002.
- WARREN, B. B.; DURIEUX, M. E. Hydroxyethyl starch: safe or not? **Anesthesia Analgesia**, v. 84, n. 1, p. 206-212, 1997.
- WOHL, J. S.; CLARK, T. P. Pressor therapy in critically ill patients. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 10, n. 1, p. 19-33, 2000.
- WYKES, P. G.; OLSON, P. N. Moléstias do útero. In: BOJRAB, M. J. **Mecanismos da moléstia na cirurgia dos pequenos animais**. 2ed. São Paulo: Manole, 1996. p. 665-669.
- YAGUCHI, A.; PRADIER, O.; LOBO, F. Platelet aggregation is impaired at the level of cyclo-oxygenase and thromboxane synthetase in severe sepsis. **Intensive Care Medicine**, v. 27, p. 166-176, 2001.

Apêndice A – Características individuais dos cães avaliados.

Animaís	Raça	Idade (anos)	Peso (kg)	Nº Disf. orgânicas	Presença de Peritonite	Recebeu Vasoativo	Recebeu Bicarbonato	Transfusão hemáceas	Transfusão plasma	Transfusão plaquetas	Transfusão sangue total	Parenteral	Volume	Complicação Respiratória	Suplemento O2	Desfecho	UTI (h)	
1	SRD	15	17	4	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	óbito	30	
2	SRD	12	25	5	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	alta	43
3	Pinscher	12	3,3	4	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	óbito	4	
4	Poodle	8	5,2	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	alta	39	
5	Teckel	11	9	2	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	óbito	52	
6	Poodle	8	7	5	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	alta	39	
7	Rottweiler	8	20	6	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	alta	52	
8	SRD	12	12	1	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	alta	45	
9	SRD	10	25	4	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	óbito	6	
10	SRD	7	12	4	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	óbito	5	
11	Poodle	8	11	3	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim	óbito	52	
12	SRD	11	19	2	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	alta	46	
13	Poodle	11	6	4	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	alta	44	
14	Dogue	7	60	5	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	alta	72	
15	Teckel	8	10	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	alta	59	
16	Cocker	9	9	2	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	alta	59	
17	Poodle	8	5	1	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	alta	17	
18	SRD	6	22	5	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	alta	22	
19	SRD	9	7	4	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	óbito	40	
20	SRD	6	12	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	alta	15	
21	Pinscher	15	5	6	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	óbito	3	
22	Poodle	13	6	4	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	óbito	3	
23	Poodle	9	5	4	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	óbito	14	
24	Fox	13	5	3	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	alta	20	
25	Rottweiler	8	25	1	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	alta	16	
26	Rottweiler	7	40	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	alta	20	
27	Pitbull	5	22	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	alta	18	
28	SRD	12	15	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	alta	18	
29	SRD	6	10	1	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	alta	17	
30	SRD	10	7	4	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	óbito	18	

Apêndice C – Valores individuais de creatinina (mg/dl) no primeiro, segundo e terceiro dia de internação.

Animais	D1	D2	D3	Desfecho
1	5,60	6,37		óbito
2	2,50	1,52		alta
3	2,40			óbito
4	0,92	0,69	0,68	alta
5	1,30	0,66	0,70	óbito
6	1,30	0,96	0,90	alta
7	2,96	0,50		alta
8	2,00	0,56	0,50	alta
9	5,00			óbito
10	1,39			óbito
11	8,10	5,89	3,30	óbito
12	2,60	0,85	0,84	alta
13	0,96	0,81	0,65	alta
14	4,80	5,66	3,50	alta
15	4,95	2,24	1,33	alta
16	1,20	0,90	1	alta
17	1,60	0,95		alta
18	2,70	1,32		alta
19	1,20	0,59		óbito
20	2,30	1,50		alta
21	2,19			óbito
22	4,60			óbito
23	2,90			óbito
24	1,50	0,85		alta
25	4,00	1,12		alta
26	2,90	1,13		alta
27	1,70	0,61		alta
28	6,00	1,33		alta
29	0,94	0,50		alta
30	0,65	0,50		óbito

Apêndice E – Valores individuais de potássio (mEq/L) no primeiro, segundo e terceiro dia de internação.

Animais	D1	D2	D3	Desfecho
1	4,38	3,77		óbito
2	4,34	3,4		alta
3	3,5			óbito
4	2,81	3,12	3,77	Alta
5	4,1	3,93	2,84	óbito
6	3,08	3,68	3,6	Alta
7	4,35	2,8	3	Alta
8	3,92	3,3	5,29	Alta
9	2,7			óbito
10	3,4			óbito
11	7,5	3,58	3,13	óbito
12	3,31	3,31	4,09	Alta
13	2,44	3,36	3,6	Alta
14	5,8	4,88	3,6	Alta
15	4,7	3,15	3	Alta
16	3,33	3,46	3,5	Alta
17	2,71	4,21		Alta
18	4,23	3,71		Alta
19	3,2	2,21	3	óbito
20	3	3,5		Alta
21	4,3			óbito
22	2,5			óbito
23	2,86			óbito
24	2,68	2,6		Alta
25	3,5	3,56		Alta
26	3,69	4,8		Alta
27	3,25	3,8		Alta
28	4,4	4,19		Alta
29	3,75	3		Alta
30	3	2,5		óbito

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)