

**UFRRJ**  
**INSTITUTO DE VETERINÁRIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA**  
**VETERINÁRIA**

**DISSERTAÇÃO**

**COMPARAÇÃO DE PROTOCOLOS DE FLUIDOTERAPIA PRÉ-  
OPERATÓRIA ASSOCIADO A ANESTESIA INALATÓRIA OU  
INTRAVENOSA TOTAL PARA PROCEDIMENTOS ANESTÉSICOS  
EM CÃES COM SEPSE**

**Virgínia Conceição Tavares Lima**

**2020**



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO**  
**INSTITUTO DE VETERINÁRIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA**  
**VETERINÁRIA**

**COMPARAÇÃO DE PROTOCOLOS DE FLUIDOTERAPIA PRÉ-  
OPERATÓRIA ASSOCIADO À ANESTESIA INALATÓRIA OU  
INTRAVENOSA TOTAL PARA PROCEDIMENTOS ANESTÉSICOS  
EM CÃES COM SEPSE**

**VIRGÍNIA CONCEIÇÃO TAVARES LIMA**

*Sob a Orientação da Professora*

**Cássia Maria Molinaro Coelho**

Dissertação submetida como requisito parcial  
para obtenção do grau de **Mestre em  
Medicina Veterinária**, no Programa de Pós-  
Graduação em Medicina Veterinária, Área de  
Concentração em Ciências Clínicas.

Seropédica, RJ

Fevereiro de 2020

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Biblioteca Central / Seção de Processamento Técnico

Ficha catalográfica elaborada  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

L732c      Lima, Virgínia Conceição Tavares, 1988-  
            Comparação de protocolos de fluidoterapia pré  
operatória associado a anestesia inalatória ou  
intravenosa total para procedimentos anestésicos em  
cães com sepse / Virgínia Conceição Tavares Lima. -  
Seropédica, 2020.  
            63 f.

            Orientadora: Cássia Maria Molinaro Coelho.  
Dissertação (Mestrado). -- Universidade Federal Rural  
do Rio de Janeiro, Programa de Pós-graduação em  
Medicina Veterinária, 2020.

            1. Cadelas. 2. Piometra. 3. Reposição volêmica. I.  
Coelho, Cássia Maria Molinaro, 1979-, orient. II  
Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.  
Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária III.  
Título.

## **DEDICATÓRIA**

**Dedico este trabalho a todos os pacientes e seus tutores  
por tornarem este estudo possível**

## AGRADECIMENTOS

A Deus, ao Universo e todas as energias que durante toda a trajetória deste projeto me impulsionaram.

Aos meus pais, Eduardo e Marinéa, por toda a entrega e dedicação para que eu pudesse ter a oportunidade de poder sonhar e alçar vôos altos.

A minha noiva, Anninha, pelo apoio em todos os momentos, pelo incentivo e por me fazer perceber que subir uma montanha é cansativo, mas a vista do cume faz valer a pena.

Ao meu orientador, Jonimar Paiva, obrigada por todo o ensinamento, por cada abraço e carinho e principalmente por sempre acreditar no meu potencial. Tenho certeza que você esteve comigo em todos esses processos.

A minha orientadora, Cassia Maria Molinaro, que me fez rir e chorar na mesma intensidade, mas que demonstrou no momento mais decisivo dessa caminhada o que é estar ao lado.

Aos professores, Carlos Henrique, Cristiane Baldani, Francisco Baroni, por disponibilizar seus laboratórios para que minhas amostras fossem processadas. A dupla de experimento e vida, Anna Julia, muito obrigada por ser meu equilíbrio, por todas as risadas, companhias, acolhimentos e trocas. Obrigada por tornar nosso trabalho tão especial.

A Ana Carolina, Maria Eduarda e Lucineia, obrigada pela amizade e o desprendimento de sempre me auxiliar nos momentos mais caóticos.

A equipe de Anestesiologia, Cirurgia, Microbiologia e Patologia Clínica do Hospital Veterinário de Pequenos Animais, muito obrigada! Pelas trocas de informações, pelas amostras recebidas foras de horário normal, pela prestatividade em todos os momentos.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE MEDICINA VETERINÁRIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA  
(PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS)

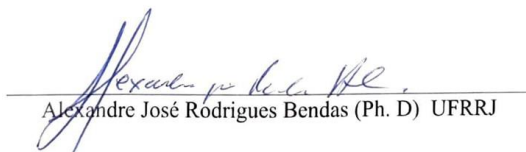
VIRGINIA CONCEICAO TAVARES LIMA

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Medicina Veterinária, no Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária (Patologia e Ciências Clínicas), área de Concentração em Ciências Clínicas.

DISSERTAÇÃO APROVADA EM 18/02/2020



Cassia Maria Molinaro Coelho<sup>1</sup> (Ph. D) UFRRJ  
(presidente)



Alexandre José Rodrigues Bendas (Ph. D) UFRRJ



Marcos Lopes de Miranda (Ph. D) UERJ

## I Still a Rise

You may write me down in history  
With your bitter, twisted lies,  
You may trod me in the very dirt  
But still, like dust, I'll rise.

Does my sassiness upset you?  
Why are you beset with gloom?  
'Cause I walk like I've got oil wells  
Pumping in my living room.

Just like moons and like suns,  
With the certainty of tides,  
Just like hopes springing high,  
Still I'll rise.

Did you want to see me broken?  
Bowed head and lowered eyes?  
Shoulders falling down like teardrops,  
Weakened by my soulful cries?

Does my haughtiness offend you?  
Don't you take it awful hard  
'Cause I laugh like I've got gold mines  
Diggin' in my own backyard.

You may shoot me with your words,  
You may cut me with your eyes,  
You may kill me with your hatefulness,  
But still, like air, I'll rise.

Does my sexiness upset you?  
Does it come as a surprise  
That I dance like I've got diamonds  
At the meeting of my thighs?

Out of the huts of history's shame  
I rise  
Up from a past that's rooted in pain  
I rise  
I'm a black ocean, leaping and wide,  
Welling and swelling I bear in the tide.

Leaving behind nights of terror and fear  
I rise  
Into a daybreak that's wondrously clear  
I rise  
Bringing the gifts that my ancestors gave,  
I am the dream and the hope of the slave.  
I rise  
I rise  
I rise

Maya Angelou

## RESUMO

TAVARES-LIMA, Virgínia Conceição. **Comparação de protocolos de fluidoterapia pré-operatória associado a anestesia inalatória ou intravenosa total para procedimentos anestésicos em cães com sepse.** 2020. f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária – Patologia e Ciências Clínicas). Instituto de Veterinária, Departamento de Medicina e Cirurgia Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2020.

A sepse é uma síndrome de disfunções orgânicas frente a uma resposta desregulada do organismo a uma infecção. Certamente a disfunção cardiovascular se destaca em incidência e influência na morbidade do paciente desta forma, esse estudo clínico teve a proposição de avaliar diferentes protocolos de fluidoterapia associados à anestesia inalatória ou total intravenosa, na estabilidade hemodinâmica de cadelas com sepse, submetida a procedimento cirúrgico, para controle do foco infeccioso. Foram incluídas 32 cadelas, com diagnóstico de piometra e sepse (foco infeccioso mais uma disfunção orgânica), atendidas no HVPA – UFRRJ no período de 2018 a 2019. Após admissão, diagnóstico, avaliação clínica e laboratoriais, os pacientes foram distribuídos de maneira aleatória nos grupos Propofol 5 (P[5] - fluidoterapia restritiva pré-operatória na taxa de 5mL/kg/h e anestesia geral intravenosa), Propofol 10 (P[10]- fluidoterapia liberal pré-operatória na taxa de 10mL/kg/h e anestesia geral intravenosa) e Isoflurano 5 (I[5] – fluidoterapia restritiva pré-operatória na taxa de 5mL/kg/h e anestesia geral inalatória). Foram analisados os seguintes parâmetros: Lactato na admissão (LAC 1), pré cirúrgico (LAC 2) e na liberação (LAC 3) frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (*f*), pressão arterial sistólica (PAS), temperatura retal (TEMP), saturação de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) e taxa de extração de dióxido de carbono (ETCO<sub>2</sub>) nos seguintes momentos PRE, T10, T20, T30, T40, T50, TEXT e TLIB. A depuração de lactato ( LAC 3-LAC 1 ) foi positivo somente no grupo P[5], com o grupo P[10] tendo os melhores valores. Não houve diferença estatística no requerimento de vasopressores entre os grupos. A fluidoterapia liberal apresentou maior estabilidade cardiovascular quando comparado com a fluidoterapia restritiva no período perioperatório. Com relação a anestesia geral, o isoflurano apresentou maior estabilidade cardiorespiratória que o propofol na manutenção anestésica. Os resultados demonstraram que, apesar de todos os três protocolos propostos serem seguros e sem diferença em superioridade entre eles, algumas alterações observadas podem ser relevantes e ponderadas quando for possível a individualização da terapêutica no paciente.

Palavra-chave: *cadelas, piometra, estabilidade cardiovascular, disfunção orgânica, hipotensão arterial*

## ABSTRACT

Sepsis is a syndrome of organic dysfunctions due to an unregulated response of the organism to an infection. Certainly cardiovascular dysfunction stands out in incidence and influence on the patient's morbidity. Thus, this clinical study had the purpose of evaluating different fluid therapy protocols associated with anesthesia: inhalation or total intravenous, in the hemodynamic stability of bitches with sepsis, submitted to surgical procedure, to control the infectious focus. 32 bitches were included, diagnosed with pyometra and sepsis (infectious focus plus an organic dysfunction), attended at HVPA - UFRRJ in the period from 2018 to 2019. After admission, diagnosis, clinical and laboratory evaluation, patients were randomly assigned to groups Propofol 5 (P [5] - preoperative restrictive fluid therapy at a rate of 5mL / kg / h and intravenous general anesthesia), Propofol 10 (P [10] - preoperative liberal fluid therapy at a rate of 10mL / kg / h and general anesthesia intravenous) and Isoflurane 5 (I [5] - preoperative restrictive fluid therapy at a rate of 5mL / kg / h and general inhalation anesthesia). The following parameters were analyzed: Lactate at admission (LAC 1), pre-surgical (LAC 2) and at release (LAC 3) heart rate (HR), respiratory rate (f), systolic blood pressure (SBP), rectal temperature (TEMP), oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) and carbon dioxide extraction rate (ETCO<sub>2</sub>) at the following moments PRE, T10, T20, T30, T40, T50, TEXT and TLIB. Lactate clearance (LAC 3-LAC 1) it was positive only in group P [5], with group P [10] having the best values. There was no statistical difference in the requirement for vasopressors between the groups. Liberal fluid therapy showed greater cardiovascular stability when compared to restrictive fluid therapy in the perioperative period. Regarding general anesthesia, isoflurane showed greater cardiorespiratory stability than propofol in anesthetic maintenance. The results showed that, although all three protocols proposed are safe and with no difference in superiority between them, some observed changes can be relevant and considered when it is possible to individualize therapy in the patient.

Keyword: *bitches, pyometra,, cardiovascular stability, organ dysfunction, arterial hypotension*

## SUMÁRIO

|                                                                                                                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| INTRODUÇÃO.....                                                                                                                                                                             | 1  |
| CAPÍTULO 1 – REVISÃO DE LITERATURA.....                                                                                                                                                     | 4  |
| FISIOPATOGENIA DA SEPSE.....                                                                                                                                                                | 4  |
| PRINCIPAIS DISFUNÇÕES ORGÂNICAS ASSOCIADAS A SEPSE .....                                                                                                                                    | 6  |
| Disfunção neurológica.....                                                                                                                                                                  | 6  |
| Disfunção respiratória .....                                                                                                                                                                | 7  |
| Disfunção Hepática .....                                                                                                                                                                    | 7  |
| Disfunção Hemostática .....                                                                                                                                                                 | 8  |
| Disfunção Renal .....                                                                                                                                                                       | 8  |
| Disfunção Cardiovascular .....                                                                                                                                                              | 9  |
| MANEJO DA DISFUNÇÃO CARDIOVASCULAR NA SEPSE .....                                                                                                                                           | 10 |
| Uso do lactato como marcador de disfunção microcirculatória da sepse .....                                                                                                                  | 13 |
| ANESTESIA NO PACIENTE COM DISFUNÇÃO CARDIOVASCULAR PELA<br>SEPSE.....                                                                                                                       | 13 |
| REFERÊNCIAS .....                                                                                                                                                                           | 15 |
| CAPÍTULO 2 - COMPARAÇÃO DE PROTOCOLOS DE FLUIDOTERAPIA PRÉ-<br>OPERATÓRIA ASSOCIADO A ANESTESIA INALATÓRIA OU<br>INTRAVENOSA TOTAL PARA PROCEDIMENTOS<br>ANESTÉSICOS EM CÃES COM SEPSE..... | 24 |
| RESUMO .....                                                                                                                                                                                | 24 |
| ABSTRACT .....                                                                                                                                                                              | 25 |
| INTRODUÇÃO .....                                                                                                                                                                            | 26 |
| MATERIAL E MÉTODOS.....                                                                                                                                                                     | 27 |
| RESULTADOS.....                                                                                                                                                                             | 31 |
| DISCUSSÃO .....                                                                                                                                                                             | 37 |
| REFERÊNCIAS .....                                                                                                                                                                           | 43 |

## CAPÍTULO 1 – REVISÃO DE LITERATURA

### RESUMO

A sepse é uma síndrome de disfunções orgânicas frente a uma resposta desregulada do organismo a uma infecção. As disfunções orgânicas causadas pela sepse cursam com desregulação do sistema imune, hipóxia tecidual e celular, indução da apoptose celular, translocação de microrganismos do trato gastrointestinal e disfunção mitocondrial, porém os mecanismos ainda não foram totalmente elucidados. Os sistemas que predominantemente sofrem influência da sepse são nervoso central, respiratório, hepático, renal, coagulação e cardiovascular. Certamente a disfunção cardiovascular se destaca em incidência e influência na morbidade do paciente apresentando-se com contratilidade cardíaca reduzida, comprometimento da resposta ventricular à reposição volêmica e vasoplegia, manifestando-se clinicamente como hipotensão arterial sistêmica. Segundo as diretrizes de manejo da sepse, ao identificar uma disfunção cardiovascular, deve-se instituir precocemente a ressuscitação volêmica e a mensuração de lactato. Mesmo com a ausência de diretrizes sobre o volume e a taxa de fluido a ser instituído no paciente, observa-se que o balanço hídrico positivo tem sido fortemente associado com a maior taxa de mortalidade em pacientes com sepse. A análise das concentrações séricas de lactato ganhou reconhecimento como fator de prognóstico, sendo um indicador de hipóxia tecidual em que avaliações seriadas de sua concentração plasmática instituídas em pacientes sépticos atuam como parte da mensuração da eficácia da ressuscitação hemodinâmica. Em humanos, apesar dos grandes avanços da Medicina, a sepse apresenta elevação da incidência e uma pequena diminuição da mortalidade, em animais, existem poucos estudos que sugerem que as alterações inflamatórias, clínicas e de disfunção de órgãos são similares entre cães e humanos.

Palavra-chave: *disfunção orgânica, hipotensão arterial , reposição volêmica, estabilidade cardiovascular, manejo da sepse.*

## ABSTRACT

Sepsis is a syndrome of organ dysfunction in the face of an unregulated response by the body to an infection. The organic dysfunctions caused by sepsis lead to dysregulation of the immune system, tissue and cellular hypoxia, induction of cellular apoptosis, translocation of microorganisms from the gastrointestinal tract and mitochondrial dysfunction, however the mechanisms have not yet been fully elucidated. The systems that are predominantly influenced by sepsis are central nervous, respiratory, hepatic, renal, coagulation and cardiovascular. Certainly cardiovascular dysfunction stands out in incidence and influence on the patient's morbidity, presenting with reduced cardiac contractility, impaired ventricular response to volume replacement and vasoplegia, manifesting clinically as systemic arterial hypotension. According to sepsis management guidelines, when identifying cardiovascular dysfunction, volume resuscitation and lactate measurement should be instituted early. Even with the absence of guidelines on the volume and rate of fluid to be instituted in the patient, it is observed that the positive fluid balance has been strongly associated with the highest mortality rate in patients with sepsis. The analysis of serum lactate concentrations has gained recognition as a prognostic factor, being an indicator of tissue hypoxia in which serial assessments of its plasma concentration instituted in septic patients act as part of the measurement of the effectiveness of hemodynamic resuscitation. In humans, despite the great advances in medicine, sepsis has an increased incidence and a small decrease in mortality, in animals, there are few studies that suggest that inflammatory, clinical and organ dysfunction changes are similar between dogs and humans.

*Keyword: organ dysfunction, arterial hypotension, volume change, cardiovascular stability, sepsis management*

## INTRODUÇÃO

A sepse é uma síndrome de disfunções orgânicas frente a uma resposta desregulada do organismo a uma infecção. Mesmo em humanos, apesar dos grandes avanços da Medicina observa-se um aumento da incidência e somente uma pequena redução da mortalidade, independente da afecção primária. Os poucos estudos sobre a sepse em cães sugerem que as alterações inflamatórias, clínicas e de disfunção de órgãos são similares entre cães e humanos. Em cães, as afecções que naturalmente predis põem a ocorrência de sepse incluem a peritonite, pneumonia, pancreatite, piometra e o parvovirus canino. Em relação à piometra, afecção de grande rotina na prática clínica, observa-se que quanto mais precoce sua identificação e tratamento, melhor o prognóstico e os custos de tratamento, e isto está diretamente ligado ao desenvolvimento da sepse.

Dentre as disfunções orgânicas mais observadas, certamente a disfunção cardiovascular se destacam em incidência e influência na morbidade do paciente. O status cardiovascular de um paciente séptico é determinado por alterações de disfunção miocárdica e vasculares que culminam em hipovolemia, choque distributivo, cardiogênico e citotóxico. Inferindo que a morbidade e a mortalidade na sepse aumentam significativamente a partir do desenvolvimento das alterações hemodinâmicas, a aplicação precoce da ressuscitação hemodinâmica e instituição de fármacos adjuvantes podem ser o diferencial no sucesso do tratamento.

Um momento crítico do paciente séptico pode ser quando este necessita de intervenção cirúrgica para controle do foco infeccioso, sendo assim seu status hemodinâmico desafiado também pelos fármacos anestésicos e pelo estresse cirúrgico. Cabe ao anestesista a otimização do processo com ressuscitação volêmica e protocolo anestésico mais adequado ao grau de morbidade do paciente.

## **REVISÃO DE LITERATURA**

A sepse é um ônus substancial à saúde em todo o mundo. Embora seja difícil determinar a incidência epidemiológica global da sepse, publicações científicas relatam que o acometimento de mais de 30 milhões de pessoas pelo mundo, sendo potencialmente a causa da morte de cerca de 6 milhões/ano (MAYR, 2014). Seu principal impacto ocorre em países de baixa e média renda, mas mesmo em países com grande desenvolvimento econômico e tecnológico, como os Estados Unidos, observa-se aumento de 1,5% de casos por ano, com a estimativa de 1,10 milhões de casos até 2020 (FLEISCHMANN et al, 2016; WHO, 2017). Os custos associados também aumentaram, sendo estimados em 20 bilhões de dólares anuais ou 55 milhões ao dia, correlacionando custos hospitalares e pós hospitalares (HAJJ et al, 2018).

O conceito atual de sepse foi definido em consenso de 2016 pela Society of Critical Care Medicine (SCCM) e a European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) como “a presença de disfunção orgânica ameaçadora à vida secundária a uma resposta desregulada do hospedeiro a uma infecção” (SINGER et al, 2016). A disfunção de órgãos é a principal causa de morbidade e mortalidade no paciente crítico (SINGER et al., 2016) e por esta importância, atualmente define-se o paciente com sepse a partir da presença de disfunção de órgãos e com a Síndrome de Disfunção de Múltiplos Órgãos (SDMO), quando o paciente apresentar duas ou mais disfunções, ambas identificadas a partir do escore SOFA - Sepsis-related Organ Failure Assessment (VINCENT et al, 1996).

## **FISIOPATOGENIA DA SEPSE**

A fisiopatogenia da disfunção orgânica causada pela sepse envolve uma complexa interação entre o patógeno e o hospedeiro, a qual, por motivos ainda não totalmente elucidados, cursa com desregulação do sistema imune, hipóxia tecidual e celular, indução da apoptose celular, translocação de microrganismos do trato gastrointestinal e disfunção mitocondrial (ABRAHAM; SINGER, 2007).

O sistema imune reconhece a infecção por meio do padrão molecular associado ao patógeno, o que deflagra a resposta imune do hospedeiro frente à invasão, a partir da produção de citocinas pró inflamatórias e ativação de leucócitos (KAKIHANA ET AL, 2016). Mediadores inflamatórios tardios fornecem sinalização para a permanência da inflamação (CAILLE et al, 2004). Pelo mecanismo da resposta anti-inflamatória compensatória ocorre a produção de citocinas anti-inflamatórias para manter o equilíbrio do sistema imunológico e limitar os danos causados pela estimulação inflamatória, porém sua exacerbação pode promover a “imunoparalisia”, levando a vulnerabilidade do hospedeiro frente a injúrias e infecções (ADIB-CONQUY & CAVAILLON, 2012).

Os neutrófilos são importantes contribuintes na desregulação devido às modificações na expressão de proteínas presentes na superfície das células, que passam a interagir com endotélio vascular, infiltrando em sítios extravasculares e promovendo danos celulares (SILVA et al, 2007). A partir do superóxido de origem no neutrófilo, associado com óxido nítrico (NO) liberado pelo endotélio vascular, ocorre a produção de peroxidonitrito, substância responsável por inibir a respiração mitocondrial e ativação da síntese mitocondrial de ATP (BRONIOWSKA et al, 2013). Este estresse oxidativo associado às citocinas pró-inflamatórias levam a alterações na permeabilidade do poro de transição mitocondrial, impedindo a fosforilação oxidativa e promovendo a hipóxia citotóxica, disfunção e morte celular (HALESTRAP, 2009).

A sepse apresenta efeito paradoxal no organismo. O mesmo agente etiológico pode promover estimulação inflamatória de diferente intensidade em um órgão, sem manifestar ação em outros (ABRAHAM & SINGER, 2007). Existem fortes evidências clínicas que suportam o importante papel do mecanismo de danos endoteliais relacionados à disfunção orgânica (AIRD, 2003; BOOS et al, 2006). A alteração no tônus microvascular contribui com o choque distributivo (aumento da capacitância intravascular), manifestado clinicamente pela hipotensão arterial sistêmica e desregulação no fluxo sanguíneo regional (CROUSER & MATTHAY et al, 2017). Esses mecanismos promovem uma transição do metabolismo aeróbico para o metabolismo anaeróbico (glicólise, cetólise) com perda da função celular, principalmente em tecidos com elevada taxa metabólica como cérebro, fígado, rins e coração (SAWANT et al, 2015). Considerando que existe grande plasticidade do endotélio frente aos danos isquêmicos, lesões diretas podem ocorrer por ativação dos patógenos promovendo

aderência de neutrófilos pela expressão de proteínas ligantes endoteliais, assim como ativação das vias de coagulação, levando a microtrombos e ativação das vias da inflamação (CROUSER & MATTHAY, 2017).

## **PRINCIPAIS DISFUNÇÕES ORGÂNICAS ASSOCIADAS A SEPSE**

Os sistemas que predominantemente sofrem influência dos mecanismos deletérios da sepse são nervoso central, respiratório, hepático, renal, coagulação e cardiovascular (KHADAROO; MARSHALL et al, 2002).

### **Disfunção neurológica**

A encefalopatia induzida pela sepse apresenta-se de forma aguda, freqüentemente reversível e caracterizada por alteração do estado mental, da consciência, da função cognitiva e comportamental (SONNEVILLE et al, 2013). A resposta neuronal frente ao estresse é fisiologicamente deflagrada, primeiramente, pelo nervo vago, o qual detecta a inflamação visceral e ativa o núcleo do trato solitário, no tronco cerebral, inibindo a síntese de citocinas (reflexo anti-inflamatório) e o núcleo paraventricular (que controla o eixo adrenal e a secreção de vasopressina) (TRACEY, 2002; SHARSHAR; ANNANE, 2008). A segunda via envolve órgão circum ventricular, localizado próximo do núcleo neuroendócrino e neurovegetativo, o qual não apresenta barreira hematoencefálica e expressa componentes do sistema imune inato e adaptativo (SEMMLER et al, 2008). A estimulação dessas duas vias deflagra o sinal nos centros comportamentais, neuroendócrinos e neurovegetativos que, sob o efeito das citocinas e quimicinas inflamatórias, induzem a disfunção cerebral (CHAVAN et al, 2012). Concomitantemente, a ativação das células endoteliais cerebrais resulta em disfunção da barreira hematocencefálica e liberação de citocinas pró-inflamatórias e óxido nítrico, cursando com disfunção microcirculatória, coagulopatia (relacionada com lesões isquêmicas, hemorrágicas e oxigenação tecidual), edema e infiltração de neutrófilos (HANDA et al, 2008; TACCONE et al, 2010).

## **Disfunção respiratória**

A reação inflamatória exacerbada pode causar uma lesão alveolar e no endotélio pulmonar com perda da barreira hemato-alveolar (BELLINGAN, 2002), o que se caracteriza clinicamente com a presença de infiltrado alveolar pulmonar bilateral, pressão pulmonar aumentada e hipoxemia (BERNARD et al,1994). Estas alterações são descritas como uma lesão pulmonar aguda (LPA) (FEIN; CALALANG-COLUCCI, et al, 2000), com uma fase exsudativa, caracterizada pelo aumento da permeabilidade vascular e formação de um edema pulmonar rico em proteínas e uma fase proliferativa, com a presença de fibroblastos, formação de fibrose tecidual e colágeno nos espaços alveolares. (JOHNSON et al, 2004).

## **Disfunção Hepática**

Considerando que o fígado desempenha papel central na regulação das atividades metabólicas, homeostáticas e de defesa do hospedeiro, a disfunção hepática é comumente vista como consequência do choque e hipoperfusão tecidual (NESSELER et al, 2012). Os aspectos fisiopatológicos da disfunção hepática são complexos e pouco compreendidos, porém, durante o choque séptico, os hepatócitos alteram sua regulação metabólica, aumentando a síntese de proteínas de fase aguda, principalmente IL-6 (VARY & KIMBALL, 1992). Tais mudanças ocasionam aumento dos níveis de proteína C reativa, fibrinogênio, pro-trombina, e diminuição da albumina, transferrina e anti-trombina, além de alterar o equilíbrio dos fatores de coagulação, que resulta na atividade pró-coagulante (NESSELER et al, 2012). O metabolismo da glicose também é significativamente alterado devido aos aumentos da glicogenólise e gliconeogênese (CASTELEIJN et al, 1988). Mudanças no metabolismo e na resposta anti-inflamatória levam a diminuição da biotransformação hepática, especialmente a atividade do citocromo p450, comprometendo a eliminação de compostos endobióticos e xenobióticos (JACOB et al, 2009). Células de Küpffer produzem vários mediadores pró-inflamatórios, dentre eles o TNF- $\alpha$ , proteína de fase aguda hepática, eROS e óxido (SZABO et al, 2002), além de interagirem com componentes sanguíneos (plaquetas, eritrócitos e leucócitos), promovendo recrutamento de neutrófilos nos sinusóides hepáticos, formação de trombos e comprometendo a perfusão microvascular hepática (DHAINAUT et al, 2001).

## **Disfunção Hemostática**

A disfunção hematológica é definida como tempo de coagulação prolongado, trombocitopenia ou outras evidências de coagulação intravascular disseminada (CID) (BATERMAN et al, 1999; JOHNSON et al, 2004). A CID é a principal disfunção e ocorre devido a uma reação fisiológica exarcebada frente a presença de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ ), formação de fibrina e trombos microvasculares (OSTERBUR et al, 2014). A disfunção hepática pode contribuir por meio da diminuição da produção de pró-coagulantes, fatores de coagulação disfuncionais e depuração tardia dos fatores de coagulação ativados, além da obstrução dos dutos biliares poder resultar na diminuição da absorção de vitamina K (JOHNSON et al, 2004).

## **Disfunção Renal**

A disfunção renal é caracterizada pela diminuição da função renal com leves alterações histológicas renais (KEIR & KELLUM, 2015). A injúria renal aguda (IRA) induzida pela sepse é definida pela elevação de creatinina ou oligúria com ausência de sinais de obstruções pós renais, como obstrução uretral, ou ruptura de vesícula urinária (ABERNETHY & LIEBERTHAL, 2002). A ação multifatorial das citocinas pró-inflamatórias e alterações promovidas pelos eROS causam disfunção do epitélio renal tubular, o que culmina em diminuição da taxa de filtração glomerular e ausência de reabsorção de sódio e cloro no túbulo proximal (SINGH & OKUSA, 2011). Este acúmulo de eletrólitos na mácula densa ativa o mecanismo de controle túbulo-glomerular, que determina uma vasoconstrição da arteríola aferente e diminuição da taxa de filtração glomerular (KEIR & KELLUM, 2015).

Tradicionalmente, a observação da IRA estava associada com fluxos baixos promovidos pelo choque séptico, desempenhando um importante papel no seu desenvolvimento (ZARJOU & AGARWAL, 2011). Evidências indicam que a IRA induzida pela sepse pode ocorrer na presença do fluxo sanguíneo renal normal ou até aumentado (DI GIANTOMASSO et al, 2003; LANGENBERG et al, 2005), porém o papel das alterações microvasculares não pode ser totalmente excluídas no desenvolvimento da IRA (BRENNER et al, 1990).

## Disfunção Cardiovascular

O mecanismo fisiopatológico da disfunção cardiovascular é multifatorial e causado por alterações moleculares, metabólicas e estruturais complexas (FENTON & PARKER, 2016).

**Quadro 1** – Alterações moleculares e metabólicas observadas na disfunção cardiovascular da sepse. Adaptado de FENTON & PARKER (2016).

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Alterações moleculares:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- A produção de mediadores pró-inflamatórios (IL-1<math>\beta</math>, IL-6 e TNF-<math>\alpha</math>) causam disfunção cardíaca e atuam diretamente na depressão do miocárdio;</li><li>- O óxido nítrico causa vasodilatação com redução da pré-carga, pós-carga e perfusão cardíaca;</li><li>- A depleção de glutathione leva ao estresse oxidativo e disfunção mitocondrial;</li><li>- Alterações nos canais de cálcio reduzem o cálcio intracelular cursando com depressão da contratilidade do miocárdio.</li><li>- Os níveis de endotelina-1 (ET-1) estão aumentados durante a sepse tanto no sangue quanto no miocárdio, e tais níveis estão associados com disfunção do miocárdio.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p><b>Alterações Metabólicas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- A fase inicial da sepse causa aumento de catecolaminas pelo sistema nervoso autônomo, resultando em resposta simpática massiva e estimulação de receptores <math>\alpha</math>-adrenérgico e <math>\beta</math>-adrenérgico. Essa estimulação leva a baixa regulação pelos receptores de catecolaminas e a resistência a catecolaminas. A disfunção autonômica é exacerbada pela apoptose glial e neuronal nos centros cardiovasculares autonômicos;</li><li>- Alterações entre níveis adequados de ATP e oferta de oxigênio;</li><li>- Edema da matriz mitocondrial leva ao comprometimento dos cardiomiócitos, influenciando a complacência e funcionalidade;</li><li>- Aumento de superóxido (O<math>_2^{\cdot-}</math>) e da produção de NO causam lesões oxidativas e inibição da fosforilação oxidativa, diminuição do potencial de membrana mitocondrial e do consumo de oxigênio;</li><li>- Alteração na permeabilidade de membrana afeta o transporte de elétrons e prejudica a utilização de cálcio mitocondrial;</li><li>- O processo de crescimento e divisão mitocondrial são alterados pelo estresse oxidativo.</li></ul> |

A disfunção cardíaca na sepse apresenta-se com contratilidade cardíaca reduzida, comprometimento da resposta ventricular à reposição volêmica e vasoplegia, o que clinicamente é observado como hipotensão arterial sistêmica (HUNTER & DODDI, 2009). A diminuição da pressão arterial desencadeia uma complexa resposta neuro-humoral, a fim de manter o suprimento sanguíneo para os tecidos, principalmente cérebro e coração (ROLIH & OBER, 1995). O sistema nervoso simpático é estimulado com a liberação da vasopressina pela glândula pituitária, inibição da secreção atrial e cerebral do peptídeo natriurético e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (SALGADO et al, 2010).

A supra estimulação do SRAA resulta em vasoconstricção intensa, isquemia tecidual e insuficiência renal aguda, enquanto que a sua sub estimulação está associada a choque refratários e a disfunção de múltiplos órgãos (SALGADO et al, 2010). Neste contexto, os níveis de Ang II estão aumentados nos tecidos e no plasma durante a sepse, porém seus efeitos vasculares são reduzidos devido à baixa regulação dos receptores de Ang II pela inibição da elevada concentração de NO e citocinas (BUCHER et al, 2001a; BUCHER et al, 2001b). Desta forma, o efeito estimulador da Ang II sobre a secreção de catecolaminas, pelo córtex adrenal, pode estar reduzido pela diminuição de receptores angiotensina (AT) resultando em uma diminuição relativa de catecolaminas endógenas (BUCHER et al, 2001b; SALGADO et al, 2010; CORRÊA et al, 2015; ANTONUCCI et al, 2017).

## **MANEJO DA DISFUNÇÃO CARDIOVASCULAR NA SEPSE**

Segundo as diretrizes de manejo da sepse, ao identificar uma disfunção cardiovascular, deve-se instituir precocemente a ressuscitação volêmica, a mensuração de lactato, hemocultura e administração de antibióticos (RHODES et al, 2017). A estabilização hemodinâmica imediata, antes do desenvolvimento de disfunções, reduz significativamente a mortalidade (KERN ; SHOEMAKER, 2002; FENTON; PARKER, 2016). Pacientes com disfunção cardiovascular, ainda que não classificados em choque, devem ser prioridade. O objetivo essencial nestes pacientes é estabelecer adequado fluxo microcirculatório regional e sistêmico (DELLINGER, 2003; FENTON & PARKER, 2016; SCHEEREN et al., 2019). É consenso que o aumento da pressão arterial com fluidos e vasopressores (preferencialmente a norepinefrina) é a medida utilizada para atingir esta meta, mas não se tem evidências fortes de qual protocolo, fármacos e doses devem ser instituídos sistematicamente (DELLINGER, 2003; KEIR & KELLUN, 2015; SILVERSTEIN & BEER, 2015; SCHEEREN et al., 2019). Embora o lactato seja uma medida indireta de perfusão tecidual, a utilização deste parâmetro como guia para reanimação revelou uma significativa redução na mortalidade e o mesmo deve ser mensurado de duas a quatro horas, para orientar a ressuscitação buscando sua normalização (LEVY et al, 2018). O Surviving Sepsis Campaigning recomenda que, para uma perfusão adequada, a pressão arterial média (PAM) deve ser maior ou igual a 65 mmHg e

que os vasopressores devem ser iniciados imediatamente em pacientes hipotensos durante e após a realização da ressuscitação volêmica (RHODES et al, 2017). O alvo da PAM deve ser determinado de acordo com o paciente, maiores valores são necessários em pacientes com hipertensão crônica assim com menores valores deve ser permitidos em pacientes com sangramento não controlado (SCHEEREN et al, 2019).

Em relação a reposição volêmica, apesar não existir diretrizes sobre o volume e a taxa de fluido a ser instituído no paciente, observa-se em estudos recentes que o balanço hídrico positivo tem sido fortemente associado com a maior taxa de mortalidade em pacientes com sepse (BOYD et al, 2011; MITCHEL et al, 2015). É cada vez mais reconhecido que pacientes sépticos apresentam uma margem muito estreita entre uma expansão de volume adequada e uma verdadeira sobrecarga de volume. A fluidoterapia excessiva causa diminuição da função pulmonar, disfunção da motilidade gastrointestinal e diminui a tensão subcutânea de oxigênio (LEE; SLUTSKY, 2010; LANDERSBERG et al., 2012). Desta forma, a resposta a ressuscitação inicial deve ser avaliada rotineiramente por meio da avaliação clínica e fisiológica, ultrassonografia cardiovascular e medições de lactato (CECCONI et al, 2014).

Embora menor volume de fluido seja requerido quando colóides são utilizados (KUMAR et al, 2006; WIEDERMANN, 2008; KEIR; KELLUN, 2015), a médio e longo prazo, observa-se maior risco de insuficiência renal e mortalidade (BRUNKHORST et al, 2008; WIEDERMANN, 2008; PERNER et 2012). Em cães, estudos demonstraram efeitos deletérios a hemostasia como uso de colóides (FALCO et al., 2012; GAUTHIER et al., 2015). Não há consenso sobre qual cristalóide deve ser utilizado, porém estudos associam o uso de NaCl 0,9% com uma maior taxa de mortalidade quando comparado a fluidos cristalóides balanceados (RAGHUNATHAN et al, 2014; SEMLER et al, 2018). Dados recentes sugerem que administração de fluidos hipertônicos na sepse pode ter efeitos benéficos na circulação global e a função cardíaca que excede a simples expansão do volume intravascular (VAN HAREN, 2013) - alguns estudos em ratos demonstraram diminuição do nível de mediadores inflamatórios frente à endotoxemia (THEOBALDO et al, 2012), das lesões sistêmicas e necrose acinar pancreática (MACHADO et al, 2006), da síntese de iNOS e nitrito (PETRONI, 2013) e redução da mortalidade (DONG et al., 2014). Em humanos, o estudo clínico utilizando salina hipertônica associada à colóide comparada com o colóide não demonstrou diferença na perfusão da mucosa gastrointestinal ou fluxo sanguíneo

microcirculatório sublingual, porém melhorou a contratilidade cardíaca e tônus vascular assim como reduziu o volume necessário para atingir os mesmos alvos hemodinâmicos (VAN HAREN et al, 2013), porém sem afetar na sobrevida (ASFAR et al, 2017; ORBEGOZO et al, 2019).

Com as controvérsias sobre a reposição volêmicas cada vez mais em evidência, cresce vertentes que sugerem que o uso precoce de vasopressores está associado com uma maior taxa de sobrevida em pacientes com choque séptico (PEMPIKUL et al, 2019). A regulação da pressão sanguínea mediada por catecolaminas é realizada pela família de receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos, que apresenta três subtipos:  $\alpha_{1A}$  e  $\alpha_{1D}$ , localizados nos grandes vasos e;  $\alpha_{1B}$ , nos pequenos vasos. A ação da citocinas, em especial TNF- $\alpha$ , causam diminuição da regulação dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos, assim como uma diminuição da capacidade de ligação do receptor a norepinefrina, a primeira escolha de vasopressor na sepse (BURGDORFF et al, 2018). A recomendação para a norepinefrina ocorre devido a sua eficácia confiável com a manutenção da PAM em decorrência dos efeitos vasoconstritores, com poucas alterações na frequência cardíaca, aumento do volume sistólico e taxa de sobrevida quando comparado com a dopamina (DE BACKER et al, 2012), além de aumento do débito cardíaco, fluxo renal sanguíneo e débito urinário (RENDL-WENZL et al., 1993).

Em relação a outros fármacos vasopressores, a norepinefrina (por seu intenso efeito de venoconstricção) e a fenilefrina (por ser um agonista alfa puro) apresentam menos efeito de taquicardia que a dopamina e a epinefrina, o que confere a norepinefrina e fenilefrina maiores benefícios a pacientes sépticos (DELLINGER, 2003). O uso da epinefrina pode prejudicar a circulação esplênica em pacientes com choque sépticos (DE BACKER et al, 2003), além de aumentar a produção láctica via estimulação de receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos na musculatura esquelética, impossibilitando o uso da depuração de lactato como guia da ressuscitação (AVNI et al, 2015). Revisões sistemáticas de artigos observacionais e randomizados, publicadas em 2012 e 2013, demonstraram que, em pacientes com choque séptico houve significativo aumento da mortalidade em 28 dias com o uso da dopamina quando comparado a noradrenalina (DE BAKER et al., 2012; VASU et al., 2012). Ainda que outros estudos possam demonstrar não existir diferença na taxa de mortalidade e índices hemodinâmicos e metabólicos com outros vasopressores (MORELLI et al., 2008), como a fenilefrina, a recomendação ainda permanece para a escolha da norepinefrina (RHODES et al., 2017).

O choque séptico refratário é uma particular condição em que ocorre persistência da falência circulatória mesmo após a utilização de ressuscitação volêmica e elevadas doses de vasopressores e/ou inotrópicos. O tratamento do choque séptico refratário frequentemente requer elevadas doses de vasoativos por um prolongado período de tempo, o que ocasiona um maior risco de mortalidade na UTI e inúmeros efeitos adversos como isquemia periférica e esplênica, infarto agudo do miocárdio, arritmias, aumento do consumo de oxigênio e hiperglicemia (ANTONUCCI et al, 2017).

### **Uso do lactato como marcador de disfunção microcirculatória da sepse**

O uso do lactato ferramenta de diagnóstico e monitoração da disfunção microcirculatória já é uma realizada rotineiramente em humanos e animais (SILVERSTEIN et al., 2005; SHANKAR-HARI et al., 2016; ALLEN & HOLM, 2008). A análise das concentrações séricas de lactato ganhou reconhecimento também como fator de prognóstico, ele é um indicador de metabolismo aeróbico, isto é, de hipóxia tecidual (CONTI-PATARA et al., 2012). Assim, a hiperlactemia ( $>2,5$  mmol/L) e, principalmente avaliações seriadas para o cálculo da variação de sua concentração plasmática (medida indireta da produção – depuração) devem ser instituídas em pacientes submetidos sépticos como parte do entendimento da eficácia da ressuscitação hemodinâmica (CONTI-PATARA et al., 2012; SHANKAR-HARI et al., 2016). Um intervalo de referência de lactato para cães é de 0,3 a 2,5 mmol e um ponto razoável de reanimação para lactato seria uma redução de 50% a cada 1 a 2 horas (SILVERSTEIN et al., 2005)

### **ANESTESIA NO PACIENTE COM DISFUNÇÃO CARDIOVASCULAR PELA SEPSE**

Os anestesiologistas e intensivistas estão frequentemente envolvidos nos cuidados e medidas de suporte aos pacientes críticos com sepse, devido a necessidade de, na maioria dos casos, a remoção cirúrgica do foco infeccioso e também pela abordagem mais invasiva de suporte a vida (EISSA et al., 2010; BATTAGLIN; OLIVEIRA FILHO, 2013). A instabilidade

cardiovascular pode estar presente pela disfunção associada a sepse e pode ser agravada pela anestesia, perda de líquidos, sangue e estresse cirúrgico (NOEL-MORGAN & MUIR, 2018).

Uma medida inicial no paciente em sepse é realizar uma pré-oxigenação a 100% na máscara por pelo menos três minutos. A indução anestésica deve ser realizada de maneira suave, com titulação dose-resposta do agente indutor. Alguns trabalhos descrevem que o propofol, adicionalmente aos seus efeitos hipnóticos e relaxante muscular, apresenta efeito imunomodulatório pela diminuição de citocinas pró-inflamatórias, diminuição da síntese de NO e inibição das funções dos neutrófilos (TANIGUCHI et al., 2000; TANIGUCHI et al., 2003; TAKEMOTO, 2005; HSU et al., 2005; HSING et al., 2011). Entretanto, deve-se ter em mente que o propofol pode aumentar a hipotensão da sepse, o que pode resultar em maior requerimento de vasopressores; ainda assim não parece agravar significativamente a oferta de oxigênio para os tecidos (VAN DER LINDEN et al., 2000).

A anestesia inalatória é uma opção de manutenção anestésica e descreve-se em alguns trabalhos efeitos benéficos anti-inflamatórios na sepse. Ainda não existe um consenso de qual técnica de manutenção anestésica (inalatória versus intravenosa total) seria a mais adequada em pacientes com sepse e choque séptico (KHANNA; LAUDANSKI, 2014). Desta forma, o anestesista deve escolher a técnica de manutenção a qual está mais habituado e que melhor se adéque ao estado fisiológico do paciente, de acordo com a gravidade da sepse e comorbidades. Deve-se ressaltar que é demonstrado que a sepse reduz significativamente a CAM dos anestésicos inalatórios (ALLAOUCHICHE et al., 2001).

Em relação a analgesia transoperatória, apesar dos bloqueios locorregionais serem efetivamente superiores a analgesia sistêmica em relação ao bloqueio da ativação simpática e do estímulo nociceptivo (EISSA et al, 2010), a presença de coagulopatias, risco de disseminação do foco infeccioso e a diminuição da efetividade do anestésico local em presença de um meio em acidose (SCHULZ-STÜBNER et al, 2008), podem limitar seu uso nestes pacientes. Os bloqueios do neuroeixo (epidural e intratecal) também devem ser realizados com cautela, pois, uma vez manifestados os efeitos cardiovasculares indesejados, estes podem ser difíceis de reverter (GUAY, 2006). Desta forma, a analgesia é realizada na maioria das vezes com a administração de opióides, os quais também apresentam vantagens e desvantagens que devem ser ponderadas na hora de escolher a molécula, dose, via e taxa de administração (CHOI et al, 2016)

## REFERÊNCIAS

- ABERNETHY, V. E.; LIEBERTHAL, W. Acute renal failure in the critically ill patient. **Critical Care Clinics**, v. 18, n. 2, p. 203-222, 2002.
- ABRAHAM, E.; SINGER, M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. **Critical care medicine**, v. 35, n. 10, p. 2408-2416, 2007.
- ADIB-CONQUY, M.; CAVAILLON, J. M. Host inflammatory and anti-inflammatory response during sepsis. **Pathologie-biologie**, v. 60, n. 5, p. 306-313, 2012.
- AIRD, W. C. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. **Blood**, v. 101, n. 10, p. 3765-3777, 2003.
- ALLAOUCHICHE, B. et al. Influence of sepsis on sevoflurane minimum alveolar concentration in a porcine model. **British journal of anaesthesia**, v. 86, n. 6, p. 832-836, 2001.
- ALLEN, S. E., HOLM, J. **Lactate:physiology and clinical utility**. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care, vol.18, n. 2, pp 123–132, 2008.
- ANTONUCCI, E. et al. Angiotensin II in refractory septic shock. **Shock**, v. 47, n. 5, p. 560-566, 2017.
- ASFAR, P.; SCHORTGEN, F.; BOISRAMÉ-HELMS, J. et al. Hyperoxia and hypertonic saline in patients with septic shock (HYPER2S): a two-by-two factorial, multicentre, randomised, clinical trial. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 5, n. 3, p. 180-190, 2017.
- AVNI, T.; LADOR, A.; LEV, S.; LEIBOVIC, I. L.;PAUL, M. et al. Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis. **PLOS ONE**, vol.10, n. 8: e012930, 2015.
- BATTAGLIN, F. S.; DE OLIVEIRA FILHO, G. R.. Recomendações da SBA para Anestesia de Paciente Séptico. **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v. 5, n. 63, p. 377-384, 2013.
- BATEMAN, S. W. et al. Diagnosis of disseminated intravascular coagulation in dogs admitted to an intensive care unit. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 215, n. 6, p. 798-804, 1999.
- BELLINGAN, G. J. The pulmonary physician in critical care. IN: The pathogenesis of ALI/ARDS. **Thorax**, v. 57, n. 6, p. 540-546, 2002.
- BERNARD, G. R. et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, v. 149, n. 3, p. 818-824, 1994.

BOOS, C. J.; GOON, P. K.; LIP, G. Y. H. The endothelium, inflammation, and coagulation in sepsis. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 79, n. 1, p. 20-22, 2006.

BOYD, J. H. et al. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. **Critical care medicine**, v. 39, n. 2, p. 259-265, 2011.

BRENNER, M. et al. Detection of Renal Blood Flow Abnormalities in Septic and Critically Ill Patients Using a Newly Designed Indwelling Thermodilution Renal Vein Catheter. **Chest**, v. 98, n. 1, p. 170-179, 1990.

BRONIOWSKA, K. A. et al. Nitric Oxide Effect on Naphthoquinone Toxicity in Endothelial Cells: Role of Bioenergetic Dysfunction and PARP Activation. **Biochemistry**, v. 52, n. 25, p. 4364, 2013.

BRUNKHORST, F. M. et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. **New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 2, p. 125-139, 2008.

BUCHER, M.; HOBBAHN, J.; KURTZ, A. Nitric oxide-dependent down-regulation of angiotensin II type 2 receptors during experimental sepsis. **Critical care medicine**, v. 29, n. 9, p. 1750-1755, 2001a.

BUCHER, M. et al. Downregulation of angiotensin II type 1 receptors during sepsis. **Hypertension**, v. 38, n. 2, p. 177-182, 2001b.

BURGDORFF, A. M.; BUCHER, M.; SCHUMANN, J. Vasoplegia in patients with sepsis and septic shock: pathways and mechanisms. **Journal of International Medical Research**, v. 46, n. 4, p. 1303-1310, 2018.

CAILLE, V.; GRIMALDI, D.; VIEILLARD-BARO, A.. Physiopathology of severe sepsis. **Presse medicale (Paris, France: 1983)**, v. 33, n. 4, p. 256-61; discussion 269, 2004.

CASTELEIJN, E. et al. Endotoxin stimulates glycogenolysis in the liver by means of intercellular communication. **Journal of Biological Chemistry**, v. 263, n. 15, p. 6953-6955, 1988.

CECCONI, M. et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. **Intensive Care Medicine**, v. 40, n. 12, p. 1795-1815, 2014.

CHAVAN, S. S. et al. HMGB1 mediates cognitive impairment in sepsis survivors. **Molecular Medicine**, v. 18, n. 6, p. 930, 2012.

CHOI, L. et al. Population pharmacokinetics of fentanyl in the critically ill. **Critical care medicine**, v. 44, n. 1, p. 64, 2016.

CONTI-PATARA, A. et al. Changes in tissue perfusion parameters in dogs with severe sepsis/septic shock in response to goal-directed hemodynamic optimization at admission to ICU and the relation to outcome. **Journal of veterinary emergency and critical care**, v. 22, n. 4, p. 409-418, 2012.

CORRÊA, T. D.; TAKALA, J.; JAKOB, S. M. Angiotensin II in septic shock. **Critical care**, v. 19, n. 1, p. 98, 2015.

CROUSER, E. D.; MATTHAY, M. A. Endothelial Damage During Septic Shock: Significance and Implications for Future Therapies. **Chest Journal**. Vol.152, n. 1, pp.1-3, 2017.

DE BACKER, D. CREATEUS, J.; SILVA, E.; VINCENT, J-L. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: Which is Best? **Critical Care Medicine**. Vol. 31, n. 6, pp.1659-1667. 2003.

DE BACKER, D.; ALDECOA, C.; NJIMI, H.; VINCENT, J-L. **Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock**. Critical Care Medicine. Vol. 40, n. 3, pp. 725-730, 2012.

DELLINGER, R.P. Cardiovascular management of septic shock. **Critical Care Medicine**. Vol. 31, No. 3, 2003.

DHAINAUT, J-F. et al. Hepatic response to sepsis: interaction between coagulation and inflammatory processes. **Critical Care Medicine**, v. 29, n. 7, pp.42-47, 2001.

DI GIANTOMASSO, D. et al. Intrarenal blood flow distribution in hyperdynamic septic shock: effect of norepinephrine. **Critical care medicine**, v. 31, n. 10, p. 2509-2513, 2003.

DONG, F. et al. Therapeutic effects of compound hypertonic saline on rats with sepsis. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 18, n. 5, p. 518-525, 2014.

EISSA, D.; CARTON, E. G.; BUGGY, D. J. Anaesthetic management of patients with severe sepsis. **British Journal of Anaesthesia**, v. 105, n. 6, p. 734-743, 2010.

FALCO, Sara et al. In vitro evaluation of canine hemostasis following dilution with hydroxyethyl starch (130/0.4) via thromboelastometry. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 22, n. 6, p. 640-645, 2012.

FEIN, A. M.; CALALANG-COLUCCI, M. G. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in sepsis and septic shock. **Critical Care Clinics**, v. 16, n. 2, p. 289-317, 2000.

FENTON, K.E.; PARKER, M. M. Cardiac Function and Dysfunction in Sepsis. **Clinical in Chest Medicine**. Vol, 37 , pp. 289–298, 2016.

FLEISCHMANN, C. et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital treated sepsis: Current estimates and limitations. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 193, n. 3, p. 259-272, 2016.

GAUTHIER, V. et al. Effect of synthetic colloid administration on coagulation in healthy dogs and dogs with systemic inflammation. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 29, n. 1, p. 276-285, 2015.

GUAY, J. The benefits of adding epidural analgesia to general anesthesia: a metaanalysis. **Journal of anesthesia**, v. 20, n. 4, p. 335-340, 2006.

HAJJ, J. et al. **The “centrality of sepsis”: a review on incidence, mortality, and cost of care**. In: Healthcare. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, p. 90, 2018. doi:10.3390/healthcare6030090

HALESTRAP, A. P. What is the mitochondrial permeability transition pore?. **Journal of molecular and cellular cardiology**, v. 46, n. 6, p. 821-831, 2009.

HANDA, O.; STEPHEN, J.; CEPINSKAS, G. Role of endothelial nitric oxide synthase-derived nitric oxide in activation and dysfunction of cerebrovascular endothelial cells during early onsets of sepsis. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 295, n. 4, p. H1712-H1719, 2008.

HSING, C-H. et al. Anesthetic propofol reduces endotoxin inflammation by inhibiting reactive oxygen species-regulated Akt/IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B signaling. **PloS one**, v. 6, n. 3, p. e17598, 2011.

HSU, B. G.; YANG, F. L.; LEE, R. P.; PENG, T. C.; CHEN, H. I. Effects of post-treatment with low-dose propofol on inflammatory responses to lipopolysaccharide-induced shock in conscious rats. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, vol. 32, pp. 24–29, 2005.

HUNTER, J. D.; DODDI, M. Sepsis and the heart. **British journal of anaesthesia**, v. 104, n. 1, p. 3-11, 2009.

JACOB, A. et al. The role of hepatic cytochrome P-450 in sepsis. **International Journal Of Clinical And Experimental Medicine**, v. 2, n. 3, p. 203, 2009.

JOHNSON, V. et al. Multiple organ dysfunction syndrome in humans and dogs. **Journal Of Veterinary Emergency And Critical Care**, v. 14, n. 3, p. 158-166, 2004.

KAKIHANA, Y. et al. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management. **Journal of intensive care**, v. 4, n. 1, p. 22, 2016.

KEIR, I.; KELLUM, J. A. Acute kidney injury in severe sepsis: pathophysiology, diagnosis, and treatment recommendations. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 25, n. 2, p. 200-209, 2015.

KERN J. W.; SHOEMAKER, W. C. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. **Critical Care Medicine**, vol.30, pp. 1686–92, 2002.

KHADAROO, R. G.; MARSHALL, J. C. ARDS and the multiple organ dysfunction syndrome: common mechanisms of a common systemic process. **Critical care clinics**, v. 18, n. 1, p. 127-141, 2002.

KHANNA, A. K.; LAUDANSKI, K. Septic shock and anesthesia: Much ado about nothing?. **Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology**, v. 30, n. 4, p. 481, 2014.

KUMAR, A. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. **Critical Care Medicine**, v. 34, n. 6, p. 1589-1596, 2006.

LANGENBERG, C. et al. Renal blood flow in sepsis. **Critical care**, v. 9, n. 4, p. 363, 2005.

LANDESBURG, G. et al. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. **European heart journal**, v. 33, n. 7, p. 895-903, 2012.

LEE, W. L.; SLUTSKY, A. S. Sepsis and endothelial permeability. **The New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 7, pp. 689-691, 2010.

LEVY, M. M.; EVANS, L. E.; RHODES, A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. **Intensive Care Medicine**, v. 44, n. 6, p. 925-928, 2018.

MACHADO, M.; COELHO, A.; PORTIERI, V. et al. Local and systemic effects of hypertonic solution (NaCl 7.5%) in experimental acute pancreatitis. **Pancreas**, v. 32, n. 1, p. 80-86, 2006.

MAYR, F. B.; YENDE, S.; ANGUS, D. C. Epidemiology of severe sepsis. **Virulence**, v. 5, n. 1, p. 4-11, 2014.

MITCHELL, K.H.; CARIBOM, D.; CALDWELL, E.; LEARY, P.J.; HIMMELFARB, J.; HOUGH, C. Volume Overload: Prevalence, Risk Factors, and Functional Outcome in Survivors of Septic Shock. **Annals of the American Thoracic Society**.vol. 12, n. 12, pp. 1837–1844, 2015.

MORELLI, A. et al. Phenylephrine versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock: a randomized, controlled trial. **Critical Care**, v. 12, n. 6, p. R143, 2008.

NESSELER, N. et al. Clinical review: the liver in sepsis. **Critical care**, v. 16, n. 5, p. 235, 2012.

NOEL-MORGAN, J.; MUIR, W. W. Anesthesia-associated relative hypovolemia: mechanisms, monitoring, and treatment considerations. **Frontiers in Veterinary Science**, v.5, p.53, 2018.

ORBEGOZO, D.; VINCENT, J-L.; CRETEUR, J. et al. Hypertonic Saline in Human Sepsis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. **Anesthesia & Analgesia**, v. 128, n. 6, p. 1175-1184, 2019.

OSTERBUR, K.; MANN, F.A.; KUROKI, K.; DECLUE, A. Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Humans and Animals. **Journal Veterinary Internal Medical**, v.28, pp.1141–1151, 2014.

PERMPIKUL, C. et al. Early Use of Norepinephrine in Septic Shock Resuscitation (CENSER). A Randomized Trial. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 199, n. 9, p. 1097-1105, 2019.

PERNER, A. et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 2, p. 124-134, 2012.

PETRONI, R. C. **Papel da solução salina hipertônica (NaCl 7, 5%) no remodelamento pulmonar da endotoxemia induzida por lipopolissacarídeos**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, 2013.

RAGHUNATHAN, K. et al. Association between the choice of IV crystalloid and in-hospital mortality among critically ill adults with sepsis. **Critical care medicine**, v. 42, n. 7, p. 1585-1591, 2014.

REDL-WENZL, E. M. et al. The effects of norepinephrine on hemodynamics and renal function in severe septic shock states. **Intensive care medicine**, v. 19, n. 3, p. 151-154, 1993.

RHODES, A. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. **Intensive care medicine**, v. 43, n. 3, p. 304-377, 2017.

ROLIH, C. A, OBER, K. P. The endocrine response to critical illness. **Medicine Clinical North America**, vol.79, pp.211–24, 1995.

SALGADO, D. R.; ROCCO, J. R.; SILVA, E.; VICENT, J-L. Modulation of the renin–angiotensin–aldosterone system in sepsis: a new therapeutic approach?. **Expert opinion on therapeutic targets**, v. 14, n. 1, p. 11-20, 2010.

SAWANT, D. A. et al. Glycogen Synthase Kinase-3 Inhibitor Protects Against Microvascular Hyperpermeability Following Hemorrhagic Shock. **The Journal Of Trauma And Acute Care Surgery**, v. 79, n. 4, p. 609, 2015.

SCHEEREN, T. W. L. et al. Current use of vasopressors in septic shock. **Annals Of Intensive Care**, v. 9, n. 1, p. 20, 2019.

SEMMLER, A. et al. Sepsis causes neuroinflammation and concomitant decrease of cerebral metabolism. **Journal Of Neuroinflammation**, v. 5, n. 1, p. 38, 2008

SEMLER, M. W. et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 9, p. 829-839, 2018.

SHANKAR-HARI, M. et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **Journal of the American Medical Association**, v. 315, n. 8, p. 775-787, 2016.

SHARSHAR, T.; ANNANE, D. Endocrine effects of vasopressin in critically ill patients. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, v. 22, n. 2, p. 265-273, 2008.

SCHULZ-STÜBNER, S. et al. Nosocomial infections and infection control in regional anesthesia. **Acta anaesthesiologica scandinavica**, v. 52, n. 8, p. 1144-1157, 2008.

SILVA, E. et al. HMGB1 and LPS induce distinct patterns of gene expression and activation in neutrophils from patients with sepsis-induced acute lung injury. **Intensive Care Medicine**, v. 33, n. 10, p. 1829-1839, 2007.

SILVERSTEIN, D. C. et al. Assessment of changes in blood volume in response to resuscitative fluid administration in dogs. **Journal of veterinary emergency and critical care**, v. 15, n. 3, p. 185-192, 2005.

SILVERSTEIN, D. C.; BEER, K. A. S. Controversies regarding choice of vasopressor therapy for management of septic shock in animals. **Journal of veterinary emergency and critical care**, v. 25, n. 1, p. 48-54, 2015.

SINGER, M.; DEUTSCHMAN, C. S.; SEYMOUR, C. W.; SHANKAR-HARI, M.; ANNANE, D.; BAUER, M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **Journal of the American Medical Association**. vol. 315, n.8, pp. 801-10, 2016.

SINGH, P.; OKUSA, M. D. The role of tubuloglomerular feedback in the pathogenesis of acute kidney injury. In: Controversies in Acute Kidney Injury. **Karger Publishers**. pp. 12-21, 2011.

SZABO, G.; ROMICS, J. L.; FRENDL, G. Liver in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. **Clinics In Liver Disease**, v. 6, n. 4, pp. 1045-1066, 2002.

TACCONE, F. S. et al. Cerebral autoregulation is influenced by carbon dioxide levels in patients with septic shock. **Neurocritical Care**, v. 12, n. 1, p. 35-42, 2010.

TAKEMOTO, Y. Dose effects of propofol on hemodynamic and cytokine responses to endotoxemia in rats. **Journal of Anesthesia**, vol. 19, p. 40–44, 2005.

TANIGUCHI, T. et al. Effects of propofol on hemodynamic and inflammatory responses to endotoxemia in rats. **Critical care medicine**, v. 28, n. 4, p. 1101-1106, 2000.

TANIGUCHI, T. et al. Effects of ketamine and propofol on the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 during endotoxemia in rats. **The Tohoku journal of experimental medicine**, v. 200, n. 2, p. 85-92, 2003.

THEOBALDO, M. C. et al. Hypertonic saline solution reduces the inflammatory response in endotoxemic rats. **Clinics**, v. 67, n. 12, p. 1463-1468, 2012.

TRACEY, K. J. The inflammatory reflex. **Nature**, v. 420, n. 6917, p. 853, 2002.

VAN DER LINDEN, P.; SCHMARTZ, D.; GILBART, E.; ENGELMAN, E.; VINCENT, J-L. Effects of propofol, etomidate, and pentobarbital on critical oxygen delivery. **Critical Care Medicine**, vol.28, pp. 2492-2499, 2000.

VAN HAREN, F. M. P. The use of hypertonic solutions in sepsis. **Trends in Anaesthesia and Critical Care**, v. 3, n. 1, p. 37-41, 2013.

VARY, T. C.; KIMBALL, S. R. Regulation of hepatic protein synthesis in chronic inflammation and sepsis. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 262, n. 2, pp. 445-452, 1992.

VASU, T. S. et al. Norepinephrine or dopamine for septic shock: systematic review of randomized clinical trials. **Journal Intensive Care Medicine**, vol.27, pp.172-178, 2012.

VINCENT, J-L.; MORENO, R.; TAKALA, J.; WILLATTS, S.; MENDONÇA, A.; BRUINING, H.; REINHART, C.K.; SUETER, P.M.; THIJIS, L.G. The SOFA (Sepsis.related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. **Critical Care Medicine**. vol. 22, pp. 707-710, 1996.

WIEDERMANN, C. J. Systematic review of randomized clinical trials on the use of hydroxyethyl starch for fluid management in sepsis. **BMC emergency medicine**, v. 8, n. 1, p. 1, 2008.

WHO et al. Statement on maternal sepsis. **World Health Organization**, 2017. Disponível em: < <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254608> > Acesso em: 10/10/2019

ZARJOU, A.; AGARWAL, A. Sepsis and acute kidney injury. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 22, n. 6, p. 999-1006, 2011.

## **CAPÍTULO 2 - COMPARAÇÃO DE PROTOCOLOS DE FLUIDOTERAPIA PRÉ-OPERATÓRIA ASSOCIADO A ANESTESIA INALATÓRIA OU INTRAVENOSA TOTAL PARA PROCEDIMENTOS ANESTÉSICOS EM CÃES COM SEPSE**

### **RESUMO**

A sepse, uma síndrome com alta incidência e mortalidade, tem na estabilização hemodinâmica um de seus principais desafios. Desta forma, esse estudo clínico teve a proposição de avaliar diferentes protocolos de fluidoterapia associados a anestesia inalatória ou total intravenosa, na estabilidade hemodinâmica de cadelas com sepse, submetidas a procedimento cirúrgico, para controle do foco infeccioso. Foram incluídas 32 cadelas, com diagnóstico de piometra e sepse (foco infeccioso mais uma disfunção orgânica), atendidas no HVPA – UFRRJ no período de 2018 a 2019. Após admissão, diagnóstico, avaliação clínica e laboratoriais, os pacientes foram distribuídos de maneira aleatória nos grupos Propofol 5 (P[5] - fluidoterapia restritiva pré-operatória na taxa de 5mL/kg/h e anestesia geral intravenosa), Propofol 10 (P[10]- fluidoterapia liberal pré-operatória na taxa de 10mL/kg/h e anestesia geral intravenosa) e Isoflurano 5 (I[5] – fluidoterapia restritiva pré-operatória na taxa de 5mL/kg/h e anestesia geral inalatória). Foram analisados os seguintes parâmetros: Lactato na admissão (LAC 1), pré cirúrgico (LAC 2) e na liberação (LAC 3) frequência cardíaca (FC), frequência respiratória ( $f$ ), pressão arterial sistólica (PAS), temperatura retal (TEMP), saturação de oxigênio ( $SpO_2$ ) e taxa de extração de dióxido de carbono (ETCO<sub>2</sub>) nos seguintes momentos PRE, T10, T20, T30, T40, T50, TEXT e TLIB. A depuração de lactato ( LAC 3-LAC 1 ) foi positivo somente no grupo P[5], com o grupo P[10] tendo os melhores valores. Não houve diferença estatística no requerimento de vasopressores entre os grupos. A fluidoterapia liberal apresentou maior estabilidade cardiovascular quando comparado com a fluidoterapia restritiva no período perioperatório. Com relação a anestesia geral, o isoflurano apresentou maior estabilidade cardiorespiratória que o propofol na manutenção anestésica. Os resultados demonstraram que, apesar de todos os três protocolos propostos serem seguros e sem diferença em superioridade entre eles, algumas alterações observadas podem ser relevantes e ponderadas quando for possível a individualização da terapêutica no paciente.

Palavra-chave: *cadelas, piometra, balanço hídrico, estabilidade cardiovascular, anestesia em pequenos animais*

## ABSTRACT

Sepsis, a syndrome with high incidence and mortality, has hemodynamic stabilization as one of its main challenges. Thus, this clinical study had the proposition of evaluating different fluid therapy protocols associated with inhalation or total intravenous anesthesia, in the hemodynamic stability of bitches with sepsis, submitted to a surgical procedure, to control the infectious focus. 32 bitches were included, diagnosed with pyometra and sepsis (infectious focus plus an organic dysfunction), seen at HVPA - UFRRJ in the period from 2018 to 2019. After admission, diagnosis, clinical and laboratory evaluation, patients were randomly assigned to groups Propofol 5 (P [5] - preoperative restrictive fluid therapy at a rate of 5mL / kg / h and general intravenous anesthesia), Propofol 10 (P [10] - preoperative liberal fluid therapy at a rate of 10mL / kg / h and general anesthesia intravenous) and Isoflurane 5 (I [5] - preoperative restrictive fluid therapy at a rate of 5mL / kg / h and general inhalation anesthesia). The following parameters were analyzed: Lactate at admission (LAC 1), pre-surgical (LAC 2) and at release (LAC 3) heart rate (HR), respiratory rate (f), systolic blood pressure (SBP), rectal temperature (TEMP ), oxygen saturation (SpO2) and carbon dioxide extraction rate (ETCO2) at the following moments PRE, T10, T20, T30, T40, T50, TEXT and TLIB. Lactate clearance (LAC 3-LAC 1) it was positive only in group P [5], with group P [10] having the best values. There was no statistical difference in the requirement for vasopressors between the groups. Liberal fluid therapy showed greater cardiovascular stability when compared to restrictive fluid therapy in the perioperative period With respect to general anesthesia, isoflurane showed greater cardiorespiratory stability than propofol in anesthetic maintenance. The results showed that, although all three protocols proposed are safe and with no difference in superiority between them, some changes observed may be relevant and considered when it is possible to individualize therapy in the patient.

Keywords: *bitches, pyometra, water balance, cardiovascular stability, small animal anesthesia.*

## INTRODUÇÃO

A sepse - síndrome caracterizada por uma ou mais disfunções orgânicas secundárias a uma resposta desregulada do hospedeiro frente a uma infecção (SINGER et al, 2016) - é responsável por aumentar significativamente a morbidade, mortalidade e custos de tratamento, tanto em humanos (LIU et al, 2014; HAJJ et al, 2018) quanto em animais (KENNEY et al, 2010). A indicação mais comum da realização de um procedimento cirúrgico em pacientes sépticos é a remoção do foco infeccioso e a medida deve ser instituída o mais rápido possível (KRISHNA & HEREKAR, 2018; RHODES et al., 2017). Desta forma, grande maioria desses procedimentos são considerados emergência e o tempo pré-operatório nem sempre é o adequado para a total estabilização do paciente. Em que pese a disfunção microcirculatória (INCE, 2005) e as disfunções de órgãos comumente presentes na sepse – cardiovascular, renal, neurológica, hepática, respiratória e hemostática (SINGER et al., 2016) – o anestesista deve avaliar os adicionais efeitos do protocolo anestésico e da técnica cirúrgica *per se*, ponderando se tais efeitos podem aumentar a morbidade pós-operatória (BATTAGLIN; OLIVEIRA FILHO et al., 2013; LEISMAN et al., 2018).

O objetivo de uma ressuscitação e estabilização volêmica pré-operatória é estabelecer a normalidade da pressão e perfusão sanguínea para adequar rapidamente distribuição de oxigênio a tecidos periféricos (EISSA et al., 2010; DE BACKER et al., 2014). Em humanos, considera-se as primeiras horas da admissão como as “horas de ouro” (RHODES et al., 2017) e frequentemente coincidem com o tempo até o procedimento cirúrgico (EISSA et al., 2010; DE BACKER et al., 2014). Apesar da recomendação de uma ressuscitação volêmica agressiva (RHODES et al., 2017; HJORTTRUP et al., 2017; LEVY et al, 2018), a tolerância a uma sobrecarga volêmica é pequena em pacientes com sepse, sendo este balanço hídrico positivo associado ao aumento da morbidade e mortalidade em humanos (BOYD et al., 2011; ANDREWS et al, 2017, JAFFEE et al, 2018) e animais (KING, 1994; CAVANAGH et al, 2016).

Em relação ao protocolo anestésico, não existe consenso da superioridade de qualquer agente usado para manutenção da anestesia em pacientes sépticos (EISSA et al., 2010; BATTAGLIN & OLIVEIRA FILHO, 2013; KOUTSOGIANNAKI et al., 2017), com trabalhos descrevendo benefícios do uso de anestésicos inalatórios (LEE et al, 2007;

BEDIRLI et al, 2012, HERRMANN et al, 2013) ou intravenosos (TANIGUSHI et al, 2000; VAN DER LINDEN et al, 2000; HSU et al, 2005; GONZALEZ-CORREA et al, 2008; HANCI et al., 2010; HSING et al, 2011; YU et al., 2015; KOUTSOGIANNAKI et al., 2017). Entretanto, ambas as classes de anestésicos têm efeitos na contratilidade ventricular, causam vasodilatação arterial (NOEL-MORGAN & MUIR, 2018), aumento da capacitância e complacência venosa, além de diminuir a resposta a agentes vasoativos (WOLFF & GREEN, 2014; LANDRY & OLIVER, 2001; FUNK et al, 2013).

Na Medicina Veterinária são inúmeros os casos de processos infecciosos que cursam com sepse e que demandam, com urgência, a remoção do foco infeccioso. Piometras, feridas por mordedura, abscessos intra-abdominais, rupturas intestinais, entre outros, são comuns na prática clínica e a intervenção cirúrgica é realizada o mais rápido possível, isto é, quando o paciente apresenta o mínimo de estabilidade, comumente referida pelos parâmetros cardiorrespiratórios. Cada paciente pode apresentar um conjunto de alterações e disfunções que torna seu status único e, somado a urgência da tomada de decisão, é fundamental o conhecimento de protocolos e técnicas mais seguras possíveis.

Diante deste desafio, este estudo clínico propôs a comparação de três protocolos de estabilização pré-operatória e anestesia geral, a serem instituídos em cadelas com sepse e submetidas a procedimentos cirúrgicos, a fim de determinar qual protocolo apresenta menor incremento na morbidade e maior estabilidade trans anestésica.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

O estudo foi realizado após aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa da UFRRJ (CEUA 3269190418), no período de março de 2018 a novembro de 2019. Os critérios de admissão para os pacientes foram cadelas com alterações ultrassonográficas sugestivas de piometra (FERREIRA et al., 2000), pelo menos uma disfunção de órgãos (quadro 1) e a confirmação do foco infeccioso por meio da cultura do exsudato uterino. Cadelas com comorbidades com possível repercussão sistêmica foram excluídas. Todos os animais foram admitidos, avaliados, tratados e acompanhados pelos mesmos pesquisadores (AJRP e VCTL).

**Quadro 1 – Critérios de disfunção orgânica** para identificação da sepse em cadelas portadoras de piometra, admitidas no Hospital Veterinário da UFRRJ, Seropédica, Brasil. Período de março de 2018 a novembro de 2019.

| Sistema                | Critério                                                                 |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>Renal</b>           | <i>Creatinina sérica &gt; 1,7 mg/dL</i>                                  |
| <b>Cardiovascular</b>  | <i>Pressão arterial sistólica &lt; 90 mmHg</i>                           |
| <b>Hepático</b>        | <i>Bilirrubina total sérica &gt; 0,5 mg/dL</i>                           |
| <b>Coagulação</b>      | <i>Plaquetometria &lt; 200.000/μL</i>                                    |
| <b>Nervoso Central</b> | <i>Escala de Glasgow Modificada para Cães<sup>1</sup> &lt; 13 pontos</i> |

<sup>1</sup>Andrade et al., (2010).

### Admissão e estabilização do paciente

Na admissão a cadela era submetida a exame clínico aferindo: frequência cardíaca (FC) em batimentos por minutos (bpm), por meio de ausculta cardíaca; frequência respiratória (f) em movimentos por minuto (mpm), por meio da visualização do movimento do gradil costal; pressão arterial sistólica (PAS, mmHg), via Doppler vascular; temperatura retal (T, °Celsius) e; nível de consciência (GS) por meio da Escala de Coma de Glasgow Pediátrica adaptada para cães (quadro 2). Uma alíquota de 10mL de sangue venoso foi coletada a partir de punção da veia jugular para realização de hemograma e bioquímica sérica (bilirrubina total, creatinina, proteína total, albumina) e mensuração do lactato plasmático<sup>1</sup> (LAC – mmol/L) e glicose plasmática<sup>2</sup> (GLI – mg/dL). Animais que apresentaram hipoglicemia (GLI < 80 mg/dL) foram imediatamente tratados com solução glicose 25% (1 mL/kg). Cadelas com hipotensão arterial (PAS < 90 mmHg) foram submetidas ao protocolo de ressuscitação volêmica descrito no quadro 3. A antibioticoterapia foi instituída nos primeiros 30 minutos de atendimento com a administração de Ceftriaxona (50mg/kg, IV) e Metronidazol (15mg/kg). Outros fármacos como ranitidina (2mg/kg, SC) e ondansetrona (0,5mg/kg, IV) foram instituídos conforme necessidade do paciente.

**Quadro 2 -Escala de coma de Glasgow pediátrica modificada para cães**, utilizada para avaliação do nível de consciência e disfunção neurológica em cadelas portadoras de piometra admitidas no Hospital Veterinário da UFRRJ, Seropédica, Brasil. Período de março de 2018 a novembro de 2019.

<sup>1</sup> ACCUTREND PLUS INSTRUMENT ROCHE

<sup>2</sup> FREESTYLE OPTIUM NEO ABBOTT

| INDICADOR                     | CRITÉRIO/RESPOSTA                | ESCORE    |
|-------------------------------|----------------------------------|-----------|
| Abertura ocular               | Espontânea                       | 4         |
|                               | Estímulo verbal/comando          | 3         |
|                               | Estímulo verbal/comando/ao grito | 3         |
|                               | Estímulo doloroso                | 2         |
|                               | Sem abertura                     | 1         |
| Melhor resposta a vocalização | Latido/rosnado                   | 5         |
|                               | Choramingo irritado              | 4         |
|                               | Choramingo à dor                 | 3         |
|                               | Ganido à dor                     | 2         |
|                               | Sem resposta                     | 1         |
| Melhor resposta motora        | Movimento espontâneo e normal    | 6         |
|                               | Reação ao toque                  | 5         |
|                               | Reação à dor                     | 4         |
|                               | Flexão anormal – descorticação   | 3         |
|                               | Extensão anormal – descerebração | 2         |
|                               | Nenhuma                          | 1         |
| <b>Total</b>                  |                                  | <b>15</b> |

Adaptado de Andrade et al., 2010.

**Quadro 3** – Protocolo de **ressuscitação volêmica** de cadelas com sepse submetidas ovário-histerectomia de emergência, período de março de 2018 a novembro de 2019. Hospital Veterinário da UFRRJ, Seropédica, Brasil.

|                  |                                                                                                                                                                                 |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Se PAS < 90 mmHg | 1. Administração 10 mL/kg/15 min de ringer com lactato (RL) – máx2x<br>2. Administração de 2 mL/kg solução NaCl 7,0%<br>3. Infusão contínua de 0,5-2mcg/kg/min de norepinefrina |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## Tratamentos

Após a estabilização, cada animal foi aleatoriamente designado a um grupo de tratamento, associando a fluidoterapia pré-operatória (com duas horas de administração) e protocolo anestésico a ser instituído para o procedimento cirúrgico (OSH), conforme descrito no quadro 4. Durante toda a fluidoterapia pré-operatória os parâmetros vitais (FC, *f*, T) foram monitorados e intercorrências observadas foram registradas.

**Quadro 4** – Protocolo de fluidoterapia pré-operatória e anestésico de cadelas com sepse submetidas ovário-histerectomia de emergência, período de março de 2018 a novembro de 2019. Hospital Veterinário da UFRRJ, Seropédica, Brasil.

|             | Fluidoterapia                                        | Protocolo Anestésico                                                                                         |
|-------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>P[5]</b> | Administração de solução ringer com lactato, na taxa | medicação pré-anestésica com 0,3 mg/kg de morfina (IM); indução anestésica com 4-6 mg/kg de propofol (IV) e; |

|              |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | de 5 <b>mL/kg/h</b> , durante 2 horas                                                       | manutenção anestésica com 0,2-0,6 mg/kg/min de <b>propofol 1%</b> associado a 5-10 µg/kg/min de fentanil                                                                                                              |
| <b>P[10]</b> | Administração de solução ringer com lactato, na taxa de <b>10 mL/kg/h</b> , durante 2 horas | medicação pré-anestésica com 0,3 mg/kg de morfina (IM); indução anestésica com 4-6 mg/kg de propofol (IV) e; manutenção anestésica com 0,2-0,6 mg/kg/min de <b>propofol 1%</b> associado a 5-10 µg/kg/min de fentanil |
| <b>I[5]</b>  | Administração de solução ringer com lactato, na taxa de 5 <b>mL/kg/h</b> , durante 2 horas  | medicação pré-anestésica com 0,3 mg/kg de morfina (IM); indução anestésica com 4-6 mg/kg de propofol (IV) e; manutenção anestésica com 1,0-1,2 CAM de <b>isoflurano</b> associado a 5-10 µg/kg/min de fentanil        |

### Trans-operatório

Após as duas horas de tratamento, todas as cadelas foram submetidas a cirurgia de OSH, conforme técnica estabelecida por Fossum (2000). Antes da medicação pré-anestésica o animal foi submetido a nova avaliação (FC, *f*, PAS, T°C – considerados como tempo PRE) e mensuração da glicose (GLI 2) e lactato (LAC 2). Todos os animais foram induzidos com propofol (2-6 mg/kg, IV) e submetidos a intubação orotraqueal, administração de oxigênio a 100% e mantidos em ventilação espontânea. A taxa de administração de fluidos no transoperatório foi de 5mL/kg/h para todos os grupos, incluindo os volumes dos fármacos de infusão contínua e complementada com ringer com lactato. A monitoração do paciente foi contínua por meio de monitor multiparamétrico<sup>3</sup> e os valores de FC, *f*, T, SpO<sub>2</sub>, EtCO<sub>2</sub>, bem como PAS via doppler, foram registrados a cada 10 minutos (T10, T20, T30, T40 e T50).

Durante o trans-operatório, se a cadela apresentasse PAS <90 mmHg por mais de três minutos era realizado o ajuste do plano anestésico, se possível. Na persistência de hipotensão arterial instituía-se a ressuscitação volêmica, conforme o quadro 3. Os ajustes da taxa de propofol, fentanil, isoflurano e outras intercorrências durante o trans-operatório foram registradas. Ao final do procedimento cirúrgico foram colhidas amostras do exsudato uterino para cultura e antibiograma. O tempo de extubação foi registrado e nova avaliação, com mensuração da glicose (GLI 3) e lactato (LAC 3) realizados 40 minutos após a extubação. Os animais foram encaminhados para internação com prescrição de ceftriaxona, cloridrato de tramadol e as medicações de suporte, conforme a necessidade.

---

<sup>3</sup>LIFEWINDOW™ 9X DIGICARE

Todas as cadelas foram acompanhadas por até 90 dias. Óbitos e eutanásias com até 14 dias do tratamento foram considerados relacionados a sepse. Animais submetidos a eutanásia por razões financeiras não foram considerados.

### **Análise Estatística**

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o Programa SigmaStat 11.0. Todos os dados foram submetidos ao teste de normalidade de Shapiro Willk; os dados paramétricos foram descritos em média e desvio padrão ( $X \pm DP$ ) e os dados não paramétricos em mediana e intervalo ( $M[mín-máx]$ ). Para avaliação das variáveis ao longo do tempo utilizou-se ANOVA de uma via seguido do teste Student-Neumann-Keuls ou Kruskal Wallis. Para a comparação entre grupos e estabelecer o efeito da fluidoterapia (5 mL/kg/h versus 10 mL/kg/h) e tipo de anestesia (intravenosa versus inalatória) os tratamentos P[10] e I[5] foram comparados com o tratamento P[5], utilizando o teste T para dados paramétricos ou Mann-Whitney para dados não paramétricos. O nível de significância considerado foi de 0,05.

## **RESULTADOS**

Durante o período foram admitidas 82 cadelas com exame ultrassonográfico sugestivo de piometra. Dez cadelas foram aleatoriamente designadas para outro estudo e 20 cadelas não participaram por razões logísticas. Das 52 cadelas que completaram o tratamento, 12 não apresentaram disfunção orgânica; cinco não apresentaram crescimento bacteriano no exsudato uterino; duas cadelas apresentaram reação adversa ao propofol, no momento da indução anestésica e; um animal foi diagnosticado com linfoma ao final do tratamento. Desta forma, foram incluídos 32 animais, sendo 11 animais no grupo P[5]; 10 animais no grupo P[10] e 11 animais no grupo I[5]. A idade média dos animais incluídos no estudo foi de  $7 \pm 4$  anos e o peso médio de  $16,0 \pm 8,5$  kg; não foi observada diferença estatística na idade e peso na distribuição dos animais nos grupos.

Oito das 32 cadelas (25%) foram admitidas com hipotensão arterial e submetidas ao protocolo de ressuscitação volêmica; sendo cinco animais distribuídos aleatoriamente no

grupo P[5], dois no grupo P[10] e um no grupo I[5]. A hipotensão arterial presente na admissão foi resolvida com a administração do bolus de RL em 75% (6) dos animais. Somente um animal do grupo P[5] e um em P[10] apresentaram requerimento de norepinefrina para a manutenção da PAS >90 mmHg e, em ambos os animais, a infusão contínua da norepinefrina foi mantida até a liberação (LIB).

**Tabela 1 –Achados clínicos e laboratoriais** de cadelas com sepse submetidas a fluidoterapia pré-operatória (5 ou 10 mL/kg/h) e anestesia intravenosa total (P) ou inalatória (I) para a realização de ovário-histerectomia de emergência, período de março de 2018 a novembro de 2019. Hospital Veterinário da UFRRJ, Seropédica, Brasil.

|                                             | P[5]n=11  | P[10]n=10  | I[5]n=11   |
|---------------------------------------------|-----------|------------|------------|
| <b>Idade (anos)</b>                         | 7,1 ± 3,5 | 7,7 ± 4,3  | 7,5 ± 3,7  |
| <b>PESO (kg)</b>                            | 15 ± 10,8 | 15,9 ± 7,1 | 17,2 ± 7,8 |
| <b>Alterações no exame de admissão</b>      |           |            |            |
| <i>Hipotensão arterial (PAS&lt;90 mmHg)</i> | 5 (45%)   | 2 (20%)    | 1 (9%)     |
| <i>Hipoglicemia (&lt;80 mg/dL)</i>          | 5 (45%)   | 2 (20%)    | 4 (36%)    |
| <i>Lactato (mmol/L)</i>                     | 3,6±1,1   | 3,8 ± 0,8  | 3,3 ±1,4   |
| <i>Lactato&gt;2,5 mmol/L</i>                | 9 (82%)   | 10 (100%)  | 8 (73%)    |
| <i>Glicose (mg/dL)</i>                      | 97 ± 31   | 98 ± 24    | 89 ± 21    |
| <i>Quantidade de disfunções orgânicas</i>   | 3 [1-5]   | 2 [1-3]    | 2 [1-4]    |
| <i>Choque séptico*</i>                      | 1 (09%)   | 1 (10%)    | 0          |
| <b>Alterações durante anestesia</b>         |           |            |            |
| <i>hipotensão arterial (PAS&lt;90 mmHg)</i> | 4(36%)    | 1(10%)     | 1(9%)      |
| <i>bolus fluido (RL)</i>                    | 3(27%)    | 0          | 1(9%)      |
| <i>salina hipertônica</i>                   | 2(18%)    | 0          | 0          |
| <i>norepinefrina</i>                        | 3(27%)    | 1(10%)     | 0          |
| <b>Pós-operatório</b>                       |           |            |            |
| <i>Tempo cirurgia (min)</i>                 | 43 ± 15   | 50 ± 17    | 50 ± 15    |
| <i>Tempo anestesia (min)</i>                | 50 ± 18   | 70 ± 17    | 50 ± 14    |
| <i>Lactato (mmol/L)</i>                     | 4,0 ± 1,9 | 3,0 ± 0,4  | 2,8 ± 1,0  |
| <i>Δ lactato (LAC2-LAC1)</i>                | +0,5      | -0,8       | -0,2       |
| <i>Glicose (mg/dL)</i>                      | 104 ± 47  | 97 ± 20    | 91 ± 21    |
| <b>óbitos</b>                               | 2 (18%)   | 0          | 1(9%)      |

\*Descrito como paciente séptico com requerimento de vasopressor para manter a PAS >90 mmHg e hiperlactemia (SHANKAR-HARI et al., 2016).

Em relação as concentrações plasmáticas de lactato, 82% dos animais em P[5], 100% em P[10] e 73% no grupo I[5] foram considerados com hiperlactemia (>2,5 mmol/L); não houve diferença significativa entre os grupos nos valores médios de lactato na admissão (tabela 1). A quantidade e tipo de disfunções observadas em cada grupo estão descritas na tabela 2. Não houve diferença significativa na quantidade de disfunções entre os grupos. Todos os 32 animais foram submetidos a fluidoterapia pré-operatória e cirurgia sem intercorrências. O tempo médio de anestesia foi de 57 minutos e de cirurgia foi de 51 minutos, sem diferença significativa para os grupos.

**Tabela 2 – Frequência das disfunções orgânicas** observadas na admissão de cadelas com sepse submetidas a fluidoterapia pré-operatória (5 ou 10 mL/kg/h) e anestesia intravenosa total (P) ou inalatória (I) para a realização de ovário-histerectomia de emergência, período de março de 2018 a novembro de 2019. Hospital Veterinário da UFRRJ, Seropédica, Brasil.

|                                 | <b>P[5]n=11</b> | <b>P[10]n=10</b> | <b>I[5]n=11</b> |
|---------------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| <b>Quantidade de disfunções</b> | 3 [1-5]         | 2 [1-3]          | 2 [1-4]         |
| <b>1</b>                        | 3 (27%)         | 4 (40%)          | 4 (36%)         |
| <b>2</b>                        | 1 (09%)         | 4 (40%)          | 4 (36%)         |
| <b>3</b>                        | 3 (27%)         | 2 (20%)          | 3 (27%)         |
| <b>4</b>                        | 2 (18%)         | 0                | 1 (9%)          |
| <b>5</b>                        | 2 (18%)         | 0                | 0               |
| <b>Tipo de disfunção</b>        |                 |                  |                 |
| <i>cardiovascular</i>           | 5 (45%)         | 2 (20%)          | 1 (9%)          |
| <i>renal</i>                    | 3 (27%)         | 3 (30%)          | 1 (9%)          |
| <i>hepática</i>                 | 7 (64%)         | 5 (50%)          | 7 (64%)         |
| <i>neurológica</i>              | 9 (82%)         | 2 (20%)          | 4 (36%)         |
| <i>hematológica</i>             | 8 (73%)         | 6 (60%)          | 9 (82%)         |
| <b>óbitos</b>                   | 2 (18%)         | 0                | 1 (9%)          |

Em relação aos parâmetros cardiorrespiratórios durante a anestesia, a frequência respiratória diminuiu significativamente nos grupos P[10] e I[5]. No grupo P[10], a pressão arterial sistólica diminuiu significativamente nos tempos T10, T20 e T40 quando comparado aos valores médios antes (PRE) e após (EXT) a anestesia. Quando comparado o P[10] com o grupo P[5], a pressão arterial foi significativamente maior nos tempos T10 e EXT. Apesar de não ser estatisticamente significativo, o valor médio da PAS apresentou uma diminuição (<90 mmHg) em T10 no grupo P[5], o que é considerado hipotensão arterial e clinicamente relevante. O grupo I[5] apresentou a temperatura corporal significativamente mais elevada, em relação a P[5], em todos os momentos.

Não houve diferença estatística no requerimento de vasopressores ( $p=0,154$ ). A depuração do lactato ( $\Delta$ LAC) ao final da cirurgia foi negativa em sete cadelas (64%) em P[5]; duas cadelas (20%) em P[10] e; três cadelas (27%) em I[5], sendo o  $\Delta$ LAC positivo somente no grupo P[5]. Não houve diferença estatística entre os grupos neste parâmetro. Todas as recuperações anestésicas foram consideradas satisfatórias e os animais considerados estáveis para encaminhamento para a internação.

Foram registrados três óbitos, duas cadelas do grupo P[5], as quais apresentavam quatro e cinco disfunções cada (óbitos em 24 horas e 96 horas, respectivamente); destas somente uma apresentou necessidade de vasopressor. O terceiro óbito foi registrado no grupo I[5], com quatro disfunções (óbito aos 7 dias) e sem requerimento de vasopressor durante o estudo.

**Tabela 3–Parâmetros cardiopulmonares** de cadelas com sepse submetidas a fluidoterapia pré-operatória (5 ou 10 mL/kg/h) e anestesia intravenosa total (P) ou inalatória (I) para a realização de ovário-histerectomia de emergência, período de março de 2018 a novembro de 2019. Hospital Veterinário da UFRRJ, Seropédica, Brasil.

|                                   |            | PRE              | T10                             | T20                             | T30                           | T40                            | T50                           | EXT                         | LIB                         |
|-----------------------------------|------------|------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| <b>FC</b><br>(bpm)                | <b>P5</b>  | 125±17           | 115±30                          | 118±20                          | 120±23                        | 116±17                         | 119±16                        | 120±19                      | 108±19                      |
|                                   | <b>P10</b> | 125±24           | 103±22                          | 112±19                          | 120±20                        | 117±20                         | 115±15                        | 125±23                      | 103±31                      |
|                                   | <b>ISO</b> | 119±19           | 131±21                          | 115±19                          | 111±23                        | 118±24                         | 109±13                        | 118±20                      | 122±24                      |
| <b>f</b><br>(mpm)                 | <b>P5</b>  | 43±24            | 20±15                           | 16±10                           | 17±10                         | 14±7                           | 14±5                          | 35±18                       | 41±21                       |
|                                   | <b>P10</b> | 37±14            | <b>17±11<sup>a,b,c</sup></b>    | <b>24±15<sup>b</sup></b>        | <b>31±13<sup>a,b</sup></b>    | <b>17±9<sup>a,b,c</sup></b>    | <b>17±8<sup>b,c</sup></b>     | 41±18                       | 33±18                       |
|                                   | <b>ISO</b> | 50±18            | <b>16±8<sup>a,b,c</sup></b>     | <b>17±8<sup>a,b,c</sup></b>     | <b>12±4<sup>a,b,c</sup></b>   | <b>14±7<sup>a,b,c</sup></b>    | <b>11±5<sup>a,b,c</sup></b>   | 39±23                       | 51±28                       |
| <b>PAS</b><br>(mmHg)              | <b>P5</b>  | 126±20           | 87±23                           | 110±30                          | 104±25                        | 102±31                         | 98±27                         | 108±23                      | 127 ± 20                    |
|                                   | <b>P10</b> | 138±26           | <b>107±17<sup>a,c</sup></b>     | <b>116±32<sup>c</sup></b>       | 125±35                        | <b>107±25<sup>a,c</sup></b>    | 123±25                        | <b>133±26*</b>              | 148±40                      |
|                                   | <b>ISO</b> | 132±20           | 103±16                          | 110±16                          | 110±14                        | 122±20                         | 115±20                        | 131 ±19                     | 139±10*                     |
| <b>TEMP</b><br>(°C)               | <b>P5</b>  | 37, 7±0,7        | 37,4±0,9                        | 37,2±0,7                        | 36,9±0,8                      | 36,9±0,9                       | 36,9±1,1                      | 36,6±1,2                    | 36,5±1,1                    |
|                                   | <b>P10</b> | 37,3±0,7         | <b>37,2±0,6<sup>b,c</sup></b>   | <b>36,8±0,5<sup>b</sup></b>     | <b>36,6±0,6<sup>a,b</sup></b> | <b>36,5 ±0,5<sup>a,c</sup></b> | <b>36,4±0,6<sup>a,c</sup></b> | <b>36,0±0,6<sup>a</sup></b> | <b>36,6±0,6<sup>a</sup></b> |
|                                   | <b>ISO</b> | <b>38,5±0,8*</b> | <b>38,4±0,8<sup>a,b,c</sup></b> | <b>38,3±0,8<sup>a,b,c</sup></b> | <b>38,0±0,7*</b>              | <b>38,0±0,7<sup>a,c</sup></b>  | <b>37,6±0,8*</b>              | <b>37,9±0,7*</b>            | <b>37,6±0,4*</b>            |
| <b>SPO<sub>2</sub></b><br>(%)     | <b>P5</b>  | -                | 93±6                            | 97±2                            | 95±3                          | 96±3                           | 95±3                          | -                           | -                           |
|                                   | <b>P10</b> | -                | 96±2                            | 97±2                            | 97±2                          | 97±2                           | 97±2                          | -                           | -                           |
|                                   | <b>ISO</b> | -                | 97±2                            | 97±2                            | 98±1                          | 98±1                           | 96±2                          | -                           | -                           |
| <b>ETCO<sub>2</sub></b><br>(mmHg) | <b>P5</b>  | -                | 40±9                            | 45±11                           | 45±11                         | 45±8                           | 43±9                          | -                           | -                           |
|                                   | <b>P10</b> | -                | 40±9                            | 44±8                            | 46±12                         | 44±11                          | 49±13                         | -                           | -                           |
|                                   | <b>ISO</b> | -                | 35±10                           | 36±11                           | 36±10                         | 35±8                           | <b>35±7*</b>                  | -                           | -                           |

(\*)= significa diferença estatística em relação a P5

(<sup>a</sup>)= significa diferença estatística ao T0

(<sup>b</sup>) = significa diferença estatística em relação ao TEXT

(<sup>c</sup>) = significa diferença estatística em relação ao TLIB

## DISCUSSÃO

Este estudo propôs a avaliação de protocolos de conduta para cadelas com sepse e portadoras de piometra a fim favorecer a decisão terapêutica em situações similares. Os resultados demonstraram que, apesar de todos os três protocolos propostos serem seguros e sem diferença em superioridade entre eles, algumas alterações observadas podem ser relevantes e ponderadas quando for possível a individualização da terapêutica no paciente.

A morbidade das cadelas foi considerada similar entre os grupos. Ainda que o grupo P[5] tenha apresentado mais pacientes com disfunção cardiovascular, 75% de todos os casos foram solucionados na admissão com o bolus de RL. Este bolus inicial, que a literatura descreve como ressuscitação volêmica aguda (ANGUS ; VAN DER POLL, 2013) demonstra ser mais efetivo na fase inicial da sepse (DE BACKER et al., 2014; TIGABU et al, 2018). A taxa proposta (10mL/kg/15min) está abaixo do que é sugerido na maioria dos trabalhos (SILVERSTEIN et al., 2005; DURAIRAJ; SCHMIDT, 2008; CANDIDO et al., 2012; DELLINGER et al., 2013) mas pode ser considerada segura e eficaz. Apesar não existir diretrizes sobre o volume e a taxa de fluido a ser instituída no paciente humano ou canino, observa-se em estudos recentes que o balanço hídrico positivo tem sido fortemente associado com a maior taxa de mortalidade em pacientes com sepse (BOYD et al, 2011; SMORENBERG et al, 2013; MITCHEL et al, 2015). É cada vez mais reconhecido que pacientes sépticos apresentam uma margem muito estreita entre uma expansão de volume adequada e uma verdadeira sobrecarga de volume (AMAN et al., 2012). A fluidoterapia excessiva causa diminuição da função pulmonar, disfunção da motilidade gastrointestinal e diminui a tensão subcutânea de oxigênio (LEE & SLUTSKY, 2010; LANDERSBERG et al., 2012; O'CONNOR ; PROWLE, 2015).

A salina hipertônica (SH) foi proposta neste estudo como uma medida de ressuscitação volêmica em pacientes que já poderiam ter recebido duas doses de fluido. Sua opção após o desafio volêmico dos bolus justifica-se por ser uma alternativa mais segura quando não se tem a certeza se a resposta ao desafio volêmico é positiva ou refratária. A SH promove a translocação de líquidos extravasculares para o espaço intravascular, evitando assim, uma possível sobrecarga de fluidos (SMORENBERG et al, 2013). A administração de somente a dose mínima de SH tenta, de certa maneira, alcançar seu objetivo de incremento na função cardíaca (VAN HAREN, 2013) evitando os seus malefícios tais como acidose hiperclorêmica e comprometimento da coagulação e função renal (SMORENBERG et al, 2013). Com as controvérsias sobre a reposição

volêmica cada vez mais em evidência, cresce vertentes que sugerem que o uso precoce de **vasopressores** está associado com uma maior taxa de sobrevivência em pacientes com choque séptico (PEMPIKUL et al, 2019). Neste estudo clínico, em duas cadelas, assim que observada a gravidade da disfunção cardiovascular e a não responsividade à expansão volêmica, optou-se por dispensar o uso da SH e instituir imediatamente a infusão de norepinefrina. Numa comparação direta e observacional entre as duas cadelas com choque séptico (alocadas nos grupos com taxa de 5 mL/kg/h e 10 mL/kg/h cada), não houve diferença no requerimento de vasopressor nas duas horas de fluidoterapia.

Apesar de inúmeras investigações sobre o tema, no cenário clínico e com as ferramentas de diagnóstico e monitoração disponíveis para beira-leito a afirmação de estabilidade hemodinâmica para liberação de um paciente para a cirurgia é subjetiva (MUIR et al., 2014; VALVERDE et al., 2012; PACHTINGER & DROBATZ, 2008). Não existe consenso sobre a fluidoterapia em pacientes saudáveis e críticos que serão submetidos a procedimentos cirúrgicos (BENES et al, 2015). A fluidoterapia liberal pode predispor o paciente a deiscência de suturas, infecção, complicações pulmonares, entre outras (MALBRAIN et al, 2018). A fluidoterapia restritiva, por sua vez, pode não promover uma manutenção da volemia eficaz predispondo o paciente a hipoperfusão gastrointestinal, deiscência e infecção (SMORENBERG et al, 2013). Todas as duas taxas foram bem toleráveis nos pacientes, sendo praticadas com segurança neste intervalo de tempo.

Durante o procedimento anestésico, o principal desafio é a manutenção da perfusão e oxigenação tecidual (KRISHNA & HEREKAR, 2018) as quais já estão alteradas pela sepse e podem ser agravadas pela cirurgia, anestesia, hemorragias, perdas de fluidos, hipotermia e outros eventos críticos. De uma maneira geral, a manutenção anestésica com isoflurano ou propofol, associada à infusão contínua de fentanil, promoveram uma estabilidade no plano anestésico para a realização da OSH. Sabe-se que a estabilidade do plano está diretamente relacionada ao estímulo nociceptivo e simpático (BROWN et al, 2015) e o fentanil, apesar de excelente efeito analgésico para este tipo de procedimento cirúrgico (BERRY, 2015), pode promover bradicardia e diminuição do débito cardíaco em pacientes saudáveis (LUCAS et al, 2016) - o que não foi observado na dose proposta neste estudo - assim sendo considerada segura mesmo para cadelas com sepse. Em que pese a maior superioridade analgésica e cardiorrespiratória dos bloqueios locorregionais em detrimento à analgesia sistêmica, o uso desta técnica pode ser contraindicado na sepse pela presença de coagulopatias, risco de disseminação do foco infeccioso e a diminuição

da efetividade do anestésico local em presença de um meio em acidose (WEDEL et al., 2006; EISSA et al., 2010).

As complicações anestésicas são mais comuns em animais que em humanos (NOEL-MORGAN & MUIR, 2018) e geralmente são planos inadequados, dor, hipoventilação, apneia, hipotermia e hipotensão arterial (NOEL-MORGAN & MUIR, 2018). Em cães saudáveis (ASA I), a hipotensão arterial é relatada em 17% das anestésias (MCMILLAN & DARCY, 2016). Apesar da frequência respiratória apresentar diferença estatística ao longo do tempo e entre os grupos, acreditamos que este resultado não seja clinicamente significativo. Obviamente deve-se destacar que os valores de  $f$  estão acima dos fisiológicos para a espécie (RISHNIW et al., 2012; ASSUNÇÃO, 2016). Esta frequência elevada provavelmente é uma resultante do mecanismo respiratório compensatório da acidose metabólica que ocorre na sepse (ILAS, 2015). Os valores altos de  $f$  mesmo durante a anestesia são justificados pela permissividade da ventilação espontânea a qual indica não ter detrimento ao paciente, uma vez que os valores de  $\text{EtCO}_2$  foram adequados (HASKINS, 2005; HASKINS, 2015), não colaborando para a acidemia.

Em relação à pressão arterial, é possível inferir um efeito direto da taxa de fluidoterapia pré-operatória na manutenção anestésica com propofol ou isoflurano. A PAS apresentou uma diminuição significativa nos 10 primeiros minutos de anestesia com propofol, a qual foi significativamente menor no grupo com a menor taxa P[5]. Neste grupo, pode-se determinar que houve uma hipotensão arterial inicial e transitória, a qual é muito bem descrita com o uso do propofol como agente indutor em diversas espécies (GLOWASKI et al., 1999). Em pacientes saudáveis, tanto o propofol quanto o isoflurano diminuem o volume circulante pelo aumento da capacitância venosa, sem produzir mudanças significativas no débito e na resistência vascular sistêmica (STEKIEL et al., 1995; YAMAZAKI et al., 1998; WIT et al., 2016). Esta vasodilatação causada pelos anestésicos determina uma hipovolemia relativa que pode ser crítica em pacientes idosos, hipotérmicos, bem como fatal em pacientes sépticos, onde temos alterações que vão desde a vasoplegia a disfunções microcirculatórias e cardíaca (NOEL-MORGAN & MUIR, 2018). Pelos achados cardiorrespiratórios a fluidoterapia mais agressiva administrada em P[10] minimizou este efeito do propofol - o qual demonstrou ser mais significativo e prolongado que nos pacientes anestesiados com isoflurano, uma vez que na liberação o grupo I[5] apresentou valores de PAS significativamente maiores.

Na abordagem de um paciente com sepse deve-se ter em mente que as variáveis de rotina (FC, PAS, TPC, coloração de mucosas, por exemplo) são fracas para identificar

uma hipovolemia relativa, pois déficits de perfusão e oxigenação tecidual podem ocorrer com pressão arterial normal (CONTI-PATARA et al., 2012 ). Isto é bem exemplificado nos pacientes deste estudo onde, apesar de toda a abordagem de ressuscitação e administração de vasopressores para manter os pacientes normotensos, muitos apresentaram um aumento do lactato após o tratamento. A reposição de fluidos e a terapia instituída deve atender a redução de 20% do lactato nas primeiras duas horas (ARNOLD et al, 2009; NGUYEN et al, 2010). Na nova definição de choque séptico para humanos, entende-se que a hiperlactemia não é um marcador específico de disfunção celular, mas está relacionada a anormalidades no metabolismo celular e determinada como uma variável independente associada a triagem, estratificação de risco e mortalidade (MIKKELSEN et al, 2009; ROSENSTEIN et al., 2018). Neste estudo a hiperlactemia foi observada em no mínimo 70% das cadelas de cada grupo na admissão e, depois do tratamento, somente o grupo P[5] não apresentou a diminuição dos valores médios da concentração plasmática de lactato. Este desempenho negativo pode estar associado a taxa de fluidoterapia ser insuficiente, a menor estabilidade na pressão arterial durante o trans anestésico ou a influência direta das duas cadelas que vieram a óbito, pois é comprovada a correlação positiva do lactato com a mortalidade na sepse (CONTI-PATARA et al., 2012 SHANKAR-HARI et al., 2016).

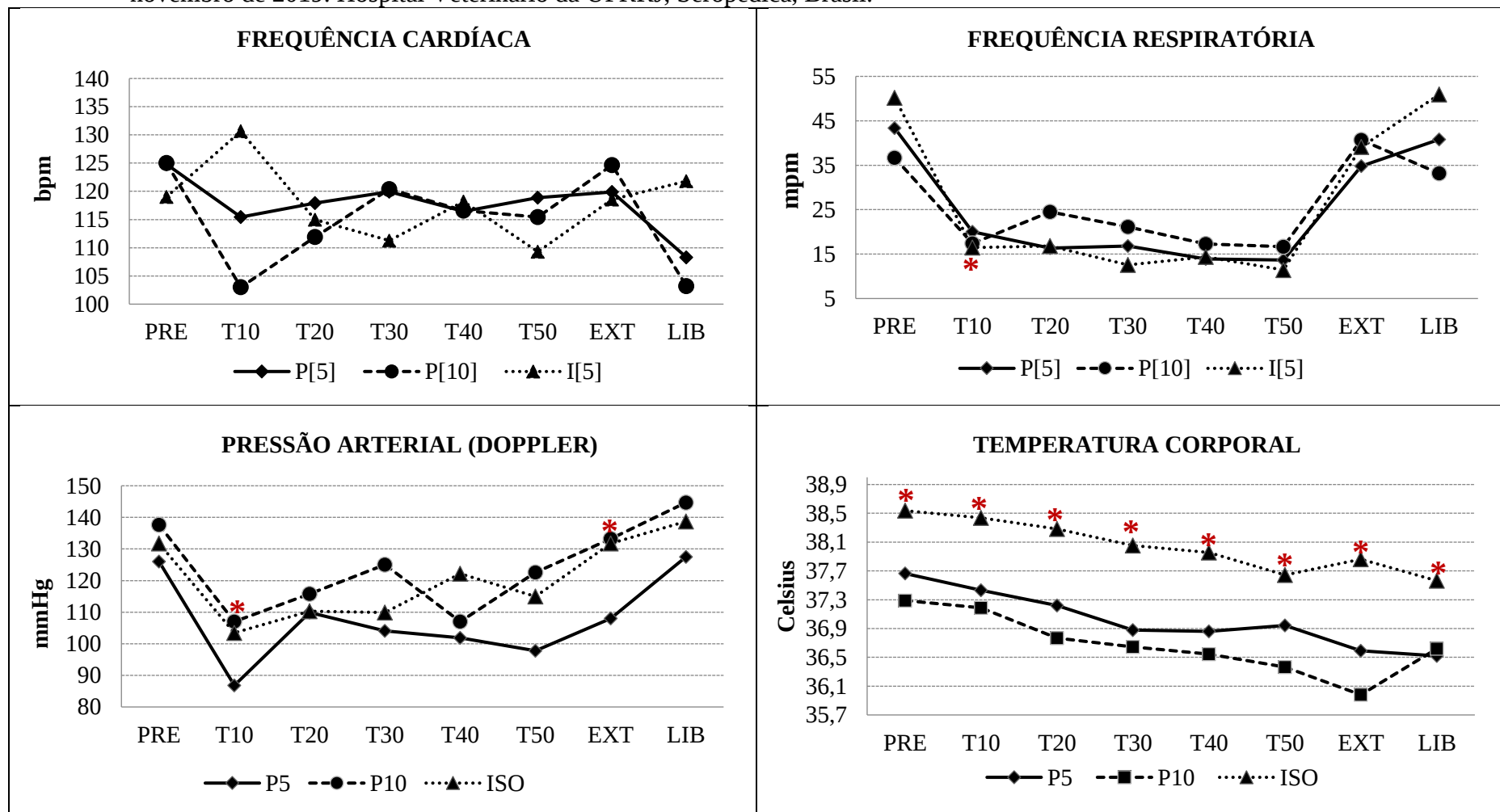
A fluidoterapia liberal pode ter exercido um efeito negativo na temperaturacorpórea das cadelas, uma vez que o grupo P[10] apresentou o menor valor médio em PRE e uma diminuição significativa da temperatura durante o procedimento anestésico. Isto pode ter sido pelo alto volume de fluido administrado sem aquecimento, ainda mais significativo em pacientes de pequeno porte. O grupo I[5], aleatoriamente, apresentou animais com hipertermia na admissão, o que pode ter influenciado na diferença estatística observada em relação a P[5]. De qualquer forma, a febre ou a hipotermia são manifestações térmicas da sepse (L'HER et al., 2006; THEILEN & RAGALLER, 2007) e uma complicação frequente da anestesia geral em cães (RICON et al, 2004; REDONDO et al. 2012; CLARK-PRICE, 2015). Comumente entende-se a hipotermia como uma consequência das respostas hemodinâmicas, porém existem evidências de que a hipotermia na sepse é um fenômeno regulado como estratégia adaptativa para lidar com demandas competitivas que surgem diante de uma resposta inflamatória sistêmica (L'HER et al., 2006; RUMBUS et al, 2017). Apesar destas evidências, recomenda-se evitar a hipotermia.

Para a realização deste estudo houveram limitações que devem ser destacadas. Primeiramente, estudos clínicos são difíceis de controlar todos os fatores externos (desde

o tempo de morbidade, dependente da mobilização do tutor), como a quantidade de animais em cada grupo. Praticamente a mesma quantidade de animais incluídos foram excluídos por razões logísticas. A distribuição por sorteio dos animais para o tratamento pode ter contribuído para a diferença estatística entre os grupos. Sabe-se que é muito difícil a heterogeneidade do paciente e da apresentação clínica em estudos clínicos, porém estes refletem com mais acurácia o desafio clínico dos tratamentos propostos.

Diante dos resultados, em cadelas com sepse submetidas a um procedimento cirúrgico de urgência, conclui-se que: (1) a fluidoterapia liberal associada a anestesia intravenosa total com propofol apresentou maiores benefícios clínicos; (2) em pacientes submetidos a fluidoterapia restritiva no pré-operatório, o isofluorano apresentou melhor estabilidade cardiorrespiratória que o propofol para a manutenção anestésica.

**Figura 1 –Variação dos parâmetros cardiorrespiratórios** de cadelas com sepse submetidas a fluidoterapia pré-operatória (5 ou 10 mL/kg/h) e anestesia intravenosa total (P) ou inalatória (I) para a realização de ovário-histerectomia de emergência, período de março de 2018 a novembro de 2019. Hospital Veterinário da UFRRJ, Seropédica, Brasil.



## REFERÊNCIAS

AMAN, J.; GROENEVELD, A. B.; VAN NIEUWAMERONGEN, G. P. Predictors of pulmonary edema formation during fluid loading in the critically ill with presumed hypovolemia. **Critical Care Medicine**, vol. 40, pp. 793–799, 2012

ANDRADE, M. B.; COLE, E. F.; EVÊNCIO NETO, J.; SILVA, A. C. J.; ALEIXO, G. A. S.; CUNHA, A. L. T.; Escala de coma de Glasgow pediátrica modificada para cães. *Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária e Zootecnia*. v. 62, n.1, p.47-53, 2010.

ANDREWS, B. et al. Effect of an early resuscitation protocol on in-hospital mortality among adults with sepsis and hypotension: a randomized clinical trial. **Journal of the American Medical Association**, v. 318, n. 13, p. 1233-1240, 2017.

ANGUS, D. C.; VAN DER POLL, T. Severe sepsis and septic shock. **New England Journal Medicine**, v. 369, p. 840-851, 2013.

ARNOLD, R. C.; SHAPIRO, N. I.; JONES, A. E. et al. Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. **Shock**, v. 32, n. 1, p. 35-39, 2009.

ASSUNÇÃO, R.M. V. et al. Determinação das frequências cardíaca e respiratória do cão através da técnica de fotopletismografia e descrição espectral do sinal. Dissertação de Mestrado. 2016.

BATTAGLIN, F. S.; DE OLIVEIRA FILHO, G. R.. Recomendações da SBA para Anestesia de Paciente Séptico. **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v. 5, n. 63, p. 377-384, 2013.

BEDIRLI, N. et al. Volatile anesthetic preconditioning attenuated sepsis induced lung inflammation. **Journal of Surgical Research**, v. 178, n. 1, p. 17-23, 2012.

BENES, J.; KIROV, M.; KUZKOV, V. et al. Fluid therapy: double-edged sword during critical care? **BioMed Research international**, v. 2015, 2015.

BERRY, S. H. Injectable Anesthetics In: **Lumb and Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 5th edition, Ames: Wiley Blackwell, pp.277-296, 2015.

BOYD, J. H. et al. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. **Critical care medicine**, v. 39, n. 2, p. 259-265, 2011.

BROWN, E. N.; SOLT, K.; PURDON, P. L. et al. Monitoring brain state during general anesthesia and sedation. **Miller's anesthesia**. 2015.

CAVANAGH, A. A.; SULLIVAN, L. A.; HANSEN, B. D. Retrospective evaluation of fluid overload and relationship to outcome in critically ill dogs. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 26, n. 4, p. 578-586, 2016.

CLARK-PRICE, S. Inadvertent perianesthetic hypothermia in small animal patients. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 45, n. 5, p. 983-994, 2015.

CONTI-PATARA, A. et al. Changes in tissue perfusion parameters in dogs with severe sepsis/septic shock in response to goal-directed hemodynamic optimization at admission to ICU and the relation to outcome. **Journal of veterinary emergency and critical care**, v. 22, n. 4, p. 409-418, 2012.

DE BACKER, D.; CORTES, D.O.; DONADELLO, K.; VINCENT, J-P. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. **Virulence**. Vol.5, n.1, pp. 73-79, 2014.

DELLINGER, R. Phillip. Crystalloids for fluid resuscitation in sepsis: where is the balance?. **Annals of internal medicine**, v. 161, n. 5, p. 372-373, 2014.

DE WIT, F. et al. The effect of propofol on haemodynamics: cardiac output, venous return, mean systemic filling pressure, and vascular resistances. **British journal of anaesthesia**, v. 116, n. 6, p. 784-789, 2016.

DURAIRAJ, L.; SCHMIDT, G. A. Fluid therapy in resuscitated sepsis: less is more. **Chest**, v. 133, n. 1, p. 252-263, 2008.

EISSA, D.; CARTON, E. G.; BUGGY, D. J. Anaesthetic management of patients with severe sepsis. **British Journal of Anaesthesia**, v. 105, n. 6, p. 734-743, 2010.

FERREIRA, C. R.; LOPES, M. D. Complexo hiperplasia cística endometrial/piometra em cadelas: revisão. **Revista Clínica Veterinária**, São Paulo, v. 27, p. 36-44, 2000.

FOSSUM, T. W. **Cirurgia de Pequenos Animais**. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014

FUNK, D. J.; JACOBSON, E.; KUMAR, A. The role of venous return in critical illness and shock—part I: physiology. **Critical Care Medicine**, v. 41, n. 1, p. 255-262, 2013.

GLOWASKI, M. M.; WETMORE, L. A. Propofol: application in veterinary sedation and anesthesia. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.14, n.1, p.1-9, 1999.

GONZALEZ-CORREA, J. A. et al. Effects of propofol on the leukocyte nitric oxide pathway: in vitro and ex vivo studies in surgical patients. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 376, n. 5, p. 331-339, 2008.

HAJJ, J. et al. **The “centrality of sepsis”: a review on incidence, mortality, and cost of care.** In: Healthcare. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, p. 90, 2018. doi:10.3390/healthcare6030090

HANCI, V. et al. Anesthesia Induction With Sevoflurane and Propofol: Evaluation of P-wave Dispersion, QT and Corrected QT Intervals. **The Kaohsiung Journal of Medical Sciences**, v. 26, n. 9, p. 470-477, 2010.

HASKINS, S.; et al. Reference Cardiopulmonary Values in Normal Dogs. **Comparative Medicine**, v.55, n.2, p.156-161, 2005.

HASKINS, S. C. Monitoring anesthetized patients. **Veterinary Anesthesia and Analgesia: The Fifth Edition of Lumb and Jones**, p. 86-113, 2015.

HERRMANN, I. K. et al. Volatile anesthetics improve survival after cecal ligation and puncture. **Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists**, v. 119, n. 4, p. 901-906, 2013.

HJORTTRUP, P. B. et al. Effects of fluid restriction on measures of circulatory efficacy in adults with septic shock. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 61, n. 4, p. 390-398, 2017.

HSING, C-H. et al. Anesthetic propofol reduces endotoxic inflammation by inhibiting reactive oxygen species-regulated Akt/IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B signaling. **PloS one**, v. 6, n. 3, p. e17598, 2011.

HSU, B. G.; YANG, F. L.; LEE, R. P.; PENG, T. C.; CHEN, H. I. Effects of post-treatment with low-dose propofol on inflammatory responses to lipopolysaccharide-induced shock in conscious rats. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, vol. 32, pp. 24–29, 2005.

INSTITUTO LATINO AMERICANO PARA ESTUDOS DA SEPSE (ILAS). Sepsis: um problema de saúde pública. 2015. Disponível em <<https://www.ilas.org.br/assets/arquivos/ferramentas/livro-sepsis-um-problema-de-saude-publica-coren-ilas.pdf>> Acessado em: 29/10/2019.

INCE, C. The microcirculation is the motor of sepsis. **Critical care**, v. 9, n. 4, p. S13, 2005.

JAFFEE, W.; HODGINS, S.; MCGEE, W. T. Tissue edema, fluid balance, and patient outcomes in severe sepsis: an organ systems review. **Journal of intensive care medicine**, v. 33, n. 9, p. 502-509, 2018.

KENNEY, E. M. et al. Association between outcome and organ system dysfunction in dogs with sepsis: 114 cases. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, vol.236, n.1,pp.83–87, 2010.

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

KOUTSOGIANNAKI, S. et al. From the cover: prolonged exposure to volatile anesthetic isoflurane worsens the outcome of polymicrobial abdominal sepsis. **Toxicological Sciences**, v. 156, n. 2, p. 402-411, 2017.

KRISHNA, H. M.; HEREKAR, B. **Sepsis and the Anesthesiologist**. IN: Yearbook of Anesthesiology, Ed.7, p. 152-, 2018.

L'HER, E.; AMERAND, A.; VETTIER, A.; SEBERT, P. Effects of mild induced hypothermia during experimental sepsis. *Critical Care Medicine*, , v. 34, n. 10, p. 2621-2623, 2006.

LANDESBURG, G. et al. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. **European heart journal**, v. 33, n. 7, p. 895-903, 2012.

LANDRY, D. W.; OLIVER, J. A. The pathogenesis of vasodilatory shock. **New England Journal of Medicine**, v.345, n.8, p.588-595, 2001.

LEE, H. T. et al. Isoflurane improves survival and protects against renal and hepatic injury in murine septic peritonitis. **Shock**, v. 27, n. 4, p. 373-379, 2007.

LEE, W. L.; SLUTSKY, A. S. Sepsis and endothelial permeability. **The New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 7, pp. 689-691, 2010.

LEISMAN, D. E. et al. Predictors, prevalence, and outcomes of early crystalloid responsiveness among initially hypotensive patients with sepsis and septic shock. **Critical care medicine**, v. 46, n. 2, p. 189-198, 2018.

LEVY, M. M.; EVANS, L. E.; RHODES, A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. **Intensive Care Medicine**, v. 44, n. 6, p. 925-928, 2018.

LIU, V. et al. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. **Journal of the American Medical Association**, v. 312, n. 1, p. 90-92, 2014.

LUCAS, S. S.; NASR, V. G.; NG, A. J. et al. Pediatric Cardiac Intensive Care Society 2014 consensus statement: pharmacotherapies in cardiac critical care: sedation, analgesia and muscle relaxant. **Pediatric critical care medicine**, v.17, n.3\_suppl, p. S3-S15, 2016.

MALBRAIN, M. L. N. G.; REGENMORTEL, N. V.; MONNET, X. et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. **Annals of Intensive Care**, v.8, n.1, p.66, 2018.

MCMILLAN, M.; Darcy, H. Adverse event surveillance in small animal anaesthesia: an intervention-based, voluntary reporting audit. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, vol. 43, pp.128–135, 2016

MIKKELSEN, M. E. et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. **Critical care medicine**, v. 37, n. 5, p. 1670-1677, 2009.

MITCHELL, K.H.; CARIBOM, D.; CALDWELL, E.; LEARY, P.J.; HIMMELFARB, J.; HOUGH, C. Volume Overload: Prevalence, Risk Factors, and Functional Outcome in Survivors of Septic Shock. **Annals of the American Thoracic Society**.vol. 12, n. 12, pp. 1837–1844, 2015.

MUIR, W. W. et al. Arterial blood pressure as a predictor of the response to fluid administration in euvolemic nonhypotensive or hypotensive isoflurane-anesthetized dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, vol. 245, n.9, pp.1021–1027, 2014. doi:10.2460/javma.245.9.1021 180

NGUYEN, H. B. LOOMBA, M.; YANG, J.J. et al. Early lactate clearance is associated with biomarkers of inflammation, coagulation, apoptosis, organ dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. **Journal of Inflammation**, v.7, n.1, p.6, 2010.

NOEL-MORGAN, J.; MUIR, W. W. Anesthesia-associated relative hypovolemia: mechanisms, monitoring, and treatment considerations. **Frontiers in Veterinary Science**, v.5, p.53, 2018.

O'CONNOR, M. E.; PROWLE, J. R. Fluid overload. **Critical care clinics**, v.31, n.4, p. 803-821, 2015.

PACHTINGER, G. E.; DROBATZ, K. **Assessment and treatment of hypovolemic states. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, vol. 38, n. 3, pp. 629–43, 2008 doi:10.1016/j. cvsm.2008.01.009

PERMPIKUL, C. et al. Early Use of Norepinephrine in Septic Shock Resuscitation (CENSER). A Randomized Trial. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 199, n. 9, p. 1097-1105, 2019.

REDONDO, J. I.; SUESTA, P.; SERRA, I. et al. Retrospective study of the prevalence of postanesthetic hypothermia in dogs. **Veterinary Record**, p.1-5, 2012.

RHODES, A. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. **Intensive care medicine**, v. 43, n. 3, p. 304-377, 2017.

RINCÓN, D. A.; SESSLER, D. I.; VALERO, J. F. Complicaciones de la hipotermia transoperatoria. **Revista Colombiana de Anestesiología**, v.32, n.3, p.185-193, 2004.

RISHNIW, M.; LJUNGVALL, I.; PORCIELLO, F. et al. Sleeping respiratory rates in apparently healthy adult dogs. **Research in Veterinary Science**, v.93, n.2, p.965-969, 2012.

ROSENSTEIN, P. G.; TENNENT-BROWN, B. S.; HUGHES, D. Clinical use of plasma lactate concentration. Part 2: Prognostic and diagnostic utility and the clinical management of hyperlactatemia. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 28, n. 2, p. 106-121, 2018.

RUMBUS, Z.; MATICS, R.; HEGYL, P. et al. Fever is associated with reduced, hypothermia with increased mortality in septic patients: a meta-analysis of clinical trials. **PLoS One**, v.12, n.1, 2017.

SHANKAR-HARI, M. et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **Journal of the American Medical Association**, v. 315, n. 8, p. 775-787, 2016.

SILVERSTEIN, D. C. et al. Assessment of changes in blood volume in response to resuscitative fluid administration in dogs. *Journal of veterinary emergency and critical care*, v. 15, n. 3, p. 185-192, 2005.

SINGER, M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **Journal of the American Medical Association**. vol. 315, n.8, pp. 801-10, 2016.

SMORENBERG, A.; INCE, C.; GROENEVELD, A. B. J. Dose and type of crystalloid fluid therapy in adult hospitalized patients. **Perioperative Medicine**, v. 2, n. 1, p. 17, 2013.

STEKIEL, T. A.; STEKIEL, W. J.; TOMINAGA, M.; STADNICKA, A.; BOSNJAK, Z. J.; KAMPINE, J. P. **Isoflurane-mediated inhibition of the constriction of mesenteric capacitance veins and related circulatory responses to acute graded hypoxic hypoxia.** *Anesthesia & Analgesia*, vol. 80, n.5, pp. 994–1001, 1995.

TANIGUCHI, T. et al. Effects of propofol on hemodynamic and inflammatory responses to endotoxemia in rats. **Critical care medicine**, v. 28, n. 4, p. 1101-1106, 2000.

THEILEN, H.; RAGALLER, M. Therapie der Hyperthermie bei Sepsis und septischem Schock. **Der Anaesthesist**, v.56, n.9, p.949-956, 2007.

TIGABU, B. M. et al. Fluid volume, fluid balance and patient outcome in severe sepsis and septic shock: a systematic review. **Journal of critical care**, v. 48, p. 153-159, 2018.

VALVERDE A, GIANOTTI G, RIOJA-GARCIA E, HATHWAY A. Effects of high-volume, rapid-fluid therapy on cardiovascular function and hematological values during isoflurane-induced hypotension in healthy dogs. **Canadian Journal of Veterinary Research**, vol.76, n. 2, pp. 99–108, 2012.

VAN DER LINDEN, P.; SCHMARTZ, D.; GILBART, E.; ENGELMAN, E.; VINCENT, J-L. Effects of propofol, etomidate, and pentobarbital on critical oxygen delivery. **Critical Care Medicine**, vol.28, pp. 2492-2499, 2000.

VAN HAREN, F. M. P. The use of hypertonic solutions in sepsis. **Trends in Anaesthesia and Critical Care**, v. 3, n. 1, p. 37-41, 2013.

WEDEL, D. J.; HORLOCKER, T. T. Regional anesthesia in the febrile or infected patient. **Regional Anesthesia & Pain Medicine**, v. 31, n. 4, p. 324-333, 2006.

WOLFF, C. B.; GREEN, D. W. Clarification of the circulatory patho-physiology of anaesthesia—implications for high-risk surgical patients. **International journal of surgery**, v. 12, n. 12, p. 1348-1356, 2014.

YAMAZAKI, M.; Stekiel, T. A.; Bosnjak, Z. J.; Kampine, J. P.; Stekiel, W. J. **Effects of volatile anesthetic agents on in situ vascular smooth muscle transmembrane potential in resistance- and capacitance-regulating blood vessels.** *Anesthesiology*, vol. 88, n. 4, pp. 1085–95, 1999.

YU, T. et al. Propofol increases preload dependency in septic shock patients. **Journal Of Surgical Research**, v. 193, n. 2, p. 849-855, 2015.

## Anexo 1



**UFRRJ**

Universidade Federal Rural  
do Rio de Janeiro

**Comissão de Ética no  
Uso de Animais**  
Instituto de Veterinária



### CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "ESTUDO PROSPECTIVO DA SEPSE EM CADELAS COM PIOMETRA: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E USO DO ÁCIDO ÁSCORBICO COMO ADJUVANTE", protocolada sob o CEUA nº 3269190418 (ID 001300), sob a responsabilidade de **Cássia Maria Molinaro Coelho e equipe; Anna Julia Rodrigues Peixoto; Virgínia Conceição Tavares Lima; Maria Eduarda dos Santos Lopes Fernandes; Lucinéia Costa Oliveira** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (CEUA/UFRRJ) na reunião de 14/06/2019.

We certify that the proposal "PROSPECTIVE STUDY OF BITCHES WITH PYIOMETRA: EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS AND THE USE OF ACID ASCORBIC AS ADJUVANT", utilizing 50 Dogs (50 females), protocol number CEUA 3269190418 (ID 001300), under the responsibility of **Cássia Maria Molinaro Coelho and team; Anna Julia Rodrigues Peixoto; Virgínia Conceição Tavares Lima; Maria Eduarda dos Santos Lopes Fernandes; Lucinéia Costa Oliveira** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Veterinary Institute of Rural Federal University of Rio de Janeiro (CEUA/UFRRJ) in the meeting of 06/14/2019.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa (Acadêmica)**

Vigência da Proposta: de **06/2018** a **12/2019**

Área: **Medicina E Cirurgia Veterinária**

Origem: **Animais de proprietários**

Espécie: **Cães**

sexo: **Fêmeas**

idade: **1 a 15 anos**

N: **50**

Linhagem: **sem raça definida**

Peso: **3 a 45 kg**

Local do experimento: Hospital Veterinário de Pequenos Animais da UFRRJ

Seropédica, 22 de junho de 2019

Prof. Dr. Fabio Barbour Scott  
Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Carlos Alexandre Rey Matias  
Vice-Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

## Anexo 2



Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**Projeto de Pesquisa:** Estudo prospectivo da sepse em cadelas com piometra: aspectos epidemiológicos, clínicos e uso do ácido ascórbico como adjuvante

**Responsável pela Pesquisa:** Professora Dra. Cássia Maria Molinaro Coelho – [cassiamaria.coelho@gmail.com](mailto:cassiamaria.coelho@gmail.com)

**Telefone CEUA:** (21) 2682-3051

Prezado Sr. (Sra.),

O senhor está sendo convidado(a) a autorizar a participação de seu animal em nosso trabalho de pesquisa, que tem como finalidade avaliar a prevalência da sepse em cadelas com piometra e avaliar a influência da administração prévia de ácido ascórbico no desenvolvimento e manejo da hipotensão arterial transoperatória.

Ao participar deste estudo o Sr.(a) permitirá que todos os dados clínicos do seu animal sejam utilizados na pesquisa. Alguns animais poderão ser sorteados a receber uma administração de ácido ascórbico (vitamina C) no pré-operatório. A vitamina C é um antioxidante com propriedades anti-inflamatórias e precursor de substâncias importantes no organismo que, devido ao quadro de sepse, podem estar diminuídas. Durante a administração da vitamina C seu animal será monitorado criteriosamente. Nenhum outro fármaco ou técnica será utilizado no seu animal além do que é preconizado na literatura e realizado diariamente na rotina deste Hospital.

Todos os procedimentos seguem os princípios éticos no uso de animais elaborados pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CEUA) da UFRRJ. Não haverá nenhum custo adicional para a participação do seu animal no estudo, além do valor já informado para diagnóstico e realização da cirurgia. O Sr.(a) tem liberdade de se recusar a participar sem qualquer prejuízo ao seu animal. Ademais, sempre que quiser poderá pedir informações sobre a pesquisa por meio do mail do responsável. Se necessário, poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFRRJ. Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para a participação de seu animal na pesquisa. Preencher, por favor, os itens abaixo:

Nome do animal: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Raça: \_\_\_\_\_ Pelagem: \_\_\_\_\_

Nome do Tutor ou Responsável: \_\_\_\_\_

CPF: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_ Mail: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Tendo em vista os itens acima apresentados, eu, de forma livre e esclarecida, manifesto o meu consentimento em participar da pesquisa.

Em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_

Assinatura do Tutor

Assinatura do Pesquisador