



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

Peritonite séptica: relato de caso

Trabalho de Conclusão do Programa de Aperfeiçoamento Profissional em Anestesiologia
Veterinária

Orientadora: Prof^a. Dra. Denise Tabacchi Fantoni

Assinatura manuscrita de Denise Tabacchi Fantoni em tinta roxa.

Bolsista: Karina D'Angelo Campos

Assinatura manuscrita de Karina D'Angelo Campos em tinta roxa, sobre um fundo amarelo.

São Paulo

2019

RESUMO

Objetivo: relatar um caso de peritonite séptica e choque séptico secundários a corpo estranho abdominal e discutir o manejo realizado.

Resumo do caso: uma cadela da raça Yorkshire Terrier com 1 ano e 2 meses de idade apresentou-se ao hospital veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (HOVET – FMVZ/USP) com histórico de êmese crônica há sete meses, desde que passou por procedimento de ovariossalpingohisterectomia eletiva. Após a identificação da presença de um corpo estranho em região mesogástrica direita pela ultrassonografia e radiografia abdominais, o animal foi submetido à laparotomia exploratória, na qual se constatou a presença de uma compressa cirúrgica de aspecto contaminado na cavidade abdominal e peritonite, e procedeu-se à retirada do corpo estranho, enterectomia e lavagem da cavidade abdominal. A cadela se manteve internada por dois dias no hospital recebendo fluidos, antibióticos, analgésicos e suporte gastrointestinal. No pós-operatório, houve evolução para um quadro de disfunção de múltiplos órgãos (funções gastrointestinal, neurológica, cardiovascular e pulmonar) e choque séptico. A hipotensão foi adequadamente controlada com infusão contínua de noradrenalina, bolus de solução salina hipertônica e uso de hidrocortisona. No entanto, dois dias após o procedimento cirúrgico a cadela veio a óbito. O presente trabalho discute os pontos-chave no tratamento da sepse e do choque séptico, identificando a presença de provável insuficiência adrenal relativa no caso relatado e levantando questões sobre a identificação de pacientes sépticos, estratificação de gravidade, marcadores prognósticos, manejo da hipoalbuminemia, hipoglicemia, disfunção gastrointestinal, síndrome de compartimentalização, suporte nutricional, avaliação da hipercoagulabilidade, lesão pulmonar aguda e antibioticoterapia.

Palavras-chave: sepse, choque séptico, peritonite, corpo estranho, hipoalbuminemia, pressão intra-abdominal, síndrome de compartimentalização abdominal, hidrocortisona

Sumário

1. Introdução	4
2. Relato de caso	5
3. Revisão de Literatura	14
3.1 Definição e reconhecimento da sepse e do choque séptico	14
3.2 Fisiopatologia	18
3.2.1 Nível celular e molecular	18
3.2.2 Nível de tecidos e órgãos	19
3.3 Tratamento da sepse e do choque séptico	20
3.3.1 Ressuscitação volêmica	20
3.3.2 Controle da pressão arterial e uso de fármacos vasoativos e inotrópicos	23
3.3.3 Índices de perfusão tecidual na ressuscitação	25
3.3.4 Antibioticoterapia e controle da fonte de infecção	27
3.3.5 Terapia com corticosteroides	28
3.3.6 Uso de hemocomponentes	30
3.3.7 Terapia antitrombótica	30
3.3.8 Suporte nutricional	32
4. Discussão	34
5. Conclusão	49
6. Referências	50
7. Apêndices	72
7.1 Apêndice 1: escore SOFA	72
7.2 Apêndice 2: escala APPLE _{full} (versão completa)	73
7.3 Apêndice 3: escala APPLE _{fast} (versão rápida)	74

1. Introdução

O programa de Aperfeiçoamento em Anestesiologia Veterinária consiste em um curso que visa a capacitação profissional por meio do treinamento em serviço, de forma que a vivência na rotina hospitalar é intensa e permite o acompanhamento de diversos casos clínicos. Portanto, para o Trabalho de Conclusão de Programa foi selecionado um caso acompanhado que permitisse ampla discussão acerca de um tema relacionado às atividades desenvolvidas.

2. Relato de caso

No dia 13 de fevereiro de 2019, uma paciente da espécie canina, fêmea, da raça Yorkshire Terrier, com 1 ano e 2 meses de idade e pesando 2 kg se apresentou ao Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (HOVET/FMVZ-USP) para atendimento, tendo sido inicialmente encaminhada ao serviço de clínica médica.

Durante a anamnese, a proprietária do animal relatou episódios diários de êmese há 7 meses, os quais começaram a ocorrer desde que a cadela passou por procedimento de ovariossalpingohisterectomia, o qual, segundo ela, cursou com uma complicação cirúrgica (não soube informar o que houve). Além disso, também foi relatada perda de peso e queda de pelos acentuada há 2 meses. Prostração, diarreia e cansaço fácil também foram queixas presentes durante a anamnese.

Ao exame físico, a paciente se apresentava prostrada, desidratada (aproximadamente 7% de desidratação), com mucosas róseas, linfonodos sem alterações, tempo de preenchimento capilar de cerca de 2 segundos, frequência cardíaca (FC) de 136 batimentos por minuto (bpm), frequência respiratória (FR) de 28 movimentos por minuto (mpm) e temperatura retal (T°C) de 39,3°C. A ausculta cardiopulmonar não apresentava alterações. A paciente apresentava intensa rarefação pilosa por todo o corpo e escore de condição corporal (ECC) 3/9. À palpação abdominal, era possível detectar uma estrutura sólida e esférica presente em região epigástrica direita.

Os exames complementares solicitados foram: hemograma, perfil renal, perfil hepático, hemogasometria venosa com eletrólitos, glicemia, radiografia cervical e torácica e abdominal e ultrassonografia abdominal.

Os resultados dos exames laboratoriais estão dispostos nas tabelas abaixo (Tabelas 1, 2 e 3).

Tabela 1: hemograma 13/02/2019.

Eritrograma			Valores de referência (cão)
Hemácias	5,4	$\times 10^6/\mu\text{L}$	5,0 – 8,0
Hemoglobina	9,3	g/dL	12,0 – 18,0
Hematócrito	32	%	37 – 57
VCM	59	fL	60 – 77
HCM	17	pg	22 – 27
CHCM	29	%	31 – 36
Leucograma		Valores absolutos	
Leucócitos totais*		48.300	6.000 – 15.000
Plaquetas	344	$\times 10^3/\mu\text{L}$	200 – 600

*Observação: devido a limitações do laboratório no dia em que foi realizado o exame, não foi possível realizar a contagem diferencial de leucócitos.

Tabela 2: bioquímica sérica 13/02/2019.

Perfil Hepático	Resultado	Unidade	Referência
Proteína total	6,27	g/dL	5,3 – 7,6
Albumina	1,80	g/dL	2,3 – 3,8
ALT	18,5	U/L	10 – 88
Fosfatase alcalina	68,9	U/L	20 – 150
Bilirrubina total	-	mg/dL	0,1 – 0,6
Bilirrubina direta	-	mg/dL	0,0 – 0,3
Bilirrubina indireta	-	mg/dL	0,1 – 0,3
Perfil renal			
Ureia	23,2	mg/dL	20 – 40
Creatinina	0,52	mg/dL	0,7 – 1,4
Glicemia	68	mg/dL	60 – 120

Tabela 3: hemogasometria venosa e eletrólitos 13/02/2019.

Hemogasometria	Resultado	Unidade	Referência (cão; venoso)
pH	7,297		7,30 – 7,45
pO ₂	28,2	mmHg	26 – 65
pCO ₂	45,2	mmHg	29 – 52
HCO ₃ ⁻	21,6	mEq/L	18 – 27
SO ₂	44,2	%	
Osmolaridade	290,4	mOsm/kg	290-310
Base Excess (BE)	-4,9		+1 a -5
Ânion Gap (AG)	17,5	mmol/L	8 – 21
Eletrólitos			
Sódio	146,2	mEq/L	143 – 148
Potássio	4,09	mEq/L	3,5 – 5,5
Cloreto	111,1 (valor corrigido = 110,9)	mEq/L	107 – 115
Cálcio iônico	1,335	mmol/L	1,2 – 1,5

À radiografia cervical e torácica, não foram encontradas alterações no aspecto radiográfico das estruturas avaliadas. Em relação à radiografia abdominal, foi observada

uma área arredondada de radiopacidade água com conteúdo heterogêneo, o qual mediu aproximadamente 6,11 cm x 6,51 cm, localizada em região epigástrica direita e que deslocava estruturas adjacentes, e o abdômen foi descrito como tendo um aspecto homogêneo.

À ultrassonografia abdominal, foi observada uma estrutura formadora de intenso sombreamento acústico em alças intestinais na topografia de região epigástrica (jejuno?) mais à direita, medindo pelo menos 4,33 cm, gerando dilatação de alça intestinal posterior à estrutura (corpo estranho?), associada a um aumento de ecogenicidade ao redor. Além disso, o baço apresentava dimensões discretamente aumentadas, o linfonodo hepático apresentava-se mais evidente e havia ínfima quantidade de líquido livre.

Diante dos resultados apresentados, a paciente foi então encaminhada para o serviço de Cirurgia e submetida à laparotomia exploratória.

A paciente recebeu tramadol na dose de 3 mg/kg pela via intramuscular na medicação pré-anestésica e foi induzida com propofol na dose de 5 mg/kg pela via intravenosa. Após a intubação orotraqueal, a paciente foi mantida anestesiada com isoflurano a 1,2 – 1,4% diluído em oxigênio a 60% em um circuito anestésico circular valvular. A analgesia transoperatória foi realizada com bolus intermitentes de fentanil na dose de 0,5 – 2 µg/kg pela via intravenosa. Foi administrado bloqueador neuromuscular – rocurônio na dose de 0,6 mg/kg pela via intravenosa – para permitir adequada ventilação mecânica, cuja modalidade foi controlada a pressão e manteve uma pressão de pico (PIP) de 7 cmH₂O e uma pressão positiva ao final da expiração (PEEP) de 2 cmH₂O. A frequência respiratória manteve-se entre 16 e 24 mpm, titulada de acordo com a concentração expirada de CO₂ (ETCO₂), visando mantê-la entre 35 – 45 mmHg. A fluidoterapia transoperatória foi realizada com solução Ringer lactato a uma taxa de 5 mL/kg/h. A paciente apresentou hipotensão transanestésica – pressão arterial média (PAM) = 45 mmHg – a qual não respondeu à reposição volêmica (um bolus de fluido de 15 mL/kg) e respondeu temporariamente à efedrina em infusão contínua (7 – 25 µg/kg/min), porém a partir de certo momento necessitou de noradrenalina (0,05 – 0,1 µg/kg/min) para manter a normotensão, sendo possível o desmame ao final da anestesia. A paciente também apresentou hipoglicemia durante a anestesia (57 g/dL), a qual foi adequadamente corrigida por um bolus intravenoso de solução glicosada a 25% na dose de 0,5 mL/kg. Foi realizada uma hemogasometria arterial no transoperatório para avaliação da ventilação mecânica e dos eletrólitos, cujo resultado se encontra na tabela abaixo (Tabela 4). Foi administrada dipirona na dose de 25 mg/kg pela via intravenosa como analgésico pós-operatório. Quando do retorno da respiração espontânea da paciente, foi realizada a reversão do bloqueio neuromuscular com neostigmina (0,04 mg/kg) e atropina (0,04 mg/kg) pela via intravenosa (IV).

Tabela 4: hemogasometria arterial transoperatória.

Hemogasometria	Resultado	Unidade	Referência (cão; arterial)
----------------	-----------	---------	----------------------------

pH	7,343		7,35 – 7,46
pO ₂	265,8	mmHg	80 – 105
pCO ₂	36,3	mmHg	32 – 43
HCO ₃ ⁻	19,3	mEq/L	18 – 26
SO ₂	99,3	%	
Osmolaridade	292	mOsm/kg	290-310
Base Excess (BE)	-5,8		+1 a -5
Ânion Gap (AG)	17,1	mmol/L	8 – 21
Eletrólitos			
Sódio	147	mEq/L	143 – 148
Potássio	3,84	mEq/L	3,5 – 5,5
Cloreto	114,5 (valor corrigido = 113,7)	mEq/L	107 – 115
Cálcio iônico	1,259	mmol/L	1,2 – 1,5

A intervenção cirúrgica deu-se por meio de incisão pré-retro-umbilical, através da qual foi possível visualizar estrutura em região mesogástrica direita, a qual se tratava de uma compressa cirúrgica com aspecto contaminado, odor fétido e aderida a alças intestinais. Foi realizada enterectomia da porção aderida ao corpo estranho e desfez-se algumas das outras aderências existentes (baço, cólon, alças intestinais e peritônio). Realizou-se a lavagem da cavidade abdominal com 2 litros de solução fisiológica aquecida, em seguida a miorrafia e dermorrafia com fio de nylon 4-0 em pontos simples separados.

Logo após a recuperação anestésica, a paciente foi encaminhada ao Serviço Intensivo de Monitoração (SIM). O protocolo medicamentoso instituído foi: ceftriaxona 30 mg/kg IV a cada 12 horas (BID); metronidazol 30 mg/kg IV a cada 24 horas (SID); ranitidina 2 mg/kg pela via subcutânea (SC) BID; ondansetrona 0,7 mg/kg IV a cada 6 horas (QID); maropitant 1 mg/kg SC BID; dipirona 25 mg/kg IV a cada 8 horas (TID); tramadol 4 mg/kg IV QID. Durante a noite do dia 13/02, a paciente se manteve prostrada e necessitou de um resgate analgésico com morfina na dose de 0,1 mg/kg IV. Além disso, manteve-se hipoglicêmica (glicemia = 39 g/dL), requerendo a administração de bolus de glicose a 50% e manutenção em fluidos glicosados (Ringer lactato com glicose a 2%, na taxa de 4 mL/kg/h), e normotérmica somente mediante aquecimento.

No dia 14/02, a paciente se manteve prostrada a maior parte do período, se alimentou com alimento pastoso diluído em pequena quantidade, apresentou desconforto abdominal e êmese quando da administração de morfina. A pressão arterial sistólica (PAS) se apresentou elevada (180 – 240 mmHg) durante os momentos em que a paciente manifestou dor e a glicemia permaneceu baixa (53 g/dL), requerendo novo bolus de glicose e manutenção em fluido glicosado. Os demais parâmetros se mantiveram dentro da normalidade. Tendo em vista este quadro, foram acrescentados ao protocolo: cetamina na dose de 0,3 mg/kg SC TID; gabapentina 10 mg/kg pela via oral (VO) TID; o tramadol

foi substituído pela metadona 0,2 mg/kg SC QID; a dipirona foi substituída pelo Buscopan composto® (dipirona e escopolamina) 25 mg/kg IV TID; enrofloxacin 10 mg/kg SC SID; e sucralfato 0,4 g/kg VO TID. Foi realizada uma hemogasometria venosa, cujos resultados se encontram na tabela abaixo (Tabela 5).

Tabela 5: hemogasometria venosa e eletrólitos 14/02/2019.

Hemogasometria	Resultado	Unidade	Referência (cão; venoso)
pH	7,275		7,30 – 7,45
pO ₂	13,1	mmHg	26 – 65
pCO ₂	41,1	mmHg	29 – 52
HCO ₃ ⁻	18,7	mEq/L	18 – 27
SO ₂	-	%	
Osmolaridade	290,2	mOsm/kg	290-310
Base Excess (BE)	-7,7		+1 a -5
Ânion Gap (AG)	16,7	mmol/L	8 – 21
Eletrólitos			
Sódio	146,1	mEq/L	143 – 148
Potássio	3,07	mEq/L	3,5 – 5,5
Cloreto	113,8 (valor corrigido = 113,7)	mEq/L	107 – 115
Cálcio iônico	1,427	mmol/L	1,2 – 1,5

A reposição de potássio foi instituída após a obtenção do resultado da hemogasometria. Durante a noite do dia 14/02, a paciente se manteve em estado semicomatoso, hipotensa (PAS = 40 a 60 mmHg, em alguns momentos imensurável) e hipoglicêmica (glicemia por vezes imensurável pelo aparelho, requerendo novos bolus a despeito do fluido glicosado a 5%). Não se alimentou devido ao nível de consciência reduzido, apresentou um escape algico, o qual obteve melhora com a administração de resgate com metadona 0,2 mg/kg SC, e manteve a temperatura corporal sem aquecimento. Foi instituída infusão contínua de noradrenalina (0,1 – 0,7 µg/kg/min) e dobutamina (5 µg/kg/min) para manutenção da pressão arterial, já que não houve resposta à administração de desafio hídrico.

No dia 15/02, pela manhã foi realizado um bolus de solução hipertônica (5 mL/kg de solução de NaCl a 7,5%) e então foi possível estabelecer a PAS em 90 mmHg com infusão de apenas noradrenalina a 0,3 µg/kg/min. A hidrocortisona na dose de 3 mg/kg IV TID foi adicionada ao protocolo e o Buscopan composto® foi substituído pela dipirona 25 mg/kg IV TID, tendo em vista que a paciente se manteve todo o tempo em aquezia. A paciente também foi sondada para mensuração de débito urinário (DU), o qual variou entre 0,25 e 1,5 mL/kg/h ao longo do dia, e da pressão intra-abdominal (PIA), a qual se

manteve entre 2 e 4 cmH₂O. Em seguida, foram coletados novos exames laboratoriais (hemograma, perfil hepático, perfil renal, hemogasometria arterial com eletrólitos) e foi mensurado o lactato (2,2 mmol/L). Os resultados dos exames laboratoriais estão dispostos nas tabelas abaixo (Tabelas 6, 7 e 8).

Tabela 6: hemograma 15/02/2019.

Eritrograma			Valores de referência (cão)
Hemácias	4,27	x10 ⁶ /μL	5,0 – 8,0
Hemoglobina	7,6	g/dL	12,0 – 18,0
Hematócrito	25,9	%	37 – 57
VCM	60,7	fL	60 – 77
HCM	17,7	pg	22 – 27
CHCM	29,3	%	31 – 36
Leucograma	Valores relativos	Valores absolutos	
Leucócitos totais*		86.500	6.000 – 15.000
Neutrófilos*	87%	75.300	
Linfócitos*	7,8%	6.700	
Monócitos*	5,2%	4.500	
Plaquetas	273	x10 ³ /μL	200 – 600

*Observação: devido a limitações do laboratório no dia em que foi realizado o exame, não foi possível realizar a confirmação da contagem diferencial de leucócitos através de microscopia.

Tabela 7: bioquímica sérica 15/02/2019.

Perfil Hepático	Resultado	Unidade	Referência
Proteína total	2,71	g/dL	5,3 – 7,6
Albumina	0,82	g/dL	2,3 – 3,8
ALT	33,5	U/L	10 – 88
Fosfatase alcalina	99,3	U/L	20 – 150
Bilirrubina total	-	mg/dL	0,1 – 0,6
Bilirrubina direta	-	mg/dL	0,0 – 0,3
Bilirrubina indireta	-	mg/dL	0,1 – 0,3
Perfil renal			
Ureia	38,7	mg/dL	20 – 40
Creatinina	0,65	mg/dL	0,7 – 1,4

Tabela 8: hemogasometria arterial 15/02/2019.

Hemogasometria	Resultado	Unidade	Referência (cão; arterial)
pH	7,338		7,35 – 7,46
pO ₂	77,1	mmHg	80 – 105
pCO ₂	23,7	mmHg	32 – 43
HCO ₃ ⁻	12,4	mEq/L	18 – 26
SO ₂	93,6	%	
Osmolaridade	297,7	mOsm/kg	290-310
Base Excess (BE)	-12		+1 a -5
Ânion Gap (AG)	15,3	mmol/L	8 – 21
Eletrólitos			
Sódio	150,1	mEq/L	143 – 148
Potássio	3,55	mEq/L	3,5 – 5,5
Cloreto	125,9 (valor corrigido = 122,46)	mEq/L	107 – 115
Cálcio iônico	1,374	mmol/L	1,2 – 1,5

Decidiu-se também pela troca dos antibióticos (ceftriaxona, metronidazol e enrofloxacin) pelo imipenem na dose de 10 mg/kg IV TID. Cogitou-se a possibilidade de providenciar nutrição parenteral, contudo a proprietária do animal infelizmente não pôde devido à restrição financeira. Ao longo do dia, foi possível diminuir a dose da infusão contínua de noradrenalina para 0,07 µg/kg/min, mantendo a PAS ao redor de 120 mmHg. A frequência cardíaca começou a se elevar (em torno de 178 bpm) no período da tarde, mantendo valores próximos até à noite. A paciente se manteve semicomatosa durante todo o período, com discreta sensibilidade abdominal e desidratação de aproximadamente 6% (fluidoterapia foi suspensa). A glicemia se manteve entre 61 e 79 g/dL durante o dia.

No período da noite, percebeu-se dispneia expiratória (FR = 40 mpm) e ruídos estertores e sibilos à ausculta pulmonar, contudo, não foram identificadas linhas B à ultrassonografia FAST torácica (TFAST). A temperatura corporal apresentou queda, necessitando de aquecimento. O estado mental da paciente foi piorando, apresentando vocalizações e por volta das 03 horas da manhã do dia 16/02, a paciente apresentou uma parada cardiorrespiratória não responsiva às manobras de reanimação.

O corpo do animal foi congelado e então encaminhado à necropsia. Somente a avaliação macroscópica foi realizada. À abertura da cavidade torácica, observou-se moderada quantidade de líquido serossanguinolento livre. Os lobos pulmonares apresentavam superfície irregular, coloração heterogênea rósea com áreas multifocais a coalescentes vermelho-vinhos – áreas de hemorragia pulmonar (Figura 1). Ao corte, drenaram moderada quantidade de líquido (edema pulmonar). À abertura da cavidade

abdominal, observou-se abundante quantidade de líquido livre turvo alaranjado-avermelhado, com moderada quantidade de estrias de fibrina livre e aderida aos órgãos; notou-se alças intestinais aderidas entre si e ao peritônio (Figura 2). O fígado apresentava superfície irregular, recoberto por estrias de fibrina, exibindo coloração acastanhada a avermelhada, e ao corte a superfície era regular, avermelhada e de consistência firme. O pâncreas apresentava superfície regular, de coloração rósea escura e havia um ponto de sutura em região de interface entre pâncreas e porção pilórica de estômago. Os demais tecidos e órgãos não apresentavam alterações macroscópicas evidentes. A conclusão do laudo necroscópico foi de que a condição do animal era peritonite e a causa *mortis*, choque séptico.

Figura 1: abertura necroscópica da cavidade torácica. Observa-se presença de líquido serossanguinolento livre e áreas de hemorragia pulmonar.

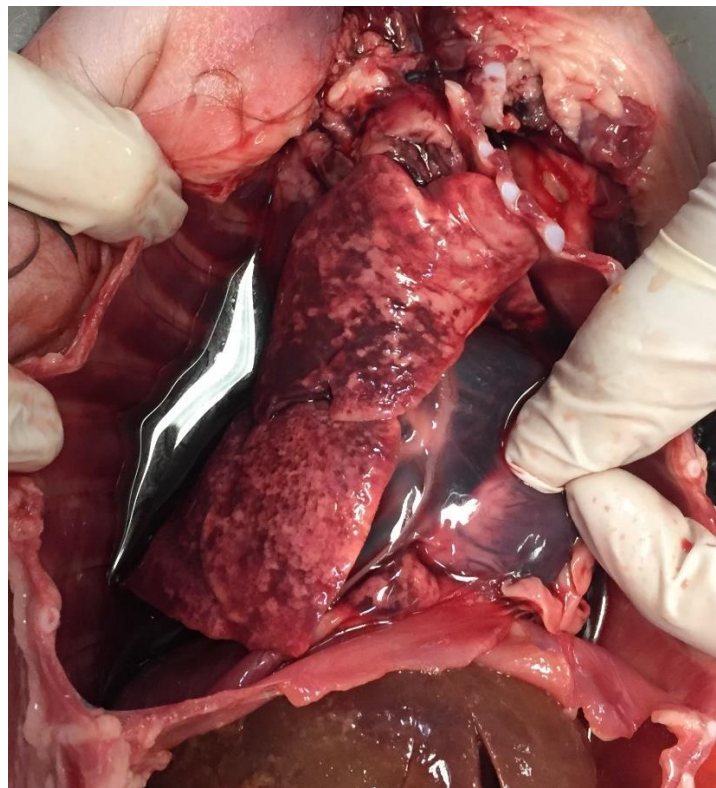


Figura 2: abertura necroscópica da cavidade abdominal. Observa-se presença de líquido livre turvo alaranjado-avermelhado e aderências das alças intestinais.



3. Revisão de literatura

3.1 Definição e reconhecimento da sepse e do choque séptico

A sepse é definida como uma disfunção orgânica potencialmente fatal causada por uma resposta do hospedeiro desregulada à infecção (Seymour et al., 2016; Shankar-Hari et al., 2016; Singer et al., 2016), sendo uma síndrome moldada por fatores inerentes ao agente infeccioso e ao hospedeiro e que se diferencia de uma simples infecção pela presença de uma resposta aberrante ou desregulada do hospedeiro e pela existência de disfunção de órgãos (Singer et al., 2016).

O termo síndrome da reação inflamatória sistêmica (*systemic inflammatory response syndrome* – SIRS) foi criado para se referir a uma resposta clínica decorrente de uma injúria não especificada que leva a um estado de hipermetabolismo e, em humanos, se caracteriza pela presença de dois ou mais desses critérios: temperatura acima de 38°C ou abaixo de 36°C; frequência cardíaca maior que 90 bpm; taquipneia (frequência respiratória maior que 20 mpm ou PaCO₂ menor que 32 mmHg); e contagem de leucócitos acima de 12,0 x 10⁹/L, abaixo de 4,0 x 10⁹/L ou presença de mais de 10% de neutrófilos jovens (Rangel Frausto et al., 1995). Antigamente, a sepse em humanos era definida como a presença de SIRS associada a um processo infeccioso confirmado (Bone et al., 1992). No entanto, esses sinais podem simplesmente refletir uma resposta apropriada e frequentemente adaptativa do hospedeiro frente à infecção, enquanto que a sepse envolve disfunção de órgãos (Singer et al., 2016), motivo pelo qual a categoria SIRS foi eliminada nos mais recentes consensos e *guidelines* e deu espaço a uma maior ênfase na atribuição de um escore sobre a disfunção de órgãos (Gotts & Matthay, 2016). Deste ponto de vista, sepse grave, outro termo anteriormente utilizado para se referir à sepse associada a disfunção de órgãos, tornou-se redundante e também deixou de ser utilizado (Singer et al., 2016).

A força-tarefa organizada por Singer et al. (2016) para redefinir conceitos relacionados à sepse reconhece que atualmente não há medidas clínicas que reflitam o conceito de uma resposta desregulada do hospedeiro, contudo diversos achados do exame à beira-leito e de exames laboratoriais rotineiros são indicativos de inflamação ou disfunção de órgãos (Levy et al., 2003). É com base nesses achados que se fundamentam escalas de classificação de disfunção de órgãos como a SOFA (*Sequential Sepsis-related Organ Failure Assessment*) (Vincent et al., 1998, 1996), a qual atribui um escore ao paciente de acordo com as seguintes categorias: respiração (relação PaO₂/FiO₂), coagulação (plaquetas), função hepática (bilirrubinas), cardiovascular (pressão arterial), sistema nervoso central (escala de coma de Glasgow) e função renal (creatinina ou débito urinário) (Apêndice 1) (Vincent et al., 1996). Embora haja novos biomarcadores que identificam disfunção hepática, renal e coagulopatias mais precocemente do que os elementos utilizados na escala SOFA, estes ainda requerem mais ampla validação antes de serem incorporados nos critérios clínicos que descrevem a sepse (Singer et al., 2016). A disfunção de órgãos pode ser identificada através de um aumento agudo ≥ 2 pontos no escore SOFA em consequência da infecção – pode-se assumir que o SOFA basal de

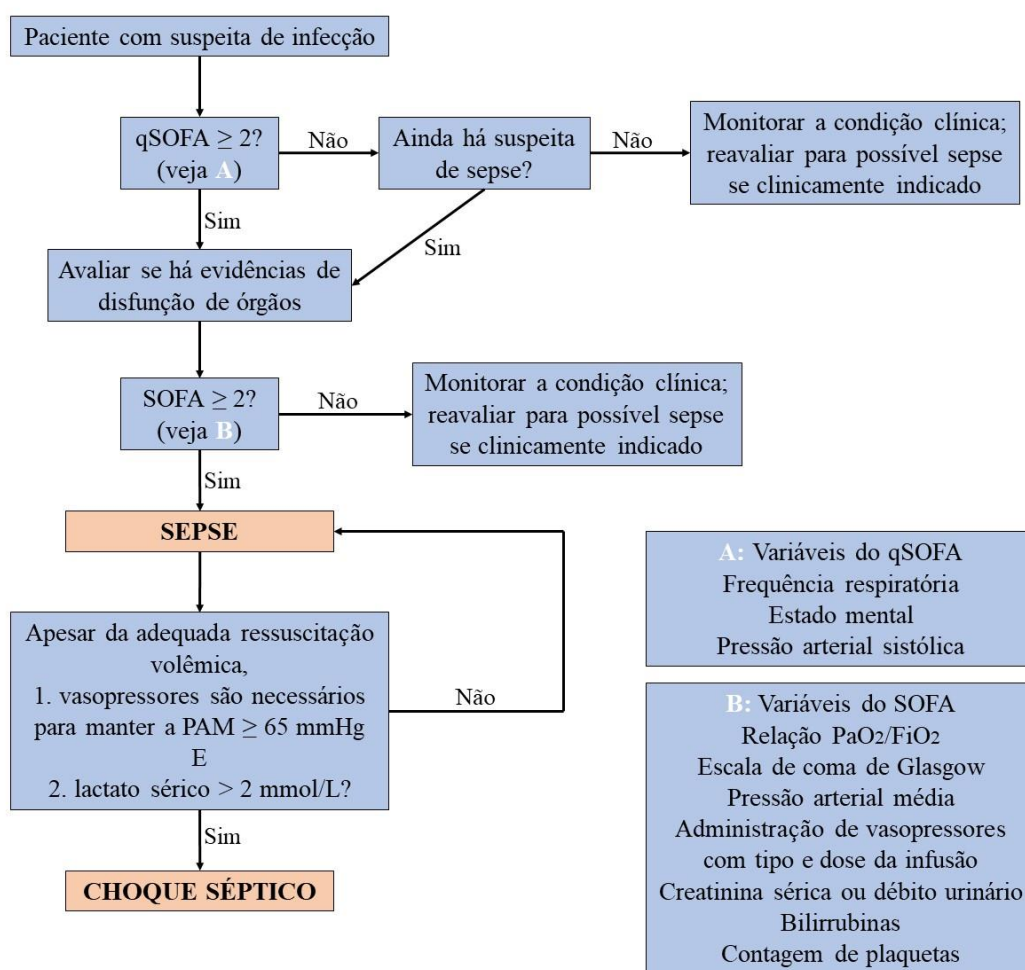
pacientes sem disfunção de órgãos pré-existente é 0, e um aumento desta magnitude caracteriza disfunção de órgãos (Singer et al., 2016).

Um estudo verificou que a alteração de duas de três variáveis clínicas contidas na escala SOFA (escala de coma de Glasgow ≤ 13 , pressão arterial sistólica ≤ 100 mmHg e frequência respiratória ≥ 22 mpm) apresentou validade preditiva similar à versão completa do SOFA (Seymour et al., 2016), o que deu origem a esta versão reduzida da escala denominada qSOFA (*quick* SOFA) que provê critérios simples de avaliação à beira-leito para a identificação de pacientes com suspeita de infecção com maior probabilidade de ter desfechos desfavoráveis (Singer et al., 2016).

Por sua vez, o choque séptico é uma subcategoria da sepse na qual há disfunção circulatória e celular/metabólica associada a maior risco de mortalidade (Seymour et al., 2016). Sepse e choque séptico representam diferentes estágios da mesma afecção, sendo que o choque séptico não implica necessariamente em uma infecção mais severa, mas sim uma resposta sistêmica à infecção mais intensa (Bone, 1991). Pacientes humanos adultos em choque séptico podem ser identificados utilizando-se os seguintes critérios clínicos: hipotensão necessitando terapia vasopressora para manter a pressão arterial média (PAM) ≥ 65 mmHg associada a uma concentração de lactato sérico maior que 2 mmol/L (> 18 mg/dL) após adequada ressuscitação volêmica (Shankar-Hari et al., 2016).

Um resumo da operacionalização dos critérios clínicos para identificação de pacientes com sepse e choque séptico encontra-se ilustrado abaixo (Figura 3).

Figura 3: operacionalização dos critérios clínicos para identificação de pacientes com sepse e choque séptico (Singer et al., 2016).



Deve-se assumir que o escore SOFA (*Sequential Sepsis-related Organ Failure Assessment*) basal é 0, a não ser que o paciente sabidamente tenha disfunção de órgãos (aguda ou crônica) pré-existentes ao início da infecção. qSOFA = *quick* SOFA; PAM = pressão arterial média.

Na medicina veterinária, no entanto, as mesmas classificações ainda não são bem estabelecidas, de forma que ainda se utiliza o termo SIRS para denominar uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica exacerbada que ocorre na sepse e em outras afecções. Considera-se que a sepse pode ser diagnosticada através dos sinais de SIRS (dois ou mais destes sinais: hiper- ou hipotermia, taquicardia, taquipneia e contagem leucocitária anormal) e identificação de um foco de infecção (Kenney et al., 2010). Hauptman et al. (1997) avaliaram em um estudo com 30 cães sépticos e 320 não sépticos a habilidade de identificar a sepse através dos seguintes critérios clínicos: (1) identificação de um foco infeccioso através de achados histológicos, microbiológicos ou grosseiros (presença de exsudato purulento, por exemplo); e (2) presença de doença sistêmica. Na presença de ambos esses requisitos, o paciente foi considerado séptico. Também foram avaliadas a sensibilidade e especificidade dos sinais de SIRS, verificando que a sensibilidade foi alta

(97%) e a especificidade foi baixa (64%), de forma que os autores consideraram estes critérios úteis à triagem de pacientes sépticos, porém podem incluir falsamente pacientes não sépticos. A definição de choque séptico utilizada em medicina veterinária consiste de sepse com hipotensão apesar de adequada ressuscitação volêmica, e a disfunção múltipla de órgãos é o desarranjo de dois ou mais sistemas (funções cardiovascular, pulmonar, renal, neurológica, hepática, gastrointestinal e coagulação) em resposta à SIRS ou à sepse (Brady & Otto, 2001).

Estudos mais recentes em medicina veterinária apontaram alguns biomarcadores como indicadores mais sensíveis e específicos para o diagnóstico da SIRS e/ou determinação do prognóstico. A quantificação da proteína C reativa permite uma identificação precoce de processos inflamatórios e representa uma ferramenta objetiva de monitoração da resposta do paciente ao tratamento (Cerón et al., 2005; Fransson et al., 2007; Giunti et al., 2015; Otabe et al., 2000), contudo o seu valor prognóstico permanece controverso (Fransson et al., 2007; Gebhardt et al., 2009; Giunti et al., 2015; Kocaturk et al., 2010; Mastorilli et al., 2007; Whittemore et al., 2011). A albumina e a atividade antitrombina são marcadores prognósticos positivos, ou seja, quanto mais altos seus níveis, mais altas as chances de sobrevivência dos pacientes (Bentley et al., 2007; de Laforcade et al., 2003; De Laforcade et al., 2008; Giunti et al., 2015; Kuzi et al., 2010). Baixos níveis de cálcio ionizado têm sido associados a mortalidade e maior duração de hospitalização em cães em estado crítico (Holowaychuk et al., 2009; Holowaychuk & Monteith, 2011; Luschini et al., 2010); o mecanismo envolvido neste processo permanece desconhecido, mas supõe-se que envolva um aumento da excreção renal de cálcio (Holowaychuk et al., 2012). Um aumento da perda de proteínas pela urina, particularmente a albumina, foi relatado em cães em SIRS e em uma variedade de contextos de pacientes em UTI (DeClue et al., 2012; Schaefer et al., 2011); a presença de albuminúria pode ser um fator de risco de mortalidade em pacientes veterinários críticos (Vaden et al., 2010; Whittemore et al., 2011), sendo que a relação proteína-creatinina urinária (RPC), e não a relação albumina-creatinina (RAC), diferiu significativamente entre sobreviventes e não sobreviventes, de forma que proteinúria não-glomerular poderia prever o prognóstico de cães em SIRS (Giunti et al., 2015; Schaefer et al., 2011). No estudo realizado por Giunti et al., (2015), a fração de excreção de sódio (FENa) foi maior que 1% – valor de corte em humanos para determinar se a azotemia é intrínseca ao rim ($> 1\%$) ou pré-renal ($< 1\%$) – em 5 dos 33 cães em SIRS, dentre os quais 3 estavam azotêmicos, e apresentou significativa correlação com a RPC e a RAC; ou seja, a FENa pode representar um relevante índice adicional de injúria renal associada à SIRS.

O escore SOFA ainda não é validado para uso em pacientes veterinários. A escala APPLE (*Acute Patient Physiologic and Laboratory Evaluation score*) foi desenvolvida e validada com o intuito de fornecer uma ferramenta de estratificação de gravidade de doença em cães hospitalizados de forma rápida e à beira-leito, contudo ela não se aplica a pacientes sépticos exclusivamente, sendo diagnóstico-inespecífica. A versão completa da escala (APPLE_{full}) leva em consideração variáveis fisiológicas (estado mental, frequência respiratória, idade, presença de derrames cavitários) e laboratoriais (glicose, albumina, creatinina, bilirrubinas totais, lactato, saturação periférica de oxigênio,

contagem plaquetária, contagem leucocitária), enquanto que a versão rápida da escala (APPLE_{fast}) considera algumas variáveis a menos (glicose, albumina, lactato, contagem plaquetária e estado mental) (Apêndices 2 e 3) (Hayes et al., 2010). Giunti et al. (2015) verificou alta acurácia da versão APPLE_{fast} em prever gravidade de pacientes em SIRS.

3.2 Fisiopatologia

3.2.1 Nível celular e molecular

Quando da invasão do organismo por um agente infeccioso, as células do sistema imunológico são capazes de detectar moléculas frequentemente associadas a patógenos, as chamadas PAMPs (*pathogen associated molecular patterns*) e outras associadas a danos às células do hospedeiro, ou DAMPs (*damaged associated molecular patterns*) (Gotts & Matthay, 2016). DAMPs e PAMPs ativam a imunidade inata e algumas células epiteliais através de receptores que levam à produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF- α , interleucina (IL)-1 e IL-6 (Schulte et al., 2013; Takeuchi & Akira, 2010). Os efeitos dessas citocinas incluem: aumento do número, meia-vida e estado de ativação das células de imunidade inata; aumento da adesão molecular e expressão de quimiocinas nas células endoteliais; indução de proteínas hepáticas de fase aguda como as do sistema complemento e fibrinogênio (Gotts & Matthay, 2016); levam os neutrófilos a liberar moléculas que formam uma trama pró-coagulante de DNA, proteínas e enzimas antimicrobianas (NETs), a qual leva à ativação das plaquetas (Martinod & Wagner, 2014); liberação (pelas plaquetas ativadas, células endoteliais e leucócitos) de micropartículas, ou seja, vesículas que contêm lipídeos e proteínas inflamatórias, pró-oxidantes e pró-coagulantes, entre eles fator tecidual, angiopoietina-2 e multímeros do fator de vonWillebrand (Meziani et al., 2010); aumento da expressão do fator tecidual pelos monócitos na corrente sanguínea, o que em combinação com a liberação de NETs e as micropartículas anteriormente descritas, resulta em uma “imunotrombose” (Engelmann & Massberg, 2013), onde microorganismos ficam presos e acabam por ativar ainda mais leucócitos (Gotts & Matthay, 2016).

A resposta de citocinas inflamatórias é um sistema altamente conservado evolutivamente e que é capaz de realizar um rápido controle de infecções pequenas e localizadas (Gotts & Matthay, 2016). Entretanto, quando esta resposta excede um determinado limiar, injúrias sistêmicas ocorrem: espécies reativas de oxigênio (EROs), tais como o radical hidroxila e o óxido nítrico, podem danificar proteínas, lipídeos e DNA, além de afetar a função mitocondrial (Gotts & Matthay, 2016); a ativação do complemento (sobretudo C5a) aumenta ainda mais a produção de EROs, a liberação de enzimas pelos granulócitos, a permeabilidade endotelial e a expressão de fator tecidual, além de poder causar a morte das células da medula adrenal (Ward & Gao, 2009); a imunotrombose generalizada pode levar à CID, o que resulta em prejuízo à função microvascular e lesão de órgãos, além de mais ativação das vias inflamatórias (Gotts & Matthay, 2016). É possível observar que a sepse é caracterizada por processos fisiopatológicos que se auto perpetuam e se auto reforçam.

O dano mitocondrial e ao DNA causado pelos altos níveis de EROs, o qual também pode ser exacerbado pelo efeito tóxico dos antibióticos à mitocôndria, leva a uma disfunção metabólica caracterizada pela diminuição dos níveis de ATP e a consequente entrada das células em um estado similar à hibernação, visando diminuir o consumo de ATP e prevenir a morte celular (Singer, 2014). Isto acaba por reduzir a performance de células com funções especializadas, exacerbando a disfunção de órgãos tais como insuficiência renal aguda (IRA), depressão miocárdica, disfunção hepática, encefalopatia, lesão pulmonar aguda e piora da função de barreira e transporte do trato gastrointestinal (Deutschman & Tracey, 2014). O catabolismo é outra característica metabólica cada vez mais identificada na sepse, já que muitos fatores presentes nesses pacientes tais como dor, uso de corticosteroides, imobilidade e liberação de citocinas inflamatórias contribuem para a rápida mobilização de tecido muscular para a produção de energia via gliconeogênese a partir de aminoácidos para a proliferação de células da imunidade inata (Hartl & Jauch, 2014).

3.2.2 Nível de tecidos e órgãos

À medida que a sepse progride de uma infecção localizada para uma branda inflamação sistêmica e então para o choque séptico, o sistema cardiovascular passa por grandes perturbações. Sabe-se que após a restauração do volume intravascular, a maioria dos pacientes sépticos apresentam um débito cardíaco normal ou aumentado e baixa resistência vascular sistêmica (Gotts & Matthay, 2016), o que pode levar à hipoperfusão e consequente hipóxia tecidual, hiperlactatemia (Kraut & Madias, 2014) e choque.

Na sepse, ocorrem alterações endoteliais profundas, incluindo aumento da adesão leucocitária, mudança para um estado de pró-coagulação, vasodilatação e perda da função de barreira, o que leva a um edema tecidual generalizado (Aird, 2003). As alterações microcirculatórias incluem resposta prejudicada à estimulação local e obstrução dos microvasos por microtrombos e *plugs* de leucócitos e eritrócitos (De Backer et al., 2010; Koh et al., 2010). A expressão generalizada de fatores teciduais, deposição de fibrina e mecanismos anticoagulantes prejudicados (incluindo a proteína C ativada) podem levar à coagulação intravascular disseminada (CID), uma síndrome altamente associada à disfunção de múltiplos órgãos, sangramento (devido ao consumo de plaquetas e fatores de coagulação) e mortalidade (Levi, 2001).

As mudanças endoteliais que ocorrem na sepse estão associadas também a alteração da função de barreira em outros órgãos; capilares pulmonares mais permeáveis resultam no acúmulo de fluidos ricos em proteínas no interstício pulmonar, e na presença de disfunção da barreira epitelial induzida pela sepse, este fluido intersticial invade os alvéolos, levando a desequilíbrios da relação ventilação/perfusão, hipoxemia arterial e diminuição da complacência pulmonar: síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) (Matthay et al., 2012). A combinação do desarranjo das barreiras endotelial e epitelial se estende além dos pulmões e é um mecanismo chave para o desenvolvimento da disfunção de múltiplos órgãos (Deutschman & Tracey, 2014). O epitélio intestinal se torna mais permeável no contexto de hipercitocinemia (Fink, 2003), o que dispara um ciclo vicioso de translocação bacteriana, lesão intestinal pelo conteúdo luminal incluindo enzimas

pancreáticas ativadas (autodigestão) (Schmid-Schönbein & Chang, 2014) e piora da inflamação sistêmica, o que pode perpetuar a disfunção de múltiplos órgãos (Hassoun et al., 2001). A sepse pode também levar à disfunção do fígado, dos rins e do sistema nervoso central (Gotts & Matthay, 2016). A encefalopatia é um achado comum na sepse grave e pode variar de uma leve diminuição de concentração ao coma profundo (Ziaja, 2013). A disfunção endotelial sistêmica compromete a integridade da barreira hematoencefálica, fazendo com que células e citocinas inflamatórias adentrem o cérebro, causando edema perivascular, estresse oxidativo, leucoencefalopatia e alterações generalizadas de neurotransmissores (Iacobone et al., 2009; Sharshar et al., 2007). Além disso, a combinação de coagulopatia e autorregulação prejudicada do fluxo sanguíneo cerebral podem levar a áreas de isquemia e hemorragia (Schramm et al., 2012).

O estado pró-inflamatório na sepse frequentemente leva a um estado de disfunção do sistema imune, já que foi observado que baços coletados de humanos que morreram com sepse ativa são pobres em linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺, e os esplenócitos remanescentes apresentam acentuada diminuição da produção de citocinas (Boomer et al., 2011). Esta imunossupressão afeta severamente a capacidade do paciente de elaborar uma resposta imune adequada a infecções secundárias (Cabrera-Perez et al., 2014), deixando-o ainda mais suscetível a infecções nosocomiais (através da sonda endotraqueal, acessos intravasculares, sondas uretrais, etc.) (Gotts & Matthay, 2016).

3.3 Tratamento da sepse e do choque séptico

Em medicina humana, os *guidelines Surviving Sepsis Campaign* (SSC) são um guia para o tratamento da sepse em humanos desenvolvido por uma comissão de consenso formada por 55 especialistas representando 25 organizações internacionais e traz orientações baseadas em análise de qualidade das evidências científicas. Em medicina veterinária, não há um *guideline* semelhante e estudos sobre o tratamento da sepse são escassos.

3.3.1 Ressuscitação volêmica

Dado que a sepse e o choque séptico são emergências médicas, os *guidelines* SSC recomendam que o tratamento e a ressuscitação devem iniciar imediatamente. Neste contexto, a ressuscitação volêmica eficaz e precoce é crucial para a estabilização da hipoperfusão induzida pela sepse ou choque séptico, a qual pode se manifestar por disfunção orgânica aguda e/ou diminuição da pressão arterial e aumento do lactato sérico (Rhodes et al., 2017).

Por muitas edições os *guidelines* SSC recomendaram que fosse realizada uma ressuscitação quantitativa protocolizada, também conhecida como terapia inicial guiada por metas (*Early-Goal Directed Therapy* – EGDT), baseada no protocolo publicado por Rivers et al. (2001) após realização de um estudo prospectivo e randomizado. Esse algoritmo consiste em estabilização inicial do paciente séptico na seguinte sequência: primeiramente, a reposição volêmica é realizada na forma de bolus de fluidos cristaloides

de 500 mL administrados a cada 30 minutos até se atingir uma pressão venosa central (PVC) entre 8 e 12 mmHg. Se mesmo após atingida esta meta a pressão arterial média (PAM) estiver menor do que 65 mmHg, fármacos vasopressores são empregados para mantê-la no mínimo neste valor; se a PAM estiver maior do que 90 mmHg, vasodilatadores são administrados para mantê-la abaixo de 90 mmHg. Após a adequação da volemia e da pressão arterial, se a saturação venosa central de oxigênio (ScvO₂) estiver menor do que 70%, é realizada a transfusão de concentrado de hemácias para se atingir um hematócrito mínimo de 30%. Caso a ScvO₂ ainda permaneça abaixo de 70%, realiza-se a infusão de dobutamina – início com 2,5 µg/kg/min e incremento de 2,5 µg/kg/min a cada 30 minutos até a ScvO₂ atingir valores maiores ou iguais a 70% ou até a dose máxima de 20 µg/kg/min; a dose da dobutamina deve ser diminuída caso a PAM esteja menor que 65 mmHg ou a frequência cardíaca (FC) maior que 120 bpm. Se com todas essas intervenções a otimização hemodinâmica ainda não puder ser alcançada, visando diminuir o consumo de oxigênio recomenda-se o emprego de fármacos sedativos e ventilação mecânica. No estudo realizado por Rivers et al. (2001), o protocolo acima foi comparado ao tratamento hospitalar padrão, o qual não utilizava a ScvO₂ para guiar as intervenções, e foi observado que o protocolo EGDT resultou em menor mortalidade, valores mais altos de ScvO₂ e de pH, valores mais baixos de lactato e de déficit de bases e menor incidência de disfunção de múltiplos órgãos.

No entanto, mais recentemente três ensaios clínicos randomizados multicêntricos desafiaram a proposta EGDT e verificaram que esta falhou em reduzir a mortalidade, embora nenhum dano tenha sido associado às intervenções realizadas (Mouncey et al., 2015; Peake et al., 2014; Yealy et al., 2014). Isto pode ser atribuído ao fato de que, durante os anos que se passaram entre os estudos, muitos aspectos do manejo inicial da sepse foram modificados e podem ter beneficiado sobretudo os grupos controle dos estudos mais recentes, aspectos esses que incluem o uso de gatilhos transfusionais mais baixos, estratégias de ventilação protetora, controle glicêmico mais rigoroso, entre outros (Mouncey et al., 2015; Yealy et al., 2014). Desta forma, os últimos *guidelines* realizaram modificações em suas recomendações, embora ainda considere o protocolo EGDT seguro e afirme que este ainda pode ser considerado.

A versão mais recente dos *guidelines* SSC (Rhodes et al., 2017) recomenda que humanos com hipoperfusão induzida por sepse devem receber uma ressuscitação inicial de pelo menos 30 ml/kg de fluidos cristaloides intravenosos durante as primeiras 3 horas (Levy et al., 2010, 2014), volume este que permite que os clínicos iniciem a ressuscitação ao obter informações mais específicas sobre o paciente e enquanto aguardam medidas mais precisas do estado hemodinâmico (Rhodes et al., 2017). Salienta-se a importância de realizar uma avaliação inicial detalhada e reavaliação contínua da resposta ao tratamento, o que deve incluir exame clínico completo e avaliação dos parâmetros fisiológicos (frequência cardíaca, pressão arterial, saturação arterial de oxigênio, frequência respiratória, temperatura, débito urinário, entre outros) (Rhodes et al., 2017).

A administração de fluidos adicionais deve ser guiada por uma frequente reavaliação do estado hemodinâmico do paciente, o que pode necessitar de ferramentas

adicionais (avaliação da função cardíaca, por exemplo) para determinar o tipo de choque em que o paciente se encontra; recomenda-se que, quando disponíveis, parâmetros dinâmicos sejam utilizados ao invés de somente variáveis estáticas para prever a responsividade a fluidos (Rhodes et al., 2017). O uso da PVC sozinha para guiar a reanimação volêmica não se justifica mais (Cecconi et al., 2014), já que a capacidade desta de prever a resposta a um desafio hídrico é limitada quando a PVC se encontra dentro de um intervalo relativamente normal (8-12 mmHg) (Eskesen, Wetterslev, & Perner, 2016); o mesmo vale para outras medidas estáticas de pressões ou volumes cardíacos direito ou esquerdo (Rhodes et al., 2017). A ecocardiografia tem se tornado mais acessível como ferramenta de avaliação hemodinâmica à beira-leito nos últimos anos (Cecconi et al., 2014), permitindo a obtenção de alguns índices dinâmicos. Os parâmetros dinâmicos apresentam maior acurácia em determinar se um paciente precisa de mais fluidos ou não, e consistem das seguintes técnicas: manobra de elevação passiva das pernas, administração de desafios hídricos mediante a mensuração do volume sistólico ou as variações da pressão sistólica, de pulso ou do volume sistólico frente a mudanças na pressão intratorácica sob ventilação mecânica (Monnet et al., 2016).

Na medicina veterinária, já estão sendo desenvolvidos estudos sobre avaliação da responsividade a fluidos por meio de índices dinâmicos, tais como a variação da pressão de pulso (VPP), índice de variação pletismográfica (IVP), variação da pressão sistólica (VPS) e parâmetros obtidos através da ecocardiografia – variação da velocidade de pico do fluxo aórtico (ΔV_{pico}), índice de distensibilidade da veia cava caudal (IDVCCV) e variação da integral velocidade-tempo (ΔVTI) (Fantoni et al., 2017; Gonçalves et al., 2019; Bucci et al., 2017; Celeita-Rodríguez et al., 2019; Drozdzyńska et al., 2018; Endo et al., 2017; Sano et al., 2018; Meneghini et al., 2016). Embora todos esses índices possam ser utilizados, o índice que apresentou maior acurácia é a VPP (Gonçalves et al., 2019; Celeita-Rodríguez et al., 2019). No entanto, ainda não foram desenvolvidos estudos avaliando a acurácia dessas técnicas em pacientes em sepse e choque séptico.

A monitoração dinâmica da responsividade a fluidos se refere à interação entre fatores determinantes do retorno venoso e a performance cardíaca frente a um desafio – por exemplo, durante a ventilação mecânica com pressão positiva intermitente, o retorno venoso e o equilíbrio do débito cardíaco são “desafiados” através do aumento da pressão pleural, um fenômeno denominado interação coração-pulmão (Pinsky, 2018), de forma que as alterações resultantes trazem informações sobre o status volêmico do indivíduo sem a necessidade de administrar um desafio hídrico (Araos et al., 2019). A maioria dos índices dinâmicos apenas permite essa avaliação se o paciente estiver sob ventilação mecânica na ausência de qualquer esforço respiratório, e podem ser menos confiáveis se o paciente tiver arritmia cardíaca (Araos et al., 2019) ou sob baixos volumes correntes (Teboul et al., 2019). O uso da VPP em pacientes veterinários só foi estudado com volumes correntes entre 10 a 15 mL/kg (Fantoni et al., 2017; Endo et al., 2017; Drozdzyńska et al., 2018; Sano et al., 2018; Celeita-Rodríguez et al., 2019). Outros fatores que podem ter um impacto negativo sobre a utilidade da VPP são: presença de complacência anormal do sistema respiratório, hipertensão intra-abdominal, insuficiência cardíaca direita e tônus vascular alterado (Teboul & Monnet, 2013), fatores esses que

podem ocorrer em pacientes em sepse e choque séptico, de forma que a aplicabilidade desses índices a esses pacientes precisa ser investigada.

Um estudo em suínos propôs e descreveu a avaliação de outro índice dinâmico que não depende da interação coração-pulmão: a manobra de elevação passiva dos membros pélvicos a 15°, a qual resultou em aumento do débito cardíaco, diminuição da VPP e do IVP quando os suínos estavam hipovolêmicos (Paranjape et al., 2019), indicando que esta técnica pode ser útil também em animais para detectar a hipovolemia de forma não invasiva em pacientes em respiração espontânea, embora mais estudos sejam necessários para avaliar a sua aplicabilidade em pacientes clínicos (Araos et al., 2019). Um trabalho desenvolvido por Oricco et al. (2019) avaliou a utilidade diagnóstica de parâmetros ecocardiográficos para avaliação da responsividade a fluidos em cães conscientes, em respiração espontânea e com variadas condições clínicas e verificou que as seguintes variáveis foram capazes de prever a responsividade a fluidos: diâmetro do ventrículo esquerdo ao final da diástole normalizado pelo peso corpóreo, escore de volume de ventrículo esquerdo, índice de volume do ventrículo esquerdo ao final da diástole, integral-velocidade tempo aórtica (VTI) e velocidade de pico do fluxo aórtico (V_{pico}). Foi realizada uma avaliação pré- e pós-desafio hídrico (4 mL/kg administrados em 1 minuto) e os cães foram considerados responsivos se, após o desafio, houve um aumento $\geq 15\%$ do volume sistólico. Todos esses parâmetros foram capazes de avaliar a responsividade a fluidos, porém o mais acurado foi a VTI. Métodos de avaliação da responsividade a fluidos que não necessitam que o paciente esteja sob ventilação mecânica são importantes no contexto da terapia intensiva e merecem maiores investigações.

Quanto ao tipo de fluido a ser utilizado, não há estudos com comparações diretas entre os diferentes cristaloides, porém relata-se uma maior frequência de insuficiência renal aguda em pacientes humanos manejados com estratégias liberais em relação ao cloreto do que naqueles onde há restrição deste (Yunos et al., 2012), indicando preferência pelas soluções balanceadas. Quando o paciente requer grandes quantidades de cristaloides, os *guidelines* SSC recomendam a adição de albumina a estes, já que estudos que compararam o uso da albumina associada a cristaloides com o uso de cristaloides apenas verificaram que os pacientes tratados com albumina apresentaram menor mortalidade (Jiang et al., 2014; SAFE Study Investigators: Finfer et al., 2011; Xu et al., 2014). O uso de coloides é contraindicado devido a questões de segurança, já que seu uso está associado a maior mortalidade e necessidade de terapia de substituição renal (Haase et al., 2013; Rochwerg et al., 2014).

3.3.2 Controle da pressão arterial e uso de fármacos vasoativos e inotrópicos

Em relação ao controle da pressão arterial no choque séptico, os *guidelines* recomendam que a meta para a PAM deve ser inicialmente 65 mmHg, já que estudos que compararam pacientes mantidos em 65 mmHg com outros mantidos em 85 mmHg encontraram menor incidência de arritmias e uso de doses menores de vasoativos naqueles mantidos com 65 mmHg e mortalidade similar entre os grupos (Asfar et al., 2014; Lamontagne et al., 2016). Contudo, salienta-se que a PAM alvo também deve ser

individualizada assim que se obtiver mais informações sobre o paciente – histórico prévio de hipertensão crônica, por exemplo (Rhodes et al., 2017). Sugere-se que todos os pacientes que necessitam de vasopressores tenham um cateter arterial para mensuração mais precisa da pressão arterial (Djillali Annane et al., 2007; Rhodes et al., 2017). Contudo, este deve ser retirado assim que a monitorização hemodinâmica contínua não for mais necessária a fim de evitar complicações (Rhodes et al., 2017), as quais podem incluir formação de hematoma local (incidência de 14%), isquemia do membro, sangramento (menor que 1%) (Scheer et al., 2002) e infecção (ocorre em 3,4 a cada 1.000 cateteres) (O'Horo et al., 2014).

Recomenda-se a noradrenalina como o agente vasopressor de primeira escolha. A noradrenalina aumenta a pressão arterial devido aos seus efeitos vasoconstritores, modificando pouco a frequência cardíaca e aumentando menos o volume sistólico do que a dopamina. A noradrenalina é mais potente e mais efetiva em reverter a hipotensão de pacientes em choque séptico do que a dopamina (Rhodes et al., 2017). O uso de noradrenalina está associado a menor mortalidade e menor risco de desenvolver arritmias comparado à dopamina (Avni et al., 2015).

Diante da necessidade de se associar outro fármaco para atingir a PAM ideal, sugere-se o uso da vasopressina ou da adrenalina (Rhodes et al., 2017). Estudos em humanos e em animais sugerem que a infusão de adrenalina tenha efeitos deletérios à circulação esplâncnica e produza hiperlactatemia; contudo, ensaios clínicos em humanos não encontraram diferença significativa na mortalidade ao comparar pacientes tratados com adrenalina em comparação com a noradrenalina (Avni et al., 2015; Myburgh et al., 2008), embora tenha havido mais eventos adversos relacionados à adrenalina (Myburgh et al., 2008). A adrenalina pode aumentar a produção aeróbica de lactato via estimulação de receptores β_2 -adrenérgicos do músculo esquelético, o que pode inviabilizar o uso do *clearance* de lactato para guiar a ressuscitação (Rhodes et al., 2017). Doses baixas de vasopressina exógenas podem ser efetivas em aumentar a pressão arterial em pacientes refratários a outros fármacos e pode também ter outras potenciais vantagens fisiológicas (Dünser et al., 2003; Holmes et al., 2001; Landry et al., 1997; Lauzier et al., 2006; Malay et al., 1999; Patel et al., 2002). Estudos em larga escala comparando a vasopressina a outros vasopressores no choque séptico ainda não foram realizados, e a maior parte dos dados existentes indicam o uso da vasopressina visando promover um efeito poupador da dose de noradrenalina; há incertezas sobre o efeito da vasopressina sobre a mortalidade, de forma que a noradrenalina continua sendo o vasopressor de primeira escolha (Rhodes et al., 2017). Doses altas de vasopressina têm sido associadas a isquemia cardíaca, digital e esplâncnica, sendo, portanto, reservada para situações em que vasopressores alternativos falharam (Dünser et al., 2003).

Há um trabalho que relatou o uso de vasopressina no tratamento do choque séptico em cães 5 hipotensos e refratários a catecolaminas, contudo 4 deles foram eutanasiados devido a prognóstico ruim e um veio a óbito por parada respiratória devido a doença pulmonar severa (Silverstein et al., 2007). Não foram observados efeitos adversos, no

entanto teria sido difícil discerni-los devido à severidade da doença desses cães. Mais pesquisas são necessárias sobre esse assunto.

Disfunção miocárdica secundária à infecção ocorre em alguns pacientes em choque séptico, porém o débito cardíaco normalmente é preservado através da dilatação ventricular, taquicardia e diminuição da resistência vascular (Gattinoni et al., 1995). Contudo, aqueles pacientes com reserva cardíaca reduzida podem não conseguir manter um débito cardíaco adequado para garantir a oferta de oxigênio; no entanto, o reconhecimento dessa condição pode ser difícil, já que alguns estudos verificaram que uma fração de ejeção diminuída não necessariamente indica débito cardíaco inadequado, de forma que o ideal é se monitorar concomitantemente o débito cardíaco e a perfusão tecidual (Rhodes et al., 2017). Aumentar o débito cardíaco para níveis “supranormais” não melhora os desfechos clínicos, como foi evidenciado por dois grandes ensaios clínicos desenvolvidos em humanos sépticos em UTI tratados com dobutamina (Annane et al., 2007; Hayes et al., 1994; Hollenberg et al., 2004). Alguns pacientes, no entanto, podem apresentar melhora da perfusão tecidual com a terapia inotrópica visando aumentar a oferta de oxigênio. Nesses casos, a dobutamina é o agente inotrópico de primeira escolha para pacientes com suspeita ou confirmação de baixo débito cardíaco após adequada correção da volemia e da pressão arterial (Rhodes et al., 2017). A monitoração dos índices de perfusão tecidual em resposta ao aumento do débito cardíaco é a melhor forma de guiar esta terapia (Annane et al., 2007).

3.3.3 Índices de perfusão tecidual na ressuscitação

Embora o lactato sérico não seja um indicador exclusivo de perfusão tecidual, o aumento de seus níveis está sempre associado a prognósticos piores (Casserly et al., 2015), e por ser um teste laboratorial padrão realizado com técnicas estabelecidas, consiste de um indicador de perfusão mais objetivo que o exame físico ou débito urinário (Rhodes et al., 2017). Cinco ensaios clínicos randomizados, realizados em 647 pacientes em choque séptico, avaliaram a ressuscitação guiada pelo lactato e verificaram que esta promoveu uma redução significativa da mortalidade (Jansen et al., 2010; Jones et al., 2010; Lyu et al., 2015; Tian et al., 2012; Yu et al., 2013). Duas meta-análises consideraram esta evidência como sendo moderada ao comparar a estratégia baseada no *clearance* de lactato com a terapia padrão (não especificada) ou com a estratégia de normalização da ScvO₂ (Gu et al., 2015; Simpson et al., 2016), de forma que os *guidelines* SSC recomendam que a ressuscitação seja guiada com o objetivo de normalizar o lactato.

Estudos em cães também associaram níveis elevados de lactato plasmático com pior prognóstico e maior mortalidade (Lagutchik et al., 1998; de Papp et al., 1999; Zacher et al., 2010; Cortellini et al., 2015). Um trabalho com cães afetados por babesiose severa ou complicada observou que, embora a presença de hiperlactatemia anterior ao início do tratamento fosse um indicador de prognóstico ruim, mensurações seriadas e a resposta à terapia foram preditores de sobrevivência muito mais acurados – cães com níveis de lactato > 4,4 mmol/L após 24 horas apesar dos esforços terapêuticos tinham um

prognóstico muito ruim (Nel et al., 2004). Stevenson et al. (2007) avaliou cães sistemicamente doentes por etiologias variadas e verificou que se o *clearance* de lactato fosse $< 50\%$ após 6 horas da admissão hospitalar, havia uma associação com mortalidade. Cortellini et al. (2015) realizaram um estudo retrospectivo sobre a monitoração do lactato em cães com peritonite séptica e verificou que o *clearance* do lactato plasmático após 6 e 12 horas da admissão hospitalar foi um bom preditor de mortalidade, apresentando, respectivamente, 21% e 42% de *clearance* como valores de cortes para predizer a não-sobrevivência.

Conti-Patara et al. (2012) realizaram um estudo com 30 cães em sepse ou choque séptico devido a piometra analisando a evolução de três índices de perfusão tecidual ($ScvO_2$, lactato e déficit de bases) frente à realização de um protocolo de otimização hemodinâmica baseado em metas semelhante ao estabelecido por Rivers et al. (2001), o qual consistia do seguinte algoritmo: a ressuscitação volêmica era iniciada com solução fisiológica a 0,9% na taxa de 40 mL/kg/h; se após 2 horas não houvesse melhora dos parâmetros, era administrado o coloide (*hydroxyethyl starch* – HES); se ainda assim a hipotensão persistisse, a terapia vasopressora com dopamina era iniciada. A transfusão de concentrado de hemácias era realizada se a hemoglobina estivesse abaixo de 7,0 g/dL, visando obter um aumento de 10% do valor desta. Após a abordagem inicial (mínimo de 2h) e a realização de ultrassonografia abdominal, as cadelas foram submetidas à ovariossalpingohisterectomia. O valor de hemoglobina era verificado novamente após a reposição volêmica e a cirurgia. Ao final do procedimento cirúrgico, era inserido o cateter venoso central para monitoração da $ScvO_2$ e os animais eram encaminhados à UTI, onde a ressuscitação volêmica era mantida visando manter a PAS > 90 mmHg, a PVC entre 8-12 mmHg, o débito urinário acima de 2 mL/kg/h, a $ScvO_2$ acima de 70% e uma diminuição dos valores lactato sérico e do déficit de bases em relação aos basais. Contudo, não foram encontradas mudanças significativas nos valores de $ScvO_2$ e déficit de bases com o tempo; os valores de lactato, por outro lado, diminuíram significativamente ao longo do tempo com o protocolo de ressuscitação. O estudo apresenta algumas limitações, como o pequeno número de animais utilizado, porém foi possível observar que o lactato funcionou melhor como um guia terapêutico da ressuscitação do que as outras variáveis.

O lactato também pode auxiliar o diagnóstico da peritonite séptica. Um estudo desenvolvido por Levin et al. (2004) encontrou concentrações aumentadas de lactato ($> 2,5$ mmol/L) no líquido peritoneal de cães com efusões bacterianas sépticas quando comparadas com as de efusões não sépticas. Swann et al. (1996) realizou um estudo similar e concluiu que níveis de lactato $> 5,5$ mmol/L em efusões abdominais são altamente sugestivas de peritonite bacteriana. Contudo, também foram encontradas concentrações aumentadas de lactato (média de $3,81 \pm 1,6$ mmol/L) em efusões peritoneais neoplásicas de cães (Nestor et al., 2004). Acredita-se que, enquanto nas efusões sépticas o aumento do lactato se deve à presença de metabólitos bacterianos e glicólise neutrofílica (Watson & Scott, 1995), as células neoplásicas realizam glicólise anaeróbica para obtenção de energia (Nestor et al., 2004). Visando aumentar a acurácia da detecção de efusões peritoneais bacterianas, Levin et al. (2004) analisou o lactato também do sangue periférico e verificou que uma diferença > 2 mmol/L entre a efusão e

o sangue era 63% sensível e 100% específica para a detecção de efusões sépticas em cães. Contudo, o número amostral neste estudo era pequeno, de forma que estudos maiores são necessários para determinar a significância da concentração de lactato nas efusões peritoneais (Pang & Boysen, 2007).

3.3.4 Antibioticoterapia e controle da fonte de infecção

Os *guidelines* SSC recomendam que culturas microbiológicas, incluindo do sangue, sejam obtidas antes de iniciar a terapia antimicrobiana em pacientes com suspeita de sepse ou choque séptico, desde que isso não implique em atraso substancial no início do tratamento (Rhodes et al., 2017). A esterilização de culturas pode ocorrer dentro de minutos a horas após a primeira dose do antimicrobiano adequado (Kanegaye et al., 2001; Zadroga et al., 2013), por isso a obtenção de material prévia ao início da terapia aumenta muito as chances de se identificar o patógeno. O isolamento do micro-organismo permite a diminuição dos antimicrobianos primeiramente ao identificar o agente infeccioso e ao revelar as susceptibilidades. A redução da terapia antimicrobiana é um dos pilares dos programas de uso racional de antibióticos e está associada a menos resistência microbiana, menos efeitos colaterais e menores custos (Pollack et al., 2016). Contudo, se a obtenção de material para cultura for atrasar significativamente o início da antibioticoterapia, os riscos e os benefícios devem ser muito bem analisados já que se trata de uma terapia chave para pacientes críticos, e tal atraso pode resultar em um aumento da mortalidade (Ferrer et al., 2009; Kumar et al., 2006). Sugere-se que um atraso aceitável esteja dentro de um período de 45 minutos (Rhodes et al., 2017).

Tanto na sepse quanto no choque séptico, recomenda-se que a administração de antimicrobianos pela via intravenosa seja realizada o mais cedo possível, dentro de no máximo uma hora após o reconhecimento da condição do paciente. Estudos em humanos identificaram aumento na mortalidade associado a cada hora de atraso no início da terapia (Ferrer et al., 2014; Kumar et al., 2006) e aumento na incidência de disfunção de órgãos (Bagshaw et al., 2009; Garnacho-Montero et al., 2006; Iscimen et al., 2008; Zhang et al., 2015). Em um primeiro momento, é recomendada a terapia empírica com amplo espectro com o objetivo de cobrir todos os prováveis patógenos, e após a identificação do agente infeccioso e da sua sensibilidade aos antimicrobianos e/ou observação de melhora clínica, o estreitamento da terapia (Rhodes et al., 2017). A escolha da terapia empírica depende de fatores complexos relacionados à história do paciente, estado clínico e epidemiologia local. Fatores chave para esta escolha incluem: natureza da síndrome clínica, sítio de infecção, comorbidades, falências crônicas de órgãos, medicações em uso, presença de dispositivos invasivos (cateter venoso central, sonda uretral, etc.), presença de imunossupressão, infecção recente com patógenos específicos, antimicrobianos utilizados nos últimos três meses, local onde o paciente adquiriu a infecção (ambiente hospitalar, por exemplo), prevalência local de patógenos, padrões de susceptibilidade dos patógenos locais comuns na comunidade e no hospital, potenciais intolerâncias farmacológicas e toxicidade (Rhodes et al., 2017). Além disso, o clínico deve avaliar também fatores de risco para infecções por micro-organismos multirresistentes, que

incluem: estadia hospitalar prolongada, uso recente de antimicrobianos, hospitalização prévia e infecção por patógenos multirresistentes prévia (Rhodes et al., 2017).

Recomenda-se também que sejam tomadas estratégias de dosagem dos antimicrobianos com base em princípios de farmacocinética e farmacodinâmica e propriedades farmacológicas específicas. É importante lembrar que pacientes em sepse têm com maior frequência disfunção hepática e renal, alta prevalência de disfunções imunológicas não reconhecidas e uma predisposição à infecção por organismos resistentes (Rhodes et al., 2017). Em relação à dosagem da terapia empírica inicial, com frequência há um volume de distribuição aumentado para a maioria dos fármacos devido à rápida expansão vascular promovida pela ressuscitação volêmica, o que pode resultar em níveis sub ótimos dos antimicrobianos em pacientes com sepse e choque séptico (Blot et al., 2014; Chelluri & Jastremski, 1987; Pletz et al., 2010; van Zanten et al., 2008). Esses pacientes críticos apresentam uma série de perturbações fisiológicas que alteram dramaticamente a farmacocinética dos antimicrobianos, tais como: hemodinâmica instável, aumento do débito cardíaco, perfusão hepática e renal variável (o que afeta a excreção dos fármacos) e alteração da ligação dos fármacos às proteínas plasmáticas (devido à redução da albumina) (Roberts et al., 2014). Também foi recentemente descrito um aumento na taxa de filtração glomerular na fase inicial da sepse, o que pode levar a uma diminuição dos níveis séricos de antimicrobianos (Baptista et al., 2012; Hobbs et al., 2015; Udy et al., 2012).

É importante o estabelecimento de um diagnóstico anatômico específico do sítio de infecção, de forma que haja identificação ou exclusão de uma fonte a ser controlada, e se esta existir, intervenções para tal devem ser efetuadas o quanto antes (Rhodes et al., 2017). Sem o controle da fonte de infecção, consequências mais severas não se estabilizarão ou melhorarão, mesmo com uma rápida ressuscitação e adequada antibioticoterapia, motivo pelo qual esforços muito prolongados de estabilização antes do controle da fonte de infecção em pacientes graves, particularmente naqueles em choque séptico, geralmente não são recomendados (Solomkin et al., 2010).

3.3.5. Terapia com corticosteroides

Os *guidelines* SSC contraindicam a administração de hidrocortisona, a não ser que o paciente seja refratário à reposição volêmica e à terapia vasopressora. Um ensaio clínico randomizado realizado na França em pacientes não responsivos a vasopressores observou significativa reversão do choque e redução da mortalidade naqueles pacientes que apresentavam insuficiência adrenal relativa (definida como presença de cortisol pós-ACTH ≤ 9) (Annane et al., 2009). Dois outros ensaios clínicos randomizados menores também demonstraram efeitos significativos na reversão do choque com a terapia esteroide (Bollaert et al., 1998; Briegel et al., 1999). Por outro lado, um ensaio multicêntrico europeu (CORTICUS) não verificou benefício em relação à mortalidade com o uso de esteroides nem diferença na mortalidade entre grupos estratificados de acordo com a resposta ao ACTH (Sprung et al., 2008). Diversas revisões sistemáticas

analisaram o uso de baixas doses de hidrocortisona no choque séptico e obtiveram resultados contraditórios. Annane et al. (2009) analisaram 12 estudos e calcularam que o tratamento prolongado com baixas doses de esteroides promoveu uma redução significativa da mortalidade avaliada até 28 dias. Sligl et al (2009), por outro lado, utilizaram uma técnica similar para a revisão, mas encontraram apenas oito estudos elegíveis e não observaram diferença significativa na mortalidade. Ambas estas revisões, no entanto, confirmaram que há melhora na reversão do choque com a hidrocortisona em dose baixa. Mais recentemente, Annane et al. incluíram 33 estudos em uma nova revisão sistemática e verificaram que os corticosteroides promoveram redução da mortalidade avaliada até 28 dias, redução da mortalidade hospitalar e na UTI e aumento da proporção de reversão do choque em até 7 e 28 dias (Annane et al., 2015). Volbeda et al. (2015) realizaram uma revisão sistemática incluindo 35 trabalhos e não observaram um efeito significativo dos corticosteroides sobre a mortalidade. Na ausência de evidências convincentes de que haja benefício, os *guidelines* SSC contraindicam o uso de corticosteroides caso a fluidoterapia e a terapia vasopressora sejam capazes de manter a estabilidade hemodinâmica (Rhodes et al., 2017).

Os corticosteroides podem ser indicados quando há um histórico de terapia esteroide ou disfunção adrenal, porém se estes fármacos apresentam o potencial de prevenir a sepse e o choque séptico é uma questão que ainda não possui resposta (Rhodes et al., 2017). Um recente grande ensaio clínico randomizado demonstrou que a hidrocortisona comparada ao placebo não reduziu o desenvolvimento de choque séptico em pacientes críticos (Keh et al., 2016). Diversos ensaios randomizados que utilizaram baixas doses de hidrocortisona no choque séptico verificaram aumentos significativos na incidência de hiperglicemia e hipernatremia como efeitos adversos (Annane et al., 2002).

Um estudo investigou a existência de insuficiência adrenal relativa em cães sépticos e verificou que houve relação entre hipotensão e valores mais baixos de Δ -cortisol (mudança na concentração sérica de cortisol 1h após administração de ACTH), e que 3,0 $\mu\text{g/dL}$ foi o valor de corte de Δ -cortisol para prever hipotensão e menor taxa de sobrevivência (Burkitt et al., 2007). A prevalência da insuficiência adrenal relativa entre os cães sépticos nesse estudo foi de 48%. Estudos prévios encontraram concentrações aumentadas de cortisol basal em cães com doença não adrenal e submetidos a procedimentos cirúrgicos (Church et al., 1994), ou seja, a resposta esperada ao estresse e à doença seria um aumento da responsividade adrenal. Embora não haja dados sobre valores de Δ -cortisol em cães com doença não adrenal, há um relato em que não houve diferença no cortisol pós-ACTH entre cães saudáveis e com doenças não adrenais (Kaplan et al., 1995), de forma que os achados de Burkitt et al. (2007) sugerem que exista uma disfunção adrenal na sepse. A fisiopatologia da insuficiência adrenal relativa é desconhecida, porém existe a teoria de que, embora o córtex adrenal produza e libere cortisol, a quantidade deste não seja suficiente para atender à demanda fisiológica de uma doença crítica (Burkitt et al., 2007), possivelmente devido a diversos mecanismos: supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal por citocinas inflamatórias (TNF- α , IL-6), circulação de substâncias corticostáticas e/ou trombos e hemorragia microvasculares devido à coagulação intravascular disseminada (Annane et al., 2006; Chrousos, 1995;

Gaillard et al., 1990; Jäättelä et al., 1991; Jublanc et al., 2004; Runer et al., 2002; Zhu & Solomon, 1992). Contudo, ainda é desconhecido se cães nesta condição se beneficiariam com terapia com hidrocortisona de curta duração e em baixa dose.

3.3.6 Uso de hemocomponentes

Em relação ao uso de hemocomponentes, em humanos adultos a transfusão de concentrado de hemácias é recomendada apenas se os níveis de hemoglobina diminuïrem abaixo de 7,0 g/dL ou em circunstâncias extenuantes como isquemia miocárdica, hipoxemia severa ou hemorragia aguda (Rhodes et al., 2017). Dois ensaios clïnicos avaliaram os gatilhos transfusionais em pacientes sépticos: TRISS (The Transfusion Requirements In Septic Shock) e ProCESS (Protocol-Based Care for Early Septic Shock). O estudo TRISS comparou os gatilhos de 7 e 9 g/dL de hemoglobina e verificou que não houve diferenças significativas quanto a mortalidade até 90 dias, eventos isquêmicos e uso de terapias suporte entre os grupos, com menor número de transfusões no grupo 7 g/dL (Holst et al., 2014). No estudo ProCESS, o grupo EGDT recebeu transfusão se o hematócrito estivesse < 30% e a ScvO₂ < 70% após a ressuscitação inicial, enquanto o grupo que recebeu o tratamento padrão recebeu transfusão quando a hemoglobina estava < 7,5 g/dL, e não houve diferença significativa entre os grupos quanto à mortalidade até 60 e 90 dias (Yealy et al., 2014). Embora este trabalho tenha avaliado toda a estratégia de manejo dos pacientes sépticos, e não apenas os gatilhos transfusionais, ele fornece informações importantes sobre transfusão na fase de ressuscitação, de forma que essas evidências favorecem a opção por gatilhos transfusionais mais baixos (Rhodes et al., 2017).

A transfusão de concentrado de plaquetas é recomendada se a contagem plaquetária for < 10.000/mm³ na ausência de sangramento aparente ou se a contagem for < 20.000/mm³ e o paciente tiver um risco de sangramento significativo. Contagens mais altas (≥ 50.000/mm³) são recomendadas na presença de sangramento ativo ou se o paciente vai ser submetido a um procedimento invasivo ou cirúrgico (Rhodes et al., 2017). Não há ensaios clïnicos randomizados em humanos em sepse sobre transfusão profilática de plaquetas, de forma que essas recomendações se baseiam em ensaios clïnicos realizados em pacientes com trombocitopenia iatrogênica (geralmente devido a leucemia e transplante de células tronco) (Diedrich et al., 2005; Kaufman et al., 2015; O'Shaughnessy, 2004; Schiffer et al., 2018). Na sepse, a trombocitopenia se deve a um mecanismo fisiopatológico diferente de redução na produção de plaquetas e aumento do seu consumo. Fatores que aumentam o risco de sangramento e indicam a necessidade de uma contagem plaquetária maior estão frequentemente presentes na sepse (Rhodes et al., 2017).

3.3.7 Terapia antitrombótica

Pacientes humanos em UTI têm alto risco de desenvolver trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP), risco este que é ainda maior em pacientes em sepse e choque séptico. Desta forma, os *guidelines* SCC recomendam que a profilaxia de tromboembolismo venoso seja realizada com heparina não fracionada

(HNF) ou com heparina de baixo peso molecular (HBPM) na ausência de contraindicações para o uso desses agentes. Uma meta-análise sobre profilaxia farmacológica com HNF ou HBPM em pacientes críticos demonstrou que estas promovem uma redução significativa de TVP e TEP sem aumentar as complicações hemorrágicas, e a mortalidade também foi menor com o uso de heparina, embora não tenha atingido significância estatística (Alhazzani et al., 2013). Uma meta-análise que reuniu os estudos que compararam os dois tipos de heparina apontou que a HBPM promove uma menor incidência de TVP e menor mortalidade, contudo as diferenças não foram estatisticamente significativas; no entanto, nos trabalhos que avaliaram a ocorrência de TEP, a HBPM foi significativamente mais eficaz (Alhazzani et al., 2013). Ressalta-se, no entanto, que a maioria desses estudos não foi realizada exclusivamente com pacientes em sepse. Há uma recomendação mais forte pela HBPM do que pela HNF porque, além de prevenir o TEP de forma mais eficaz, ela promove menor incidência de trombocitopenia induzida pela heparina (Junqueira et al., 2012) e acaba por levar a menores custos com o tratamento, já que, embora mais cara, possui menos efeitos colaterais (Cook et al., 2011).

Há poucos grandes estudos sobre risco de trombose em pacientes veterinários, o que acaba levando à realização de uma terapia antitrombótica inconsistente e anedótica, principalmente considerando-se que a predominância de TVP e aterosclerose é alta em humanos e baixa em pacientes veterinários, complicando ainda mais a extrapolação dos dados da literatura humana. De acordo com o consenso sobre terapia antitrombótica em pacientes veterinários (*Consensus on the Rational Use of Antithrombotics in Veterinary Critical Care – CURATIVE*), a ocorrência de trombose em cães sépticos foi associada a apenas um pequeno subgrupo de pacientes, de forma que as evidências são insuficientes para recomendar a terapia anticoagulante preventiva, porém ela deve ser realizada se a hipercoagulabilidade for demonstrada ou se houver outro fator de risco para trombose envolvido (deLaforcade et al., 2019). Apesar dos estudos que relatam a ocorrência de trombose em cães sépticos terem fatores que dificultam a associação entre trombose e sepse (ausência de grupo controle e/ou presença de comorbidades que potencialmente afetam a hemostasia) (Hardie et al., 1995; Lamb et al., 1996; LaRue & Murtaugh, 1990; Marschner et al., 2017; Palmer et al., 1998; Respass et al., 2012; Van Winkle et al., 1993), alterações hemostáticas consistentes com hipercoagulabilidade similares às encontradas em humanos foram identificadas em cães, incluindo diminuição de anticoagulantes endógenos (proteína C e antitrombina) (de Laforcade et al., 2003; Kuzi et al., 2010), aumento do fibrinogênio, aumento do inibidor da fibrinólise ativável pela trombina (Jessen et al., 2010), inibição da trombomodulina (Kim et al., 2016) e hiper-reatividade plaquetária (Dircks et al., 2012; Li & Chan, 2016). A contribuição da formação de trombose silenciosa e de trombos microvasculares para a morbidade e mortalidade associada à sepse é uma suspeita (Goggs et al., 2018), mas desconhecida (deLaforcade et al., 2019).

Desta forma, se tiver que ser realizada, o consenso CURATIVE recomenda que os anticoagulantes são mais efetivos do que os antiplaquetários na prevenção de trombose venosa em cães, porém pode-se associar ambos os fármacos em pacientes em alto risco

de desenvolver trombose venosa quando se considera que o risco de formação de trombo é maior do que o risco de sangramento com a terapia (Goggs, Bacek, Bianco, Koenigshof, & Li, 2019). Em relação aos antiplaquetários, em cães o clopidogrel é mais bem recomendado do que o ácido acetilsalicílico (Goggs et al., 2019), já que apresentou maior eficácia em um estudo experimental (Yao et al., 1994), embora ambos sejam efetivos (Mellett et al., 2011). Quanto ao uso de heparina, não há evidências suficientes para melhor recomendar a HBPM sobre a HNF, porém sugere-se que a HBPM seja preferível já que apresenta um perfil de segurança maior (Jun et al., 1995; Leadley Jr et al., 1997; Libersan et al., 1998; Mestre et al., 1985; Scott et al., 2009) e maior biodisponibilidade do que a HNF (Goggs et al., 2019). Não há evidências suficientes para fortemente recomendar o uso de inibidor do fator Xa (rivaroxabana) sobre a HNF em cães (Goggs et al., 2019), porém ele pode ser utilizado já que há evidências de que ele apresenta eficácia equivalente à da HNF (Abendschein et al., 2001; Lynch Jr et al., 1995; Rebello et al., 2001), farmacocinética confiável e a praticidade da administração via oral (Goggs et al., 2019). Já ao comparar a rivaroxabana à HBPM, não há evidências suficientes para melhor recomendar uma ou outra, sendo que o uso de ambas é considerado adequado (Goggs et al., 2019; McClanahan et al., 2001).

3.3.8 Suporte nutricional

Em relação à nutrição, a alimentação parenteral é capaz de suprir todas as calorias necessárias, o que pode ser uma vantagem em relação às técnicas de nutrição enteral nos pacientes que apresentam intolerância gastrointestinal e é pertinente aos primeiros dias de cuidados na UTI (Rhodes et al., 2017). No entanto, a nutrição parenteral é mais invasiva e tem sido associada a complicações, tal como maior risco de contrair infecções, e a nutrição enteral apresenta benefícios fisiológicos que a tornam o principal pilar da nutrição do paciente séptico (Villet et al., 2005). Ensaios clínicos em humanos criticamente doentes (população heterogênea) e que podiam ser nutridos com técnicas enterais comparando três técnicas de suporte nutricional (o uso precoce e único da nutrição parenteral, a associação entre parenteral e enteral e o uso de apenas nutrição enteral) não foram capazes de demonstrar superioridade (redução de mortalidade e do risco de infecções) com o uso da parenteral (Adams et al., 1986; Harvey et al., 2014; Meirelles & de Aguiar-Nascimento, 2011; Kalfarentzos et al., 1997; Sun et al., 2013). O maior ensaio sobre este assunto (CALORIES) observou que houve menos episódios de hipoglicemia e vômito no grupo parenteral, porém não houve diminuição da mortalidade (Harvey et al., 2014, 2016). Desta forma, os *guidelines* SSC recomendam a realização de nutrição enteral quando possível, já que com a parenteral não há redução da mortalidade, os custos são maiores e pelo que fato que a nutrição enteral promove outros benefícios (Rhodes et al., 2017). Em pacientes com intolerância à alimentação (vômito, aspiração de conteúdo gástrico ou altos volumes gástricos residuais), é recomendado o uso de fármacos pró-cinéticos, tais como metoclopramida, domperidona ou eritromicina (Rhodes et al., 2017).

A nutrição parenteral é uma técnica bem estabelecida de fornecer calorias e nutrientes a cães que não toleram alimentação pelas vias tradicionais de nutrição enteral

(Chan, 2011). Algumas complicações metabólicas (hiperglicemia, lipemia e hiperbilirrubinemia), mecânicas e sépticas têm sido associadas à nutrição parenteral (Chan et al., 2002; Queau et al., 2011), porém estas duas últimas não foram associadas a um aumento da mortalidade. A nutrição parenteral é muito discutida quando se fala em casos de intolerância gastrointestinal, porém o momento de se iniciar a terapia ainda é discutível em cães. Um estudo avaliou os efeitos da nutrição parenteral precoce, ou seja, iniciada até 24 horas após a intervenção cirúrgica, em cães com peritonite séptica, obtendo menor tempo de hospitalização do que quando os animais a receberam tardiamente (Liu et al., 2012). O estudo realizado por Patricio et al. (2018) avaliou o uso de nutrição parenteral de início precoce em cães enterectomizados e observou que os animais do grupo que recebeu uma combinação de glicose e aminoácidos (grupo GA) e do grupo que recebeu uma combinação de glicose, aminoácidos e lipídios (grupo GAL) apresentaram um aumento da concentração sérica de albumina, mantiveram o peso corporal e apresentaram melhores escores de recuperação durante a hospitalização, enquanto que os cães do grupo que recebeu apenas solução cristaloide (grupo SC) não apresentaram aumento na concentração de albumina e tiveram perda de peso corporal. Não foram observados efeitos adversos com o uso da nutrição parenteral, tais como hipercalemia, hiperglicemia e sepse. A inclusão de lipídios não resultou em benefício significativo em relação à combinação de glicose e aminoácidos apenas, o que pode ser devido ao curto período em que os cães receberam estas soluções, porém é relatado que em alguns casos ela pode ser essencial, tal como em animais com resistência insulínica (Liu et al., 2012) ou se pretende-se administrar a solução através de um vaso periférico, pois neste caso a osmolaridade precisa ser menor (Remillard & Saker, 2010). Esta também é uma consideração importante, pois além de encarecer as soluções, a inclusão de lipídios pode estar associada à hiperbilirrubinemia em pacientes sépticos (Chandler & Payne-James, 2006). Patricio et al. (2018) observaram hipertrigliceridemia nos cães do grupo GAL, porém não houve lipemia grosseira em nenhum cão.

4. Discussão

Ao se analisar o caso relatado à luz das informações levantadas na revisão de literatura, é possível realizar algumas observações sobre o caso em si e sobre as condutas tomadas durante o tratamento da paciente.

A peritonite séptica é uma condição que, em cães, está associada a alta mortalidade, a qual variou entre 20 e 80% nos trabalhos (Craft & Powell, 2012; Kenney et al., 2010; King, 1994; Lanz et al., 2001; Staatz et al., 2002; Woolfson & Dulisch, 1986; Conti-Patara et al., 2012). Na maioria das vezes está associada a perfuração, ruptura ou deiscência de sutura intestinal, contudo o presente caso foi relacionado a um corpo estranho abdominal, representando uma condição iatrogênica que levou a cadela à sepse, choque séptico e morte.

De acordo com os critérios para o reconhecimento da sepse utilizados em medicina veterinária, é possível afirmar que, no momento da abordagem hospitalar inicial, não havia certeza de que a paciente se encontrava em sepse, pois embora a existência de um foco infeccioso tenha sido facilmente identificada durante o procedimento cirúrgico, apenas um dos quatro fatores que definem a SIRS (leucocitose – 48.300 leucócitos/mm³) foram observados, havendo ausência de taquicardia (FC = 136 bpm), taquipneia (FR = 28 mpm) ou temperatura retal anormal (T°C = 39,3) em um primeiro momento. Contudo, Hauptman et al. (1997) relatam que pacientes com sepse oculta podem levar a um resultado falso negativo inicialmente, podendo a doença evoluir em variados intervalos de tempo. Além disso, dependendo dos valores de referência considerados para os parâmetros fisiológicos, a paciente poderia vir a se encaixar na definição de SIRS, já que diferentes limites de normalidade foram utilizados por alguns autores. Por exemplo, Hardie (1995) definiu os seguintes intervalos de referência: 38,0 a 40,0°C para a temperatura, < 120 bpm para a FC e < 20 mpm para a FR; Purvis & Kirby (1994) utilizaram 37,0 a 39°C, < 160 bpm e < 20 mpm; e Hauptman et al (1997) se basearam em 38,0 a 39,0°C, < 120 bpm e < 20 mpm. Considerando esses intervalos de normalidade, a paciente do presente relato estaria taquipneica e poderia estar taquicárdica e/ou hipertérmica a depender do critério utilizado, de forma que então se encaixaria na definição de SIRS e sepse. Nota-se subjetividade nesses critérios, além do fato de que os parâmetros fisiológicos podem ser influenciados por outros fatores como estresse ou dor, de forma que a avaliação clínica do paciente deve ser realizada de forma individualizada e a reavaliação dos parâmetros de um paciente sob suspeita de sepse deve ser constante.

No entanto, após o procedimento cirúrgico a paciente evoluiu em poucos dias para um quadro compatível com choque séptico, já que necessitou de fármacos vasoativos para manter a pressão arterial. Embora a cadela tenha se mantido discretamente desidratada devido ao receio de efeitos indesejáveis relacionados à fluidoterapia em uma paciente com importante hipoalbuminemia, e tendo em vista que o choque séptico é definido como sepse com hipotensão a despeito de adequada reposição volêmica, ainda consideramos que ela se encontrava em choque séptico devido à ausência de resposta ao desafio hídrico administrado e à marcante hipotensão que necessitou de doses relativamente altas de fármacos vasoativos e inotrópicos em um dado momento ($0,7 \mu\text{g/kg /min}$ de

noradrenalina e 5 µg/kg/min de dobutamina). A paciente desenvolveu a síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, já que houve comprometimento de suas funções pulmonar, neurológica, gastrointestinal, cardiovascular e possivelmente adrenal. A disfunção pulmonar foi evidenciada pela dispneia e alterações na ausculta pulmonar na noite do dia 15/02, as quais se deviam ao edema e às áreas de hemorragia pulmonar observadas na necropsia; a disfunção neurológica pôde ser detectada através da redução do nível de consciência; a disfunção gastrointestinal estava relacionada à dismotilidade intestinal (aquezia e possível íleo paralítico), náusea e vômito; a disfunção cardiovascular foi evidenciada pela hipotensão e requerimento de fármacos vasoativos; e a provável disfunção adrenal pôde ser evidenciada pela melhora substancial da hipotensão com o uso da hidrocortisona.

A hipoalbuminemia (1,8 a 0,82 g/dL) era um dos indícios de que as chances de sobrevivência da paciente eram menores, conforme descrito na literatura. O cálcio ionizado, por outro lado, o qual também é tido como marcador prognóstico, apresentava-se em níveis normais para a espécie (1,335 a 1,427 mmol/L). A aplicação da escala APPLE em ambas as suas versões (completa e reduzida) para estratificar a gravidade do caso no momento da admissão não foi possível devido ao fato de que o lactato plasmático não foi mensurado. Contudo, no dia 15/02 foi possível obter todas as informações necessárias, de forma que, com base nos registros do caso para o momento em que o lactato foi mensurado, o escore atribuído seria de 23/80 na versão completa da escala (APPLE_{full}) e 29/50 na versão rápida (APPLE_{fast}). Os valores de corte mais sensíveis para predição de mortalidade são > 30/80 para a APPLE_{full} e > 22/50 para a APPLE_{fast}, enquanto que os mais específicos são > 40/80 e > 25/50 (Hayes et al., 2010). Portanto, é possível perceber que a versão completa da escala não foi capaz de predizer naquele momento o óbito da paciente, enquanto a sua versão rápida foi, o que corrobora com os achados de Giunti et al. (2015), que apontou a maior acurácia desta. A escala de coma de Glasgow também poderia ter sido utilizada para definir com maior precisão o estado mental do animal do que apenas referir prostração ou estado semicomatoso, e a sua constante reavaliação sido um parâmetro importante para acompanhar a evolução que ocorreu com o passar do tempo, contudo o exame neurológico não foi realizado.

À admissão hospitalar, diante da desidratação observada (aproximadamente 7%) e do quadro que sugeria possível sepse, a antibioticoterapia e a ressuscitação volêmica deveriam ter sido instituídas o mais rápido possível visando aumentar as chances de sobrevivência da paciente, conforme recomendado pela literatura. O início dessas terapias apenas se deu durante os procedimentos anestésico e cirúrgico, representando um atraso considerável, dado que a cadela foi admitida no hospital pela manhã e só entrou em cirurgia no meio da tarde do dia 13/02/2019. Tal atraso pode ter tido um impacto negativo sobre o desfecho do caso. Além disso, a mensuração do lactato só foi realizada uma vez (dia 15/02 pela manhã), quando poderia ter sido utilizado como guia terapêutico ao se mensurá-lo a cada 1 a 2 horas para guiar a ressuscitação (Gillespie et al., 2017) e predizer o prognóstico, já que a sua monitoração de forma seriada traria mais informações do que se basear em um único valor (Cortellini et al., 2015; Nel et al., 2004; Stevenson et al., 2007).

Como anteriormente mencionado, a hipoalbuminemia observada gerou receio de realizar uma reposição volêmica agressiva da forma que seria indicado. A albumina possui muitas funções importantes no organismo, tais como conferir pressão oncótica ao sangue, manutenção do volume intravascular, manutenção da integridade endotelial, controle da permeabilidade vascular, carrear fármacos e substâncias endógenas, propriedades antioxidantes, funções metabólicas e ácido-básicas, diminuição da agregação plaquetária, aumento da anti-trombina (Hughes, 2000; Mazzaferro et al., 2002; Nicholson et al., 2000) e proteção contra a isquemia e a lesão de reperfusão (Watts & Maiorano, 1999). A hipoalbuminemia pode ser causada por um aumento das perdas, má nutrição, disfunção hepática, aumento da permeabilidade capilar e por desvio das vias de síntese de albumina para a produção de proteínas de fase aguda (Brady et al., 2000; Hardie et al., 1986). No caso relatado, supõe-se que todas estas causas estivessem envolvidas, exceto pela disfunção hepática. A sepse, sobretudo na cavidade peritoneal, é um fator altamente associado à hipoalbuminemia e à diminuição da pressão coloidosmótica sanguínea (Skillman, 1976). Essa condição pode levar a complicações como edema periférico, má cicatrização de feridas, edema pulmonar, coagulopatia e falência múltipla de órgãos (King, 1994; Mazzaferro et al., 2002), prolongando a permanência hospitalar, aumentando a ocorrência de complicações, a morbidade e a mortalidade (Bentley et al., 2007; Klonoff-Cohen et al., 1992; Mazzaferro et al., 2002; Ralphs et al., 2003; Randle et al., 1984). King (1994) observou que a hipoalbuminemia contribuiu com o desenvolvimento de injúria pulmonar aguda, edema pulmonar e efusões pleurais. A administração de fluidos cristaloides pode exacerbar a ocorrência destes efeitos por extravasamento de fluidos do leito vascular para os tecidos, dada a importância da albumina para a manutenção da pressão coloidosmótica do sangue (Brady et al., 2000). Além disso, um estudo verificou que a hipoalbuminemia experimentalmente induzida em cães levou a edema gástrico e intestinal, esvaziamento gástrico prolongado e íleo paralítico (Beams et al., 1944), o que pode ter contribuído com a disfunção gastrointestinal e intolerância à alimentação observada na paciente do presente estudo.

Drenagens peritoneais podem agravar a hipoalbuminemia, conforme descrito em humanos e em cães (Greenfield & Walshaw, 1987; King, 1994; Steinberg, 1979; Woolfson & Dulisch, 1986), de forma que só devem ser realizadas nos casos em que a contaminação é considerada severa ou se a fonte da contaminação não puder ser identificada e controlada no momento da cirurgia (Horowitz et al., 2015). Por esse motivo, na peritonite séptica a mortalidade é menor quando se utiliza a abordagem cirúrgica fechada (sem a colocação de drenos), somado ao fato de que drenos de sucção podem contribuir com o desenvolvimento de infecções nosocomiais (Mueller et al., 2001). O manejo realizado no presente caso foi fechado e nenhuma drenagem foi realizada principalmente devido ao fato que inicialmente não havia quantidades significativas de efusão peritoneal, tendo esta se agravado ao longo do tempo.

Conforme levantado na revisão de literatura, em humanos há albumina disponível para administração parenteral, sendo seu uso bem indicado na sepse em caso de hipoalbuminemia ou se grandes quantidades de fluidos cristaloides são necessárias. Em medicina veterinária, já existe albumina canina nos EUA. Um estudo que a utilizou

verificou que esta foi capaz de promover aumento dos níveis séricos de albumina e da pressão coloidosmótica sanguínea em cães em pós-operatório de peritonite séptica, com seus efeitos persistindo por um dia (Craft & Powell, 2012). Contudo, o acesso a ela é limitado e seu custo é muito alto, tornando-a uma opção inviável. Estudos sobre o uso de albumina humana em cães foram realizados (Horowitz et al., 2015; Mathews & Barry, 2005; Trow et al., 2008) e verificaram que esta é capaz de aumentar os níveis séricos de albumina e a pressão arterial, embora não tenham observado uma relação positiva direta com maior sobrevivência e menor duração de hospitalização. Além disso, o seu uso está relacionado a reações de hipersensibilidade do tipo I (aguda) e III (tardia), como verificado em cães saudáveis (Cohn et al., 2007; Francis et al., 2007), sendo que há relatos de reações que ocorreram dentro de até 16 dias após a administração da albumina humana (Powell et al., 2013). Acredita-se que a disfunção imunológica presente em cães criticamente doentes ofereça um efeito protetivo contra reações através da redução da produção de anticorpos (Azoulay & Delclaux, 2004; Modiano, 2000; Schmitz et al., 2007; Trow et al., 2008), porém reações já foram relatadas também em animais nesta condição; um estudo em cães que receberam albumina humana reportou que 100% deles desenvolveram anticorpos anti-albumina humana em 10 dias após a exposição (Martin et al., 2008). Portanto, o uso da albumina humana deve ser muito bem ponderado em função dos potenciais riscos e benefícios. A transfusão de plasma fresco congelado também é uma opção para aumentar a albumina plasmática em cães, porém é uma estratégia pouco eficiente, já que grandes quantidades de plasma são necessárias para promover um pequeno aumento da albumina, correndo o risco de causar sobrecarga circulatória (Mathews, 2006). Em cães, reações adversas relacionadas à transfusão de plasma são raras (< 1%) e normalmente brandas, tais como hipertermia, prurido ou comportamento ansioso (Snow et al., 2010).

Devido a todos os riscos e limitações das opções descritas acima para contornar a hipoalbuminemia e seus efeitos, optou-se por não utilizar nenhum desses métodos no presente caso. O emprego das técnicas de suporte nutricional também teria sido de grande valia para otimizar os níveis séricos de albumina, já que a má-nutrição crônica, evidenciada pelo baixo escore de condição corporal (ECC = 3/9) e pela acentuada rarefação pilosa, provavelmente contribuiu com o desenvolvimento da hipoalbuminemia. A paciente apresentava intolerância à alimentação, mantendo-se nitidamente nauseada e apresentando dismotilidade gastrointestinal, de forma que a indicação seria a realização de nutrição parenteral. Contudo, a restrição financeira da proprietária do animal infelizmente impossibilitou a realização desta. A hipoalbuminemia observada possivelmente estava diretamente relacionada a diversos eventos observados ao longo do caso relatado: contribuição com a intolerância à alimentação, conforme previamente discutido; ausência de resposta aos desafios hídricos (durante a anestesia e na UTI) a despeito da desidratação clinicamente perceptível, já que com a pressão coloidosmótica sanguínea reduzida os fluidos administrados têm menor permanência no leito vascular; contribuição com a hipotensão observada quando a paciente entrou em choque séptico – frente a qual em um dado momento foi administrada a solução hipertônica, que resultou em adequada expansão vascular, embora seu efeito dure apenas 1 a 3 horas no máximo

(Chohan & Davidow, 2017); contribuição com a acidose metabólica; presença de ascite, efusão pleural e edema pulmonar, evidenciados sobretudo na necropsia. Tendo em vista a complexidade e todas as consequências negativas das alterações causadas pela hipoalbuminemia, pode-se considerar que a transfusão de plasma poderia ter tido alguma contribuição positiva em relação ao quadro da paciente, a despeito da sua baixa eficiência.

Foi publicado um relato de caso de peritonite séptica por deiscência de sutura intestinal em um cão com hipoalbuminemia (1,7 g/dL) em que se utilizou o plasma pobre em infusão contínua para manter adequada volemia circulante e diminuir o edema intersticial (Ropski et al., 2017). No pós-operatório imediato administrou-se albumina humana, depois foi mantida a fluidoterapia preferencialmente com coloide sintético (amido hidroxietil – HES) e foi instituída a alimentação enteral via sonda nasogástrica; contudo, após três dias com persistência da baixa pressão coloidosmótica sanguínea e da hipoalbuminemia, foi administrado plasma fresco congelado (10 mL/kg) ao longo de 12 horas, seguido por uma infusão contínua de plasma pobre (1,1 - 2,2 mL/kg/h) até o dia 9 (quando iniciou-se o desmame, que durou até o dia 14, um dia antes da alta hospitalar), além da fluidoterapia com cristalóide isotônico. Os valores de albumina sérica atingiram até 2,7 g/dL sob a infusão contínua com plasma pobre e se mantiveram normais após a recuperação e a alta do animal. A escolha pelo plasma pobre se deu inicialmente pela melhor relação custo-benefício em relação ao plasma fresco congelado, sendo a sua dose de albumina desconhecida; no entanto, pelos cálculos realizados pelos autores, foram fornecidas 0,74 g/kg/dia de albumina, valor semelhante ao que é relatado por estudos em humanos (Caironi et al., 2014; Finfer et al., 2011). Desta forma, foi proposto que o uso do plasma pobre é uma alternativa viável para a correção da hipoalbuminemia. Não foram observados efeitos colaterais associados à infusão prolongada de plasma pobre nesse estudo (Ropski et al., 2017). Esse relato corrobora com a ideia de que a transfusão de plasma teria sido uma opção viável no presente caso estudado, porém nota-se que o resultado positivo provavelmente só foi observado com a instituição da infusão contínua de plasma pobre, sendo improvável que uma única administração de plasma fresco congelado aumentasse e mantivesse a albumina em níveis normais.

Na abordagem inicial a paciente já apresentava uma tendência à hipoglicemia (68 mg/dL), a qual se agravou rapidamente (57 mg/dL no transcirúrgico, chegando a 39 mg/dL no pós-operatório) e desde então manteve o animal dependente da infusão de fluidos glicosados para a manutenção da glicemia adequada. Anormalidades (aumentos e diminuições) na glicemia foram associadas a maior mortalidade em cães em sepse pós-operatória (Hardie et al., 1986). Em cães, as alterações glicêmicas associadas à sepse incluem hiperglicemia transiente seguida de hipoglicemia (Archer, 1976; Griffiths et al., 1973), diferente do ser humano, no qual a hipoglicemia é considerada rara na sepse (Miller et al., 1980). Acredita-se que múltiplos fatores estejam associados ao desenvolvimento da hipoglicemia, incluindo utilização periférica da glicose, gliconeogênese prejudicada e estoques de glicogênio esgotados (Miller et al., 1980). Ao longo do período de internação, o adequado controle da glicemia da paciente do presente estudo foi de difícil controle, e a hipoglicemia pode ter contribuído com as alterações de estado mental observadas e com o desfecho desfavorável do caso.

A disfunção gastrointestinal (GI) foi um importante fator complicador do manejo nutricional e do estado geral da paciente, tendo consequências negativas sobre a evolução desta. Essa condição é uma consequência da doença crítica que pode ter impactos negativos sobre o desfecho em termos de morbidade, mortalidade, duração de hospitalização e custos do tratamento (Hill, 2019), e a impossibilidade de realizar a nutrição enteral está associada a um retorno tardio da motilidade GI, hospitalização prolongada e aumento da permeabilidade intestinal (Liu et al., 2012). Durante a SIRS/seps, foi observado que o trato gastrointestinal é o órgão de choque na espécie canina, já que está associada à ocorrência de um *shunt* do fluxo sanguíneo do mesentério, resultando em diminuição da integridade gastrointestinal e manifestações clínicas como ulceração, melena e íleo paralítico (Brady & Otto, 2001), além de permitir translocação bacteriana (Van Leeuwen et al., 1994). Em medicina veterinária, a prevalência da disfunção GI é desconhecida embora os pacientes críticos apresentem sintomas desta.

A paciente manteve-se em aquezia durante toda a permanência hospitalar, o que levou a crer que estivesse em um quadro de baixa motilidade intestinal ou até mesmo íleo paralítico. A etiologia da dismotilidade intestinal é multifatorial e pode incluir o uso de fármacos opioides, suporte vasopressor, uso de anti-inflamatórios não-esteroidais, ressuscitação volêmica excessiva e manipulação cirúrgica das alças intestinais; além disso, doenças críticas podem alterar a concentração de diversos hormônios que inibem a motilidade GI, como a colecistocinina e o peptídeo YY (Hill et al., 2013). Modelos caninos experimentais de seps demonstraram prolongamento do trânsito GI após injeção de endotoxina (Cullen et al., 1995). A anestesia geral reduz as contrações do intestino delgado em cães, e o tempo de esvaziamento gástrico pode ficar prolongado por até 2 dias após cirurgia abdominal eletiva (Boscan et al., 2014). Até mesmo a hospitalização por si só tem efeitos sobre o tempo de esvaziamento gástrico, já que cães saudáveis hospitalizados apresentaram tempos 4 vezes maiores do que cães saudáveis controle submetidos a apenas uma radiografia abdominal por dia (Warrit et al., 2017). É possível observar que diversos desses fatores estavam presentes no caso relatado. Em cães, a motilidade gástrica tem sido avaliada por meio do cálculo de esvaziamento gástrico com auxílio da ultrassonografia (Tsukamoto et al., 2012), e a mensuração das taxas de contrações GI em cães em jejum versus cães alimentados através da ultrassonografia também foi descrita (Sanderson et al., 2017); no entanto, ainda não foi estabelecido se essas contrações necessariamente se correlacionam com os tempos de trânsito GI (Hill, 2019). A suposição que a paciente do presente caso apresentava dismotilidade foi realizada em observações clínicas apenas, de forma que a avaliação ultrassonográfica poderia ter oferecido maior precisão do quadro e talvez guiado melhor o tratamento.

Em 2012, a Sociedade Europeia de Medicina Intensiva (*European Society of Intensive Care Medicine* – ESICM) propôs uma classificação de injúria gastrointestinal aguda em humanos: o nível I consiste de um prejuízo brando, parcial e auto-limitante da função gastrointestinal, frequentemente pós-operatório, cujos sintomas podem ser náusea, vômito e redução da motilidade intestinal; o nível II representa um trato gastrointestinal (TGI) incapaz de atender aos requerimentos corpóreos de nutrientes e fluidos, porém sem sinais sistêmicos, sendo que os sintomas podem ser refluxo, íleo paralítico, hipertensão

intra-abdominal branda e hematótese ou melena; o nível III corresponde à perda persistente da função do TGI a despeito das intervenções realizadas e com possível piora dos sinais sistêmicos (sem melhora do estado geral e piora da disfunção de múltiplos órgãos), cujos sintomas podem ser persistente intolerância à alimentação, íleo paraltico e moderada hipertensão intra-abdominal; e o nível IV consiste de falência GI que ameaça a vida, piora da falência de múltiplos órgãos e choque, havendo isquemia ou necrose intestinal, hemorragia GI com choque (Blaser et al., 2012). Além disso, a injúria GI aguda também é classificada em primária ou secundária, sendo que a primária ocorre quando a doença de base tem efeito direto sobre o TGI, o que inclui as cirurgias abdominais, e a secundária ocorre em casos de doença crítica não relacionada ao TGI (Blaser et al., 2012). A mortalidade aumenta conforme a classificação (nível I: 95% de sobrevivência; nível IV: 10%) e é quase duas vezes maior nos casos de injúria GI secundária (Chen et al., 2015; Zhang et al., 2014). Já que o TGI é considerado o órgão de choque tanto em cães (Brady & Otto, 2001) como em humanos (Nelson et al., 1988), espera-se que a injúria GI aguda seja similar nas duas espécies.

De acordo com a classificação proposta por Blaser et al. (2012), pode-se dizer que a paciente do presente caso provavelmente se encaixaria no nível III, dado que ela se apresentou refratária ao tratamento instituído e demonstrou piora do estado geral e da disfunção de múltiplos órgãos, embora a evolução do caso não tenha tido dias suficientes para avaliar se a disfunção GI seria de fato persistente, já que fatores relacionados à anestesia e à cirurgia poderiam desaparecer em alguns dias e contribuir para uma possível melhora. Além disso, de acordo com a mensuração da pressão intra-abdominal (PIA) que foi realizada, esta se encontrava dentro de valores encontrados em cães normais pelos estudos realizados nesta espécie (Conzemius et al., 1995; Fetner & Prittie, 2012), porém desconfia-se que a avaliação realizada tivesse alguns vieses, por exemplo o pequeno calibre da sonda uretral utilizada, de forma que não foi possível confirmar que havia hipertensão intra-abdominal e sua magnitude, embora pela avaliação clínica o abdômen aparentasse distendido e à necropsia foi observada grande quantidade de efusão abdominal, o que também contribuiria para a ocorrência de hipertensão intra-abdominal.

Fetner & Prittie (2012) verificaram que a monitoração transvesical da PIA é factível e indicada na UTI veterinária, já que cães com fatores de risco (baseados naqueles de humanos) apresentaram valores mais altos de PIA do que aqueles sem esses fatores, e as mensurações revelaram baixa variabilidade entre observadores. No grupo de cães com fatores de risco, a PIA variou entre 3,6 e 15,3 mmHg (média de $9,4 \pm 3,4$ mmHg), enquanto no grupo sem fatores de risco a PIA variou entre 3,3 e 5,6 mmHg (média de $4,1 \pm 0,9$ mmHg). A PIA obtida da paciente do presente estudo se manteve entre 2 e 4 cmH₂O, o que corresponde a 1,47 a 2,94 mmHg. Contudo, a técnica utilizada foi diferente daquela adotada por Fetner & Prittie (2012) – utilizou-se um sistema composto por uma torneira de três vias e um extensor conectados à sonda uretral, enquanto os autores do referido estudo utilizaram um kit comercialmente disponível que realiza interface com o monitor da UTI e é equipado com propriedades de mensuração de pressão. O protocolo ideal padronizado para a mensuração da PIA em animais ainda precisa ser determinado e validado, de forma que a mensuração realizada no presente caso pode ter tido algumas

falhas. Nas literaturas humana e veterinária, diferentes técnicas de mensuração da PIA foram reportadas, sendo que há significativa variabilidade entre os métodos (Brosnahan et al., 2009; De Waele et al., 2008; De Waele et al., 2006; Fusco et al., 2001; Gudmundsson et al., 2002; Kimball et al., 2007; Malbrain, 2006; Munsterman & Hanson, 2009; Rader & Johnson, 2010). Além disso, independentemente da técnica utilizada, o posicionamento do paciente, o tônus abdominal (estado de relaxamento), volumes instilados na bexiga e o ponto de referência para zerar o sistema são fatores que afetam a PIA (Cheatham et al., 2007; De Waele et al., 2006; Gudmundsson et al., 2002; Malbrain, 2006; Malbrain et al., 2006; Rader & Johnson, 2010).

Um algoritmo para o tratamento da injúria GI aguda também foi desenvolvido pela ESICM: nível I – adequada fluidoterapia, nutrição enteral precoce, evitar fármacos que afetam a motilidade GI; nível II – terapia pró-cinética, manutenção da nutrição enteral (com pequenas quantidades em maior frequência se necessário) e instituição de nutrição pós-pilórica se houver gastroparesia; nível III – suspensão de fármacos que afetam a motilidade GI, uso de pequenas quantidades de alimentação enteral, nutrição pós-pilórica se necessário e evitar nutrição parenteral nos primeiros 7 dias devido ao risco de infecção hospitalar; nível IV – laparotomia ou outra intervenção emergencial, nenhum tratamento conservativo é efetivo (Blaser et al., 2012). O mesmo grupo da ESICM também desenvolveu um conjunto adicional de estratégias de manejo baseadas nos sinais clínicos: vômito – reduzir a dose dos opioides, antieméticos (ondansetrona), dexametasona; elevado volume gástrico residual – metoclopramida, domperidona e/ou eritromicina, descontinuar nutrição gástrica se o volume exceder 500 mL; diarreia – manter a normovolemia e o equilíbrio eletrolítico, suspender agentes desencadeantes, adicionar fibra à dieta, redução da frequência de alimentação; sangramento GI – manutenção da estabilidade hemodinâmica, realizar endoscopia GI alta/baixa se severo; íleo paralítico, dilatação intestinal e sons intestinais anormais – suspensão dos opioides, administração de pró-cinéticos, neostigmina e descompressão colonoscópica se necessário (Blaser et al., 2012). Essas recomendações não necessariamente devem ser diretamente aplicadas aos pacientes veterinários, porém o manejo de pacientes nível I e II com adequada fluidoterapia e instituição precoce da nutrição enteral é lógico (Hill, 2019). Além disso, como já levantado na revisão de literatura, quando a nutrição parenteral é indicada, seu início precoce apresenta vantagens em cães (Liu et al., 2012; Patricio et al., 2018).

Antiácidos são utilizados na prevenção de complicações relacionadas ao estresse da mucosa (*stress related mucosal disease* – SRMD), a qual é uma das manifestações da disfunção da barreira intestinal, condição cuja prevalência relatada é de até 100% em humanos criticamente doentes (Lucas et al., 1971; Peura & Johnson, 1985). Em cães, os inibidores da bomba de prótons promovem a mais eficaz supressão da secreção de ácidos (Parkinson et al., 2015; Tolbert et al., 2011). Contudo, o uso indiscriminado de antiácidos em pacientes veterinários sem sinais de hemorragia GI ainda não pode ser recomendado, pois a importância da SRMD em pacientes veterinários é desconhecida e devido ao risco de efeitos secundários ao seu uso, como alterações do metabolismo de fármacos e desenvolvimento de diarreia adquirida no ambiente hospitalar, embora estes eventos sejam descritos em humanos e ainda não são reconhecidas na veterinária (Hill, 2019). O

sucralfato, por outro lado, protegeu contra e acelerou a recuperação causada por injúria gástrica ácida em um modelo canino *ex vivo* que replicou a SRMD (Hill et al., 2018) e é considerado um tratamento benigno e que pode considerado em pacientes críticos que toleram medicações orais (Hill, 2019).

Embora os pró-cinéticos sejam largamente utilizados no tratamento de íleo paralítico em humanos (Mythen, 2005), há poucas evidências de qualidade de que metoclopramida, cisaprida, ranitidina e eritromicina tenham efeito significativo em cães clinicamente afetados (Hill, 2019). Em cães saudáveis, sabe-se que mirtazapina, eritromicina, metoclopramida e ranitidina de fato aceleram a motilidade GI (Burger et al., 2006; Fioramonti et al., 1984; Whitehead et al., 2016; Yin et al., 2014). Cães com peritonite séptica que receberam infusão contínua de lidocaína durante o procedimento cirúrgico apresentaram maior sobrevivência em 48 horas, embora o efeito da lidocaína sobre a motilidade intestinal não tenha sido especificamente investigado (Bellini & Seymour, 2016). No presente caso, foi utilizada a ranitidina com o objetivo de tratar a dismotilidade GI e proteção gástrica, já que esta apresenta também efeito bloqueador da secreção de ácido clorídrico (Spinosa, 2011b). O sucralfato também foi utilizado com esse propósito. A suspensão da escopolamina se deu pelo fato de que este fármaco, por sua natureza anticolinérgica, diminui a motilidade intestinal (Vital & Acco, 2011). A paciente se manteve com dor abdominal, de forma que a suspensão dos opioides não foi possível; além disso, relata-se que cães e gatos tendem a tolerar bem os efeitos a curto prazo dos opioides sobre o TGI, sendo a constipação observada com maior frequência nos tratamentos crônicos (KuKanich & Wiese, 2017). A metadona foi selecionada por estar associada a menor incidência de náusea e êmese do que a morfina (Monteiro et al., 2009). O uso de antieméticos (maropitant e ondansetrona) também foi instituído.

A hidrocortisona foi utilizada quando a paciente do presente caso entrou em choque séptico aparentemente com bons resultados, já que foi possível reduzir consideravelmente a dose de noradrenalina (de 0,7 para 0,07 µg/kg/min) e suspender a dobutamina após seu uso e da solução hipertônica – dado que o efeito da solução hipertônica dura apenas 1 a 3 horas no máximo (Chohan & Davidow, 2017), como a estabilidade da pressão arterial foi mantida durante o dia todo pode-se atribuir o efeito em grande parte ao uso da hidrocortisona. A disfunção adrenal se manifesta através de instabilidade hemodinâmica pois o cortisol tem importantes efeitos sobre a produção de catecolaminas e função dos receptores adrenérgicos (Annane et al., 1998). Supõe-se, então, que havia insuficiência adrenal relativa envolvida neste caso, embora a dosagem sérica de cortisol pré- e pós-ACTH não tenha sido realizada para comprovar ou refutar essa hipótese. Como foi levantado na revisão de literatura, em humanos o seu uso na sepse só é recomendado no choque séptico refratário à reposição volêmica e à terapia vasopressora, sendo capaz de reverter o choque em alguns casos. Em medicina veterinária não há dados sobre os benefícios e malefícios do uso de corticosteroides na sepse e no choque séptico, de forma que as recomendações utilizadas em humanos são extrapoladas para as espécies animais, porém há evidência de que a insuficiência adrenal relativa ocorra em alguns cães em sepse (Burkitt et al., 2007), de forma que pode-se supor que os corticosteroides seriam benéficos nesta condição.

Não foi realizada terapia profilática para trombose no presente caso, no entanto também não foram realizados exames laboratoriais avaliando a coagulação, os quais teriam sido importantes para identificar possíveis distúrbios que poderiam requerer terapia antitrombótica. As provas convencionais de avaliação da coagulação oferecem informações limitadas sobre o processo de coagulação sobretudo em estados de hipercoagulabilidade (Donahue & Otto, 2005). Foi verificado através de estudos retrospectivos sobre trombose de veia cava (Palmer et al., 1998) e um estudo prospectivo sobre hipercoagulabilidade associada à parvovirose (Otto et al., 2000) que o encurtamento do tempo de pró-trombina (TP) e do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) não são preditores consistentes nem confiáveis de hipercoagulabilidade (Green & Thomas, 1995; Otto et al., 2000; Palmer et al., 1998). Outros testes utilizados para identificação de hipercoagulabilidade são os produtos de degradação da fibrina (PDFs) e o D-dímero, os quais detectam o aumento da fibrinólise e não o aumento da formação de coágulos (Donahue & Otto, 2005). Os PDFs podem também se encontrar elevados em casos de aumento da produção de fibrina, como inflamação, malignidade ou trauma, e se a metabolização pelo fígado estiver diminuída (Hirsh, 1977). O D-dímero, por outro lado, é um PDF que só está presente após a reticulação (*cross-linking*) e subsequente lise do coágulo de fibrina (Kutinsky et al., 1999), de forma que a elevação do D-dímero implica em trombose ativa (Baker Jr, 1998). Esse teste mostrou-se útil no diagnóstico da CID em cães (Stokol et al., 2000), embora recomenda-se que ele seja interpretado em conjunto com outros exames e com uma avaliação completa do paciente, já que o D-dímero não é específico para a CID e, em humanos, ele pode também se encontrar aumentado em outras condições (TVP, neoplasia e fibrinólise extravascular associada à cicatrização de feridas no pós-operatório) (Carr et al., 1989; Lip & Lowe, 1995; Wilde et al., 1989). Em humanos, níveis normais do D-dímero excluem a possibilidade de trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP) sem a necessidade de outros exames diagnósticos em pacientes considerados de baixo risco para o desenvolvimento dessas afecções (Wilbur & Shian, 2012), contudo verificou-se que a especificidade desse teste é baixa, o que acaba por limitar sua utilidade (Bounameaux et al., 1991); além disso, auto-aglutinação de eritrócitos, hipoalbuminemia e níveis elevados de corticosteroides circulantes (exógenos ou endógenos) são outros fatores que podem levar a um aumento do D-dímero em humanos (Carter et al., 1999), de forma que seu uso é limitado em condições como a nefropatia com perda de proteínas, anemia hemolítica imunomediada e hiperadrenocorticism (Donahue & Otto, 2005).

A tromboelastografia (TEG), por outro lado, não é um teste que avalia apenas uma porção isolada do sistema de coagulação, fornecendo informações sobre todas as fases do processo (início, formação do coágulo e fibrinólise) e sobre a qualidade do coágulo formado (Mallett & Cox, 1992). Em humanos, a avaliação da hipercoagulabilidade é uma das mais importantes aplicações do TEG, sendo que esse teste é capaz de identificar a CID em sua fase inicial de hipercoagulabilidade e, assim, permitir a sua identificação precoce e o tratamento (Donahue & Otto, 2005). Valores de referência para o uso da TEG foram estabelecidos em cães (Bauer et al., 2009; Vilar et al., 2008; Wiinberg et al., 2005), no entanto, em comparação com o grande número de estudos experimentais disponíveis,

dados sobre o uso clínico do TEG em animais ainda é limitado (Wiinberg & Kristensen, 2010). Otto et al. (2000) utilizaram a TEG para identificar a hipercoagulabilidade em cães com gastroenterite hemorrágica causada pelo parvovírus, sendo que todos os cães do estudo ($n = 9$) a apresentavam segundo a TEG e 4/9 tinham evidências clínicas de trombose venosa ou flebite associada a cateteres, indicando uma possível correlação entre a hipercoagulabilidade detectada pela TEG e a ocorrência de trombose. Outro estudo que avaliou a aplicação da TEG no diagnóstico da CID verificou que esse teste pode ser utilizado para distinguir os diferentes estágios desta: dos 50 cães do estudo, 33 apresentavam disfunção hemostática, e dentre estes 33 cães, 22 estavam na fase de hipercoagulabilidade e 11 já apresentavam hipocoagulabilidade (Wiinberg et al., 2008). A mortalidade entre os cães que hipercoagulavam foi de 32%, enquanto 64% dos que hipocoagulavam vieram a óbito, indicando que a TEG tem também valor como marcador prognóstico. Mais estudos são necessários para determinar se a TEG isolada ou combinada a outros marcadores de coagulação, bioquímicos ou fisiológicos são capazes de identificar quais pacientes em hipercoagulação desenvolverão trombose (Donahue & Otto, 2005). A monitoração da terapia antitrombótica também é um desafio na medicina veterinária, de forma que um estudo em cães já reportou o uso da TEG para este fim com sucesso, enquanto os testes TP e TTPA não refletiram adequadamente o grau de hipocoagulabilidade promovido pela heparina (Mockros et al., 1979). No entanto, o acesso à TEG infelizmente ainda é muito restrito até mesmo em hospitais humanos, sobretudo devido ao seu elevado custo.

A paciente do presente estudo não apresentou nenhuma evidência de que tenha desenvolvido trombose, porém a coagulação é uma preocupação pertinente aos pacientes sépticos. Como já levantado previamente na revisão literatura, ainda não se sabe se a terapia antitrombótica teria algum benefício pensando na formação de trombos microvasculares e desenvolvimento de disfunção de múltiplos órgãos, de forma que a recomendação atual ainda é de apenas realizar a terapia antitrombótica se a hipercoagulabilidade for demonstrada ou se houver mais de um fator de risco para o desenvolvimento de trombose envolvido. Além disso, a dificuldade de acesso no presente contexto aos testes mais recomendados para avaliar a hipercoagulabilidade (D-dímero e TEG) permitiria apenas a realização dos testes convencionais (TP, TTPA, fibrinogênio, plaquetas), os quais são menos confiáveis para esta avaliação.

Uma hipótese para o fator precipitante da parada cardiorrespiratória que levou a paciente do caso relatado a óbito foi o desenvolvimento da síndrome de compartimentalização, a qual é definida como a disfunção de órgãos e tecidos dentro de um compartimento (abdominal, no caso) secundária ao aumento da pressão dentro deste (Balogh & Butcher, 2010). Em humanos, a definição mais recente de SCA estabelecida pela Sociedade Mundial de Síndrome de Compartimentalização Abdominal (*World Society on Abdominal Compartment Syndrome* – WSACS) determinou que a SCA se caracteriza por sustentada hipertensão intra-abdominal (HIA) ($PIA > 20$ mmHg), com ou sem uma pressão de perfusão abdominal (a qual consiste da diferença entre PAM e PIA) < 60 mmHg, associada com nova disfunção ou falência de órgãos (Malbrain et al., 2006). Como anteriormente discutido, no caso relatado havia uma forte suspeita de que havia

HIA devido à detecção de distensão abdominal, embora a mensuração da PIA não a tenha confirmado. Um estudo em cães verificou que cães com PIA elevada comumente apresentam um abdômen visivelmente distendido (Conzemius et al., 1995).

Foi verificado que cães com diversas doenças críticas, incluindo peritonite séptica, apresentam hipertensão intra-abdominal (HIA) (Fetner & Prittie, 2012), a qual pode ser causada por reduzida complacência da parede abdominal (casos de trauma, obesidade, ventilação mecânica), aumento do conteúdo intraluminal (gastroparesia, íleo paralítico, dilatação-vólvulo-gástrico) e/ou aumento do conteúdo abdominal (hemo- ou pneumoperitônio, ascite, peritonite, sepse) (Cheatham & Safcsak, 2010). Qualquer condição que resulta em extravasamento capilar e edema tecidual predispõe ao desenvolvimento de HIA e SCA, como sepse, SIRS, SARA e pancreatite (Malbrain et al., 2006). Os fatores de risco para o desenvolvimento da HIA em humanos são: trauma cranioencefálico, injúria por queimadura, cirurgias abdominais, íleo paralítico, ressuscitação volêmica com altos volumes de fluido, aumento do conteúdo abdominal, sepse e pancreatite (Cheatham et al., 2007; Malbrain et al., 2006). É possível perceber que a paciente do presente caso apresentava diversos desses fatores envolvidos, sendo de fato uma grande candidata ao desenvolvimento da síndrome de compartimentalização abdominal (SCA).

O desenvolvimento de HIA e SCA contribui significativamente com maior morbidade e mortalidade em humanos criticamente doentes (Balogh et al., 2003; Cheatham & Safcsak, 2010; Mentula et al., 2010; Reed et al., 2006; Vidal et al., 2008). A HIA tem diversas consequências sistêmicas tais como instabilidade hemodinâmica, hipoperfusão de órgãos viscerais, redução da complacência pulmonar e torácica e aumento da pressão intracraniana (Drellich, 2000, 2008). A hipertensão em um compartimento corporal limita o seu suprimento sanguíneo, resultando em redução ou interrupção da perfusão dos tecidos e consequentemente à disfunção de órgãos e à morte em alguns casos (Vegar-Brozovic & Stoic-Brezak, 2006). Em humanos, a HIA leva a um aumento secundário da pressão intra-torácica, o que diminui a complacência ventricular esquerda e o enchimento ventricular, além de promover um aumento terciário da pressão intracraniana devido à obstrução do fluxo venoso cerebral (Vegar-Brozovic et al., 2008). Humanos com SCA têm chances maiores de desenvolver insuficiência renal (Vidal et al., 2008) e podem desenvolver edema da parede intestinal devido ao prejudicado fluxo sanguíneo mesentérico, o que pode piorar ainda mais a disfunção GI e a HIA em um ciclo vicioso (Moore-Olufemi et al., 2005). É possível observar que, além de ter desempenhado um importante papel na manutenção e piora do quadro da paciente, a SCA pode também ter precipitado o colapso cardiorrespiratório que a levou a óbito.

O tratamento da SCA consiste primariamente em manobras de descompressão, as quais podem envolver laparotomia descompressiva e potencialmente o manejo pós-operatório com abdômen aberto (colocação de drenos) (Diaz et al., 2010), além do tratamento das causas de base. Após a descompressão, observa-se aumento do débito cardíaco, volume corrente, oferta de oxigênio e débito urinário, além de diminuição da frequência cardíaca, pressão de pico inspiratório e lactato (Ertel et al., 2000; Meldrum et

al., 1997). Um estudo prospectivo em humanos sobre intervenções com abdômen aberto visando reduzir o desenvolvimento da SCA verificou que estas aumentaram as taxas de sobrevivência de 50 para 72% (Cheatham & Safcsak, 2010). No entanto, a SCA ainda é a única condição em humanos em que se recomenda esse tipo de manejo (Diaz et al., 2010). Como já discutido anteriormente, em medicina veterinária a recomendação na maioria dos casos também é um manejo pós-operatório com abdômen fechado, a não ser que haja contaminação severa e/ou não passível de adequado desbridamento e lavagem (Beal, 2009). No entanto, técnicas de drenagem peritoneal pós-operatória aberta já foram descritas com sucesso em pacientes veterinários (Greenfield & Walshaw, 1987; Staatz et al., 2002), de forma que em casos de alto risco ou confirmação de HIA e SCA pode ser razoável considerar o uso de drenos peritoneais pós-laparotomia (Nielsen & Whelan, 2012). A paciente do caso relatado, no momento em que foi submetida à laparotomia exploratória, não era uma candidata à colocação de dreno peritoneal devido ao fato que foi possível lavar abundantemente a cavidade abdominal e não havia suspeita de HIA; no entanto, no dia em que se considerou a provável HIA e SCA (15/02), talvez uma nova intervenção cirúrgica fosse preconizada visando a descompressão abdominal e colocação de um dreno peritoneal, conforme levantado pela literatura, embora ainda não haja estudos em medicina veterinária comparando as estratégias de manejo. O agravamento da hipoalbuminemia com drenagens peritoneais frequentes também seria uma preocupação, de forma que seria ainda mais necessário considerar outros meios de manter os níveis séricos de albumina, como previamente discutido. Novamente ressalta-se a importância de uma fidedigna mensuração da PIA para guiar as intervenções terapêuticas.

Em medicina humana, outras intervenções não cirúrgicas visando a diminuição da PIA previamente ao desenvolvimento da SCA podem ser empregadas a depender da causa da HIA, tais como descompressão gástrica (sonda nasogástrica), descompressão retal com enemas, trocas de decúbito, uso de diuréticos para remover fluidos excessivos e edema tecidual, paracentese, hemodiálise, e fármacos pró-cinéticos (An & West, 2008). Além disso, sedação, analgesia ou até mesmo bloqueio neuromuscular melhoram a complacência da parede abdominal e, assim, diminuem a PIA (An & West, 2008). Recomenda-se também evitar fluidoterapia excessiva e utilizar soluções hipertônicas para reduzir o volume de fluidos administrados (Cheatham et al., 2007). Tentativas de drenar regiões abdominais específicas contendo líquidos ou gases podem ser feitas, porém se a resposta não for satisfatória, o clínico não deve hesitar em optar pela descompressão cirúrgica (Cheatham et al., 2007; Malbrain et al., 2006). Além disso, se a intervenção cirúrgica for considerada necessária para o tratamento da SCA ou se o paciente apresenta risco de desenvolver SCA no pós-operatório, o uso da anestesia epidural demonstrou que diminui a PIA significativamente no pós-operatório de pessoas submetidas a cirurgias abdominais (Varosyan et al., 2007). Das intervenções acima citadas, no presente caso foram utilizados fármacos pró-cinéticos, analgésicos e solução hipertônica, e a utilização de sonda nasogástrica e enemas também poderia ter sido considerada. A paracentese não chegou a ser realizada pois durante a maior parte do tempo de hospitalização não foi identificado líquido livre drenável pela ultrassonografia FAST. A anestesia epidural neste caso seria contraindicada pela condição séptica da paciente.

A disfunção pulmonar descrita no caso só foi evidenciada nas últimas horas de vida da paciente, sendo outro fator que, isoladamente ou em associação à SCA, pode ter precipitado a parada cardiorrespiratória. As áreas de hemorragia pulmonar observadas na necropsia se relacionam à disfunção endotelial que ocorre na sepse e foi anteriormente descrita na revisão de literatura, bem como o edema pulmonar, o qual também teve a hipoalbuminemia como importante agravante. Ao momento em que foi realizada a hemogasometria arterial do dia 15/02, a paciente se apresentava eupneica e sem alterações à ausculta cardiopulmonar, e a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ era satisfatória ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 367,14$). O quadro pulmonar provavelmente se agravou com muita rapidez e infelizmente não foi realizada nova hemogasometria arterial para avaliar qual intervenção seria necessária.

Os termos lesão pulmonar aguda (LPA) e síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) se referem à síndrome de inflamação e edema pulmonar que resultam em falência respiratória aguda e diferem entre si apenas em relação ao grau de hipoxemia envolvido – a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ na LPA é < 300 mmHg e < 200 mmHg na SARA (Bernard et al., 1994). Em cães, a sepse é um dos mais comuns fatores desencadeantes da LPA/SARA, assim como pneumonia bacteriana, aspirativa e choque (Parent et al., 1996). Os critérios para o diagnóstico na LPA/SARA foram adaptados daqueles utilizados em humanos pois os aspectos específicos da síndrome em pacientes veterinários não foram ainda determinados (DeClue & Cohn, 2007), de forma que consistem de: dispneia de início agudo, presença de infiltrados pulmonares bilaterais, ausência de hipertensão atrial esquerda, presença de fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome e relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ diminuída e compatível com LPA ou SARA (Bernard et al., 1994). A hemogasometria arterial e a radiografia torácica são os exames complementares mais utilizados no diagnóstico da LPA/SARA, sendo que as alterações radiográficas podem variar de um aumento da opacificação intersticial e peribronquial até a presença de infiltrados pulmonares bilaterais difusos (Hunter, 2001; Lopez et al., 1995; Parent et al., 1996). O tratamento dessa condição é focado em agressiva terapia suporte (DeClue & Cohn, 2007), de forma que a oxigenioterapia é fundamental e a ventilação mecânica pode ser necessária em casos em que a PaO_2 persiste < 60 mmHg a despeito da oxigenioterapia (Hopper, 2012).

A antibioticoterapia instituída foi planejada visando atingir um amplo espectro de microorganismos, já que a cultura e o antibiograma infelizmente não ficaram disponíveis a tempo para realizar a adequação do protocolo. Inicialmente foram utilizadas a ceftriaxona e o metronidazol. A ceftriaxona pertence à classe das cefalosporinas de terceira geração, as quais são antibióticos β -lactâmicos tempo-dependentes, e apresenta resistência a várias betalactamases (mecanismo de resistência bacteriana aos antibióticos) (Spinosa, 2011a). O metronidazol, por sua vez, é um composto utilizado no tratamento de infecções causadas por bactérias anaeróbias (Górniak, 2011), e foi associado visando dar maior cobertura antimicrobiana. Posteriormente, foi associada a enrofloxacinina ao protocolo, a qual pertence ao grupo das quinolonas de segunda geração, antimicrobianos bactericidas de largo espectro de ação; há que se considerar que microorganismos resistentes às quinolonas podem mostrar reação cruzada com antimicrobianos de outros grupos, entre eles as cefalosporinas (Górniak, 2011). Portanto, existe a possibilidade de

que, caso os microorganismos aqui envolvidos fossem resistentes à enrofloxacina, poderiam também exibir resistência à ceftriaxona. A troca desses agentes pelo imipenem deu-se em vista da progressiva piora do estado geral da paciente, tendo esta entrado em choque séptico. O imipenem é um antibiótico β -lactâmico, da classe dos carbapenêmicos e do tipo tempo-dependente (Barker et al., 2003), apresentando ampla atividade contra grande variedade de bactérias gram-positivas e gram-negativas, além de possuir resistência a várias betalactamases; de fato, não é um antibiótico de primeira escolha, sendo indicado apenas em infecções graves (Spinosa, 2011a).

Sugere-se que protocolos antimicrobianos com bolus intermitentes podem ser insuficientes na sepsis, de forma que a infusão contínua de antibióticos tempo-dependentes tem sido defendida em humanos com doença crítica (Roberts et al., 2008), já que para esse tipo de antibiótico o maior preditor de eficácia é o tempo em que a concentração sérica do fármaco se mantém superior à concentração inibitória mínima (CIM) (Shiu et al., 2013). Um estudo em crianças mostrou que infusões contínuas prolongadas de β -lactâmicos foram capazes de aumentar tanto a CIM quanto a probabilidade de atingir atividade bactericida, além de diminuir a toxicidade (Courter et al., 2009). Ensaios clínicos em pessoas sépticas demonstraram aumento da cura clínica (Dulhunty et al., 2013; Roberts et al., 2007) ou redução da severidade da doença (Rafati et al., 2006) com a realização de antibioticoterapia em infusão contínua. Contudo, duas meta-análises sobre este tema apresentaram resultados inconclusivos, já que alguns estudos demonstram melhora na mortalidade e sucesso clínico e outros não conseguem apontar diferença em relação à sobrevivência (Shiu et al., 2013; Teo et al., 2014). Em cães, verificou-se que a concentração plasmática do imipenem após administração intravenosa cai rapidamente com uma meia-vida de $0,8 \pm 0,23$ horas (Barker et al., 2003). Embora não haja estudos envolvendo monitoração terapêutica sobre o uso deste fármaco em infusão contínua em medicina veterinária, Ropski et al. (2017) utilizaram este e outros antibióticos nesta modalidade de administração no tratamento da peritonite séptica com sucesso, contudo sugerem que mais estudos sejam realizados antes que esta possa se tornar uma recomendação, já que a monitoração terapêutica determina aspectos importantes como concentrações sub-terapêuticas, falência do tratamento e emergência de resistência microbiana (Sime et al., 2012). O desfecho desfavorável do presente caso relatado pode estar relacionado, entre outras coisas, a uma possível falha na antibioticoterapia, o que pode ter-se dado por resistência bacteriana aos agentes utilizados ou a potenciais limitações farmacocinéticas, as quais são comumente relatadas em humanos sépticos e podem ter requerer medidas como o ajustes de doses ou a instituição de infusão contínua.

5. Conclusão

Após a extensa discussão sobre o caso, foi possível verificar que a maioria das condutas tomadas refletiram as recomendações atuais para o tratamento da sepse e do choque séptico baseadas na literatura disponível em medicina humana e veterinária, contudo algumas limitações foram encontradas, principalmente em aspectos que dizem respeito à dificuldade de acesso a certos recursos ou à falta de estudos em medicina veterinária. É evidente a grande necessidade por mais estudos.

Foi possível identificar a ocorrência de uma provável insuficiência adrenal relativa e uma boa resposta ao uso da hidrocortisona em relação à estabilidade cardiovascular. Os principais pontos críticos do caso que tiveram impacto negativo sobre o desfecho e sobre os quais foram levantadas melhorias que poderiam ter sido implementadas foram: manejo da hipoalbuminemia, suporte nutricional, acurácia da mensuração da pressão intra-abdominal, manejo da síndrome de compartimentalização abdominal e da lesão pulmonar aguda. No entanto, a complexidade, a gravidade e a rápida evolução negativa do caso ficaram evidentes e pode-se perceber que dificilmente seria possível obter um desfecho diferente.

6. Referências

- Abendschein, D. R., Baum, P. K., Verhallen, P., Eisenberg, P. R., Sullivan, M. E., & Light, D. R. (2001). A novel synthetic inhibitor of factor Xa decreases early reocclusion and improves 24-h patency after coronary fibrinolysis in dogs. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 296(2), 567–572.
- Adams, S. U. S. A. N., Dellinger, E. P., Wertz, M. J., Oreskovich, M. R., Simonowitz, D. A. V. I. D., & Johansen, K. (1986). Enteral versus parenteral nutritional support following laparotomy for trauma: a randomized prospective trial. *The Journal of Trauma*, 26(10), 882–891.
- Aird, W. C. (2003). The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood*, 101(10), 3765–3777.
- Alhazzani, W., Lim, W., Jaeschke, R. Z., Murad, M. H., Cade, J., & Cook, D. J. (2013). Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Critical Care Medicine*, 41(9), 2088–2098.
- An, G., & West, M. A. (2008). Abdominal compartment syndrome: A concise clinical review. *Critical Care Medicine*, 36(4), 1304–1310.
- Annane, D., Bellissant, E., Bollaert, P. E., Briegel, J., Confalonieri, M., De Gaudio, R., ... Meduri, G. . (2009). Corticosteroids in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock in Adults: A Systematic Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 301, 2362–2375.
- Annane, D., Bellissant, E., Sebille, V., Lesieur, O., Mathieu, B., Raphael, J. C., & Gajdos, P. (1998). Impaired pressor sensitivity to noradrenaline in septic shock patients with and without impaired adrenal function reserve. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 46(6), 589–597.
- Annane, D., Bellissant, E., Pe, B., Briegel, J., Keh, D., & Kupfer, Y. (2015). Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12.
- Annane, Djillali, Sébille, V., & Bellissant, E. (2006). Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome. *Critical Care Medicine*, 34(1), 22–30.
- Annane, Djillali, Vignon, P., Renault, A., Bollaert, P. E., Charpentier, C., Martin, C., ... Bellissant, E. (2007). Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet*, 370(9588), 676–684.
- Araos, J., Kenny, J.-E. S., Rousseau-Blass, F., & Pang, D. S. (2019). Dynamic prediction of fluid responsiveness during positive pressure ventilation: a review of the physiology underlying heart–lung interactions and a critical interpretation. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*.
- Archer, L. T. (1976). Hypo-glycemia in conscious dogs in live Escherichia coli septicemia: a chronic study. *Circulatory Shock*, 3, 93–106.
- Asfar, P., Meziani, F., Hamel, J. F., Grelon, F., Megarbane, B., Anguel, N., ... Radermacher, P. (2014). High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *New England Journal of Medicine*, 370(17), 1583–1593.
- Avni, T., Lador, A., Lev, S., Leibovici, L., Paul, M., & Grossman, A. (2015). Vasopressors for the treatment of septic shock: Systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 10(8), 1–17.
- Azoulay, É., & Delclaux, C. (2004). Is there a place for granulocyte colony-stimulating factor in non-neutropenic critically ill patients? *Intensive Care Medicine*, 30(1), 10–17.
- Bagshaw, S. M., Lapinsky, S., Dial, S., Arabi, Y., Dodek, P., Wood, G., ... Skrobik, Y. (2009). Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Medicine*, 35(5), 871–881.
- Baker Jr, W. F. (1998). Diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Medical Clinics of North America*, 82(3), 459–476.

- Balogh, Z. J., & Butcher, N. E. (2010). Compartment syndromes from head to toe. *Critical Care Medicine*, 38(SUPPL. 9), 445–451.
- Balogh, Z., McKinley, B. A., Holcomb, J. B., Miller, C. C., Cocanour, C. S., Kozar, R. A., ... Moore, F. A. (2003). Both primary and secondary abdominal compartment syndrome can be predicted early and are harbingers of multiple organ failure. *Journal of Trauma*, 52(5), 848–861.
- Baptista, J. P., Sousa, E., Martins, P. J., & Pimentel, J. M. (2012). Augmented renal clearance in septic patients and implications for vancomycin optimisation. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 39(5), 420–423.
- Barker, C. W., Zhang, W., Sanchez, S., Budsberg, S. C., Boudinot, F. D., & McCrackin Stevenson, M. A. (2003). Pharmacokinetics of imipenem in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 64(6), 694–699.
- Bauer, N., Eralt, O., & Moritz, A. (2009). Establishment of reference intervals for kaolin-activated thromboelastography in dogs including an assessment of the effects of sex and anticoagulant use. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 21(5), 641–648.
- Beal, M. W. (2009). Peritoneal drainage techniques. In D. C. Silverstein & K. Hopper (Eds.), *Small Animal Critical Care Medicine* (pp. 638–641). St Louis: Saunders, Elsevier Inc.
- Beams, A. J., Free, A. H., & Leonards, J. R. (1944). Experimental hypoproteinemia and edema: Studies of intestinal absorption and intestinal roentgenologic characteristics. *Archives of Internal Medicine*, 73(5), 397–402.
- Bellini, L., & Seymour, C. J. (2016). Effect of intraoperative constant rate infusion of lidocaine on short-term survival of dogs with septic peritonitis: 75 cases (2007–2011). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 248(4), 422–429.
- Bentley, A. M., Otto, C. M., & Shofer, F. S. (2007). Comparison of dogs with septic peritonitis: 1988–1993 versus 1999–2003: Retrospective Study. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 17(4), 391–398.
- Bernard, G. R., Artigas, A., Brigham, K. L., Carlet, J., Falke, K., Hudson, L., ... Spragg, R. (1994). Definitions, Mechanisms, Relevant Outcomes, and Clinical Trial Coordination. *Critical Care Medicine*, 149, 818–824.
- Blaser, A. R., Malbrain, M. L. N. G., Starkopf, J., Fruhwald, S., Jakob, S. M., De Waele, J., ... Spies, C. (2012). Gastrointestinal function in intensive care patients: Terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. *Intensive Care Medicine*, 38(3), 384–394.
- Blot, S., Koulenti, D., Akova, M., Bassetti, M., De Waele, J. J., Dimopoulos, G., ... Roberts, J. A. (2014). Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALI study. *Critical Care*, 18(3).
- Bollaert, P. E., Charpentier, C., Levy, B., Debouverie, M., Audibert, G., & Larcan, A. (1998). Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Critical Care Medicine*, 26(4), 645–650.
- Bone, R. C. (1991). Sepsis syndrome. New insights into its pathogenesis and treatment. *Infectious Disease Clinics of North America*, 5(4), 793–805.
- Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A., ... Sibbald, W. J. (1992). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*, 101(6), 1644–1655.
- Boomer, J. S., To, K., Chang, K. C., Takasu, O., Osborne, D. F., Walton, A. H., ... Hotchkiss, R. S. (2011). Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 306(23), 2594–2605.
- Boscan, P., Cochran, S., Monnet, E., Webb, C., & Twedt, D. (2014). Effect of prolonged general anesthesia with sevoflurane and laparoscopic surgery on gastric and small bowel propulsive motility and pH in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 41(1), 73–81.

- Bounameaux, H., Cirafici, P., de Moerloose, P., Schneider, P. A., Slosman, D., Reber, G., & Unger, P. F. (1991). Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. *The Lancet*, 337(8735), 196–200.
- Brady, C. A., & Otto, C. M. (2001). Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and multiple organ dysfunction. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 31(6), 1147–1162.
- Brady, Colleen A, Otto, C. M., Winkle, T. J. Van, & King, L. G. (2000). *Severe sepsis in cats : 29 cases (1986 – 1998)*. 217(4), 4–8.
- Briegel, J., Forst, H., Haller, M., Schelling, G., Kilger, E., Kuprat, G., ... Stoll, C. (1999). Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Critical Care Medicine*, 27(4), 723–732.
- Brosnahan, M. M., Holbrook, T. C., Gilliam, L. L., Ritchey, J. W., & Confer, A. W. (2009). Intra-abdominal hypertension in two adult horses: Case Series. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 19(2), 174–180.
- Bucci, M., Rabozzi, R., Guglielmini, C., & Franci, P. (2017). Respiratory variation in aortic blood peak velocity and caudal vena cava diameter can predict fluid responsiveness in anaesthetised and mechanically ventilated dogs. *The Veterinary Journal*, 227, 30–35.
- Burger, D. M., Wiestner, T., Hubler, M., Binder, H., Keiser, M., & Arnold, S. (2006). Effect of anticholinergics (atropine, glycopyrrolate) and prokinetics (metoclopramide, cisapride) on gastric motility in beagles and labrador retrievers. *Journal of Veterinary Medicine Series A: Physiology Pathology Clinical Medicine*, 53(2), 97–107.
- Burkitt, J. M., Haskins, S. C., Nelson, R. W., & Kass, P. H. (2007). Relative adrenal insufficiency in dogs with sepsis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(2), 226–231.
- Cabrera-Perez, J., Condotta, S. A., Badovinac, V. P., & Griffith, T. S. (2014). Impact of sepsis on CD4 T cell immunity. *Journal of Leukocyte Biology*, 96(5), 767–777.
- Caironi, P., Tognoni, G., Masson, S., Fumagalli, R., Pesenti, A., Romero, M., ... Gattinoni, L. (2014). Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *New England Journal of Medicine*, 370(15), 1412–1421.
- Carr, J. M., Mckinney, M., & Mcdonagh, J. (1989). Diagnosis of disseminated intravascular coagulation: role of D-dimer. *American Journal of Clinical Pathology*, 91(3), 280–287.
- Carter, C. J., Serrano, K., Breen, D. J., Buckley, A. R., & Devine, D. V. (1999). Rapid fibrin D-dimer tests for deep venous thrombosis: Factors affecting diagnostic utility. *Journal of Emergency Medicine*, 17(4), 605–610.
- Casserly, B., Phillips, G. S., Schorr, C., Dellinger, R. P., Townsend, S. R., Osborn, T. M., ... Levy, M. M. (2015). Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: Results from the surviving sepsis campaign database. *Critical Care Medicine*, 43(3), 567–573.
- Cecconi, M., De Backer, D., Antonelli, M., Beale, R., Bakker, J., Hofer, C., ... Rhodes, A. (2014). Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine*, 40(12), 1795–1815.
- Celeita-Rodríguez, N., Teixeira-Neto, F. J., Garofalo, N. A., Dalmagro, T. L., Giroto, C. H., Oliveira, G. C. V., & Santos, I. F. (2019). Comparison of the diagnostic accuracy of dynamic and static preload indexes to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated, isoflurane anesthetized dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 46(3), 276–288.
- Cerón, J. J., Eckersall, P. D., & Martínez-Subiela, S. (2005). Acute phase proteins in dogs and cats: Current knowledge and future perspectives. *Veterinary Clinical Pathology*, 34(2), 85–99.
- Chan, D. L. (2011). Parenteral nutrition support. In S. J. Ettinger & E. C. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine* (7th ed., pp. 1857–1872). St Louis: Saunders Elsevier.
- Chan, D. L., Freeman, L. M., Labato, M. A., & Rush, J. E. (2002). Retrospective evaluation of partial parenteral nutrition in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16(4), 440–445.

- Chandler, M. L., & Payne-James, J. J. (2006). Prospective evaluation of a peripherally administered three-in-one parenteral nutrition product in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 47(9), 518–523.
- Cheatham, M. L., Malbrain, M. L. N. G., Kirkpatrick, A., Sugrue, M., Parr, M., De Waele, J., ... Wilmer, A. (2007). Results from the international conference of experts on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. II. Recommendations. *Intensive Care Medicine*, 33(6), 951–962.
- Cheatham, M. L., & Safcsak, K. (2010). Is the evolving management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome improving survival? *Critical Care Medicine*, 38(2), 402–407.
- Chelluri, L., & Jastremski, M. S. (1987). Inadequacy of standard aminoglycoside loading doses in acutely ill patients. *Critical Care Medicine*, 15, 1143–1145.
- Chen, H., Zhang, H., Li, W., Wu, S., & Wang, W. (2015). Acute gastrointestinal injury in the intensive care unit: a retrospective study. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 11, 1523–1529.
- Chohan, A. S., & Davidow, E. B. (2017). Farmacologia Clínica e Administração de Soluções de Líquidos, Eletrólitos e Componentes Sanguíneos. In K. A. Grimm, L. A. Lamont, W. J. Tranquilli, S. A. Greene, & S. A. Robertson (Eds.), *Lumb & Jones Anestesiologia e Analgesia em Veterinária* (5th ed., p. 663). Rio de Janeiro: Roca.
- Chrousos, G. P. (1995). The hypothalamic–pituitary–adrenal axis and immune-mediated inflammation. *New England Journal of Medicine*, 332(20), 1351–1363.
- Church, D. B., Nicholson, A. I., Ilkiw, J. E., & Emslie, D. R. (1994). Effect of non-adrenal illness, anaesthesia and surgery on plasma cortisol concentrations in dogs. *Research in Veterinary Science*, 56(1), 129–131.
- Cohn, L. A., Kerl, M. E., Lenox, C. E., Livingston, R. S., & Dodam, J. R. (2007). Response of healthy dogs to infusions of human serum albumin. *American Journal of Veterinary Research*, 68(6), 657–663.
- Conti-Patara, A., de Araújo Caldeira, J., de Mattos-Junior, E., de Carvalho, H. da S., Reinoldes, A., Pedron, B. G., ... Cortopassi, S. R. G. (2012). 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*, 22(4), 409–418.
- Conzemius, M. G., Sammarco, J. L., Holt, D. E., & Smith, G. K. (1995). Clinical determination of pre-op & post-op intra-abdominal pressures in dogs. *Veterinary Surgery*, 24(3), 195–201.
- Cook, D., Meade, M., Guyatt, G., & et al. (2011). Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *New England Journal of Medicine*, 364(14), 1305–1314.
- Cortellini, S., Seth, M., & Kellett-Gregory, L. M. (2015). Plasma lactate concentrations in septic peritonitis: A retrospective study of 83 dogs (2007–2012). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 25(3), 388–395.
- Courter, J. D., Kuti, J. L., Giroto, J. E., & Nicolau, D. P. (2009). Optimizing bactericidal exposure for β -lactams using prolonged and continuous infusions in the pediatric population. *Pediatric Blood and Cancer*, 53(3), 379–385.
- Craft, E. M., & Powell, L. L. (2012). The use of canine-specific albumin in dogs with septic peritonitis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 22(6), 631–639.
- Cullen, J. J., Caropreso, D. K., & Ephgrave, K. S. (1995). Effect of endotoxin on canine gastrointestinal motility and transit. *Journal of Surgical Research*, 58(1), 90–95.
- De Backer, D., Ortiz, J. A., & Salgado, D. (2010). Coupling microcirculation to systemic hemodynamics. *Current Opinion in Critical Care*, 16(3), 250–254.
- de Laforcade, A. M., Freeman, L. M., Shaw, S. P., Brooks, M. B., Rozanski, E. A., & Rush, J. E. (2003). Hemostatic changes in dogs with naturally occurring sepsis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(5), 674–679.

- De Laforcade, A. M., Rozanski, E. A., Freeman, L. M., & Li, W. (2008). Serial evaluation of protein C and antithrombin in dogs with sepsis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(1), 26–30.
- de Papp, E., Drobatz, K. J., & Hughes, D. (1999). Plasma lactate concentration as a predictor of gastric necrosis and survival among dogs with gastric dilatation-volvulus: 102 cases (1995-1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 215(1), 49–52.
- De Waele, J. J., De Laet, I., De Keulenaer, B., Widder, S., Kirkpatrick, A. W., Cresswell, A. B., ... Cheatham, M. (2008). The effect of different reference transducer positions on intra-abdominal pressure measurement: A multicenter analysis. *Intensive Care Medicine*, 34(7), 1299–1303.
- De Waele, J., Pletinckx, P., Blot, S., & Hoste, E. (2006). Saline volume in transvesical intra-abdominal pressure measurement: Enough is enough. *Intensive Care Medicine*, 32(3), 455–459.
- DeClue, A E, Sharp, C. R., & Harmon, M. (2012). Plasma inflammatory mediator concentrations at ICU admission in dogs with naturally developing sepsis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(3), 624–630.
- DeClue, Amy E., & Cohn, L. A. (2007). Acute respiratory distress syndrome in dogs and cats: A review of clinical findings and pathophysiology: State-of-the-Art Review. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 17(4), 340–347.
- deLaforcade, A., Bacek, L., Blais, M. C., Goggs, R., Lynch, A., & Rozanski, E. (2019). Consensus on the Rational Use of Antithrombotics in Veterinary Critical Care (CURATIVE): Domain 1—Defining populations at risk. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 29(1), 37–48.
- Deutschman, C. S., & Tracey, K. J. (2014). Sepsis: Current dogma and new perspectives. *Immunity*, 40(4), 463–475.
- Diaz, J. J., Cullinane, D. C., Dutton, W. D., Jerome, R., Bagdonas, R., Bilaniuk, J. O., ... Winston, E. S. (2010). The management of the open abdomen in trauma and emergency general surgery: Part 1—damage control. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*, 68(6), 1425–1437.
- Diedrich, B., Remberger, M., Shanwell, A., Svahn, B. M., & Ringdén, O. (2005). A prospective randomized trial of a prophylactic platelet transfusion trigger of 10×10^9 per L versus 30×10^9 per L in allogeneic hematopoietic progenitor cell transplant recipients. *Transfusion*, 45(7), 1064–1072.
- Dircks, B. H., Mischke, R., & Schuberth, H. (2012). Samples From Dogs With Systemic Inflammatory. *American Journal of Veterinary Research*, 73(7), 939–945.
- Djillali Annane, V. S. (2002). Effect of low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in pts with septic shock. [steroids] - SEE 5972. *Journal of the American Medical Association*, 288(7), 862.
- Donahue, S. M., & Otto, C. M. (2005). Thromboelastography: A tool for measuring hypercoagulability, hypocoagulability, and fibrinolysis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 15(1), 9–16.
- Drellich, S. (2000). Intraabdominal pressure and abdominal compartment syndrome. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 22(8), 764–769.
- Drellich, S. (2008). Intra-abdominal pressure. In D. C. Silverstein & K. Hopper (Eds.), *Small Animal Critical Care Medicine* (pp. 872–874). St. Louis, MO: Elsevier Saunders.
- Drozdzyńska, M. J., Chang, Y. M., Stanzani, G., & Pelligand, L. (2018). Evaluation of the dynamic predictors of fluid responsiveness in dogs receiving goal-directed fluid therapy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 45(1), 22–30.
- Dulhunty, J. M., Roberts, J. A., Davis, J. S., Webb, S. A. R., Bellomo, R., Gomersall, C., ... Lipman, J. (2013). Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: A multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*, 56(2), 236–244.
- Dünser, M. W., Mayr, A. J., Tür, A., Pajk, W., Barbara, F., Knotzer, H., ... Hasibeder, W. R. (2003). Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: Incidence and risk factors. *Critical Care Medicine*, 31(5), 1394–1398.

- Dünser, M. W., Mayr, A. J., Ulmer, H., Knotzer, H., Sumann, G., Pajk, W., ... Hasibeder, W. R. (2003). Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: A prospective, randomized, controlled study. *Circulation*, 107(18), 2313–2319.
- Endo, Y., Tamura, J., Ishizuka, T., Itami, T., Hanazono, K., Miyoshi, K., ... Muir, W. W. (2017). Stroke volume variation (SVV) and pulse pressure variation (PPV) as indicators of fluid responsiveness in sevoflurane anesthetized mechanically ventilated euvoletic dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, 79(8), 1437–1445.
- Engelmann, B., & Massberg, S. (2013). Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nature Reviews Immunology*, 13(1), 34–45.
- Ertel, W., Oberholzer, A., Platz, A., Stocker, R., & Trentz, O. (2000). Incidence and clinical pattern of the abdominal compartment syndrome after “damage-control” laparotomy in 311 patients with severe abdominal and/or pelvic trauma. *Critical Care Medicine*, 28(6), 1747–1753.
- Eskenes, T. G., Wetterslev, M., & Perner, A. (2016). Systematic review including re-analyses of 1148 individual data sets of central venous pressure as a predictor of fluid responsiveness. *Intensive Care Medicine*, 42(3), 324–332.
- Fantoni, D. T., Ida, K. K., Gimenes, A. M., Mantovani, M. M., Castro, J. R., Patrício, G. C. F., ... Otsuki, D. A. (2017). Pulse pressure variation as a guide for volume expansion in dogs undergoing orthopedic surgery. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 44(4), 710–718.
- Ferrer, R., Artigas, A., Suarez, D., Palencia, E., Levy, M. M., Arenzana, A., ... Sirvent, J. M. (2009). Effectiveness of treatments for severe sepsis: A prospective, multicenter, observational study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 180(9), 861–866.
- Ferrer, R., Martin-Loeches, I., Phillips, G., Osborn, T. M., Townsend, S., Dellinger, R. P., ... Levy, M. M. (2014). Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: Results from a guideline-based performance improvement program. *Critical Care Medicine*, 42(8), 1749–1755.
- Fetner, M., & Prittie, J. (2012). Evaluation of transvesical intra-abdominal pressure measurement in hospitalized dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 22(2), 230–238.
- Fink, M. P. (2003). Intestinal epithelial hyperpermeability: Update on the pathogenesis of gut mucosal barrier dysfunction in critical illness. *Current Opinion in Critical Care*, 9(2), 143–151.
- Fioramonti, J., Soldani, G., Honde, C., & Bueno, L. (1984). Effects of ranitidine and oxmetidine on gastrointestinal motility in conscious dog. *Agents and Actions*, 15(3–4), 260–263.
- Francis, A. H., Martin, L. G., Haldorson, G. J., Lahmers, K. K., Luther, T. Y., Alperin, D. C., & Hines, S. A. (2007). Adverse reactions suggestive of type III hypersensitivity in six healthy dogs given human albumin. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 230(6), 873–879.
- Fransson, B. A., Lagerstedt, A. S., Bergstrom, A., Hagman, R., Park, J. S., Chew, B. P., ... Ragle, C. A. (2007). C-reactive protein, tumor necrosis factor α , and interleukin-6 in dogs with pyometra and SIRS: Original Study. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 17(4), 373–381.
- Fusco, M. A., Martin, R. S., & Chang, M. C. (2001). Estimation of intra-abdominal pressure by bladder pressure measurement: Validity and methodology. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*, 50(2), 297–302.
- Gaillard, R. C., Turnill, D., Sappino, P., Muller, A. F., & Gaillard, R. C. (1990). Tumor necrosis factor α inhibits the hormonal response of the pituitary gland to hypothalamic releasing factors. *Endocrinology*, 127(1), 101–106.
- Garnacho-Montero, J., Aldabo-Pallas, T., Garnacho-Montero, C., Cayuela, A., Jiménez, R., Barroso, S., & Ortiz-Leyba, C. (2006). Timing of adequate antibiotic therapy is a greater determinant of outcome than are TNF and IL-10 polymorphisms in patients with sepsis. *Critical Care*, 10(4), 1–12.
- Gattinoni, L., Brazzi, L., Pelosi, P., Latini, R., Tognoni, G., Pesenti, A., & Fumagalli, R. (1995). A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *New England Journal of Medicine*, 333(16), 1025–1032.

- Gebhardt, C., Hirschberger, J., Rau, S., Arndt, G., Krainer, K., Schweigert, F. J., ... Kohn, B. (2009). Use of C-reactive protein to predict outcome in dogs with systemic inflammatory response syndrome or sepsis: Original Study. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 19(5), 450–458.
- Gillespie, Í., Rosenstein, P. G., & Hughes, D. (2017). Update: Clinical Use of Plasma Lactate. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 47(2), 325–342.
- Giunti, M., Troia, R., Bergamini, P. F., & Dondi, F. (2015). Prospective evaluation of the acute patient physiologic and laboratory evaluation score and an extended clinicopathological profile in dogs with systemic inflammatory response syndrome. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 25(2), 226–233.
- Goggs, R., Bacek, L., Bianco, D., Koenigshof, A., & Li, R. H. L. (2019). Consensus on the Rational Use of Antithrombotics in Veterinary Critical Care (CURATIVE): Domain 2—Defining rational therapeutic usage. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 29(1), 49–59.
- Goggs, R., Mastrocco, A., & Brooks, M. B. (2018). Retrospective evaluation of 4 methods for outcome prediction in overt disseminated intravascular coagulation in dogs (2009–2014): 804 cases. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 28(6), 541–550.
- Gonçalves, L. A., Otsuki, D. A., Pereira, M. A., Nagashima, J. K., Ambrosio, A. M., & Fantoni, D. T. (2019). Comparison of pulse pressure variation versus echocardiography-derived stroke volume variation for prediction of fluid responsiveness in mechanically ventilated anesthetized dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 46(3), 407–408.
- Górniak, S. L. (2011). Sulfas, Quinolonas e Outros Quimioterápicos. In H. S. Spinosa, S. L. Górniak, & M. M. Bernardi (Eds.), *Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária* (5th ed., pp. 432–441). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda.
- Gotts, J. E., & Matthay, M. A. (2016). Sepsis: Pathophysiology and clinical management. *BMJ (Online)*, 353, 1–20.
- Green, J. S., & Thomas, R. A. (1995). Hemostatic disorders: coagulopathies and thrombosis. In S. Ettinger & E. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (4th ed., pp. 1946–1963). Philadelphia: WB Saunders.
- Greenfield, C. L., & Walshaw, R. (1987). Open peritoneal drainage for treatment of contaminated peritoneal cavity and septic peritonitis in dogs and cats: 24 cases (1980-1986). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 191(1), 100–105.
- Griffiths, J., Groves, A. C., & Leung, F. Y. (1973). Hypertriglyceridemia and hypoglycemia in gram-negative sepsis in the dog. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*, 136(6), 897.
- Gu, W. J., Zhang, Z., & Bakker, J. (2015). Early lactate clearance-guided therapy in patients with sepsis: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Medicine*, 41(10), 1862–1863.
- Gudmundsson, F., Viste, A., Gislason, H., & Svanes, K. (2002). Comparison of different methods for measuring intra-abdominal pressure. *Intensive Care Medicine*, 28(4), 509–514.
- Haase, N., Perner, A., Hennings, L. I., Siegemund, M., Lauridsen, B., Wetterslev, M., & Wetterslev, J. (2013). Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: Systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ (Online)*, 346(7900), 1–12.
- Hardie, E. M. (1995). Life-threatening bacterial infection. In *The Compendium on continuing education for the practicing veterinarian (USA)*.
- Hardie, E. M., Rawlings, C. A., & Calvert, C. A. (1986). Severe sepsis in selected small animal surgical patients. *Journal of Animal Hospital Association*, 22, 33–41.
- Hardie, E. M., Vaden, S. L., Spaulding, K., & Malarkey, D. E. (1995). Splenic infarction in 16 dogs: a retrospective study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 9(3), 141–148.
- Hartl, W. H., & Jauch, K. W. (2014). Metabolic self-destruction in critically ill patients: Origins, mechanisms and therapeutic principles. *Nutrition*, 30(3), 261–267.

- Harvey, S. E., Parrott, F., Harrison, D. A., Bear, D. E., Segaran, E., Beale, R., ... Rowan, K. M. (2014). Trial of the route of early nutritional support in Critically ill adults. *New England Journal of Medicine*, 371(18), 1673–1684.
- Harvey, S. E., Parrott, F., Harrison, D. A., Zia Sadique, M., Grieve, R. D., Canter, R. R., ... Rowan, K. M. (2016). A multicentre, randomised controlled trial comparing the clinical effectiveness and cost-effectiveness of early nutritional support via the parenteral versus the enteral route in critically ill patients (CALORIES). *Health Technology Assessment*, 20(28), 1–143.
- Hassoun, H. T., Kone, B. C., Mercer, D. W., Moody, F. G., Weisbrodt, N. W., & Moore, F. A. (2001). Post-injury multiple organ failure: the role of the gut. *Shock*, 15, 1–10.
- Hauptman, J. G., Walshaw, R., & Olivier, N. B. (1997). Evaluation of the sensitivity and specificity of diagnostic criteria for sepsis in dogs. *Veterinary Surgery*, 26(5), 393–397.
- Hayes, G., Mathews, K., Doig, G., Kruth, S., Boston, S., Nykamp, S., & Dewey, C. (2010). The acute patient physiologic and laboratory evaluation (APPLE) score: a severity of illness stratification system for hospitalized dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(5), 1034–1047.
- Hayes, M. A., Timmins, A. C., Yau, E. H., Palazzo, M., Hinds, C. J., & Watson, D. (1994). Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *New England Journal of Medicine*, 330, 1717–1722.
- Hill, L. T., Kidson, S. H., & Michell, W. L. (2013). Corticotropin-releasing factor is present in intestinal tissue of patients with gastrointestinal dysfunction following shock and abdominal surgery. *Nutrition*, 29(4), 650–654.
- Hill, T. L. (2019). Gastrointestinal Tract Dysfunction With Critical Illness: Clinical Assessment and Management. *Topics in Companion Animal Medicine*, 35, 47–52.
- Hill, T. L., Lascelles, B. D. X., & Blikslager, A. T. (2018). Effect of sucralfate on gastric permeability in an ex vivo model of stress-related mucosal disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(2), 670–678.
- Hirsh, J. (1977). Hypercoagulability. *Seminars in Hematology*, 14(4), 409–421.
- Hobbs, A. L. V., Shea, K. M., Roberts, K. M., & Daley, M. J. (2015). Implications of augmented renal clearance on drug dosing in critically ill patients: A focus on antibiotics. *Pharmacotherapy*, 35(11), 1063–1075.
- Hollenberg, S. M., Ahrens, T. S., Annane, D., Astiz, M. E., Chalfin, D. B., Dasta, J. F., ... Zanotti-Cavazzoni, S. (2004). Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 Update. *Critical Care Medicine*, 32(9), 1928–1948.
- Holmes, C. L., Walley, K. R., Chittock, D. R., Lehman, T., & Russell, J. A. (2001). The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: A case series. *Intensive Care Medicine*, 27(8), 1416–1421.
- Holowaychuk, M.K., Birkenheuer, A. J., Li, J., Marr, H., Boll, A., & Nordone, S. K. (2012). Hypocalcemia and hypovitaminosis D in dogs with induced endotoxemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(6), 244–251. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Holowaychuk, M.K., Hansen, B. D., De Francesco, T. C., & Marks, S. L. (2009). Ionized hypocalcemia in critically ill dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(3), 509–513.
- Holowaychuk, Marie K., & Monteith, G. (2011). Ionized hypocalcemia as a prognostic indicator in dogs following trauma. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 21(5), 521–530.
- Holst, L. B., Haase, N., Wetterslev, J., Wernerman, J., Guttormsen, A. B., Karlsson, S., ... Perner, A. (2014). Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *New England Journal of Medicine*, 371(15), 1381–1391.
- Hopper, K. (2012). Mechanical Ventilation. In J. M. Burkitt (Ed.), *Advanced Monitoring and Procedures for Small Animal Emergency and Critical Care* (1st ed., pp. 349–356).
- Horowitz, F. B., Read, R. L., & Powell, L. L. (2015). A retrospective analysis of 25% human serum

- albumin supplementation in hypoalbuminemic dogs with septic peritonitis. *Canadian Veterinary Journal*, 56(6), 591–597.
- Hughes, D. (2000). Fluid therapy with macromolecular plasma volume expanders. In S. Di Bartola (Ed.), *Di Bartola's Fluid Therapy in Small Animal Practice* (2nd ed., pp. 483–495). Philadelphia: WB Saunders Co.
- Hunter, T. L. (2001). Acute respiratory distress syndrome in a 10-year-old dog. *Canadian Veterinary Journal*, 42(9), 727–729.
- Iacobone, E., Bailly-Salin, J., Polito, A., Friedman, D., Stevens, R. D., & Sharshar, T. (2009). Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Critical Care Medicine*, 37(SUPPL. 10), 331–336.
- Iscimen, R., Yilmaz, M., Cartin-Ceba, R., Hubmayr, R., Afessa, B., Gajic, O., & Farmer, J. (2008). Risk factors for the development of acute lung injury in patients with septic shock: an observational cohort study. *Critical Care*, 12(2), 487.
- JÄÄTTELÄ, M., ILVESMÄKI, V., VOUTILAINEN, R., STENMAN, U. H., & SAKSELA, E. (1991). Tumor necrosis factor as a potent inhibitor of adrenocorticotropin-induced cortisol production and steroidogenic P450 enzyme gene expression in cultured human fetal adrenal cells. *Endocrinology*, 128(1), 623–629.
- Jansen, T. C., Van Bommel, J., Schoonderbeek, F. J., Sleswijk Visser, S. J., Van Der Klooster, J. M., Lima, A. P., ... Bakker, J. (2010). Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: A multicenter, open-label, randomized controlled trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 182(6), 752–761.
- Jessen, L. R., Wiinberg, B., Kjølgaard-Hansen, M., Jensen, A. L., Rozanski, E., & Kristensen, A. T. (2010). ORIGINAL RESEARCH: Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor activity in healthy and diseased dogs. *Veterinary Clinical Pathology*, 39(3), 296–301.
- Jiang, L., Jiang, S., Zhang, M., Zheng, Z., & Ma, Y. (2014). Albumin versus other fluids for fluid resuscitation in patients with sepsis: A meta-analysis. *PLoS ONE*, 9(12), 1–21.
- Jones, A. E., Shapiro, N. I., Trzeciak, S., Arnold, R. C., Claremont, H. A., & Kline, J. A. (2010). Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: A randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 303(8), 739–746.
- Jublanc, C., Bruckert, E., Chiche, F., & Turpin, G. (2004). Adrenal insufficiency after adrenal hemorrhage. *Journal of Endocrinological Investigation*, 27(1), 67–69.
- Jun, L., Arnout, J., Vanhove, P., Dol, F., Lormeau, J.C., Herbert, J.M., Collen, D. and de Werf Van, F. (1995). Comparison of a low-molecular-weight heparin (nadroparin calcium) and unfractionated heparin as adjunct to coronary thrombolysis with alteplase and aspirin in dogs. *Coronary Artery Disease*, 6(3), 257–263.
- Junqueira, D. R., Perini, E., Penholati, R. R., & Carvalho, M. G. (2012). Unfractionated heparin versus low molecular weight heparin for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9.
- Kalfarentzos, F., Kehagias, J., Mead, N., Kokkinis, K., & Gogos, C. A. (1997). Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: Results of a randomized prospective trial. *British Journal of Surgery*, 84(12), 1665–1669.
- Kanegaye, J. T., Soliemanzadeh, P., & Bradley, J. S. (2001). Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: Defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics*, 108(5), 1169–1174.
- Kaplan, A. J., Peterson, M. E., & Kemppainen, R. J. (1995). Effects of disease on the results of diagnostic tests for use in detecting hyperadrenocorticism in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 207(4), 445–451.
- Kaufman, R. M., Djulbegovic, B., Gernsheimer, T., Kleinman, S., Tinmouth, A. T., Capocelli, K. E., ... Tobian, A. A. R. (2015). Platelet transfusion: A clinical practice guideline from the AABB. *Annals*

- of *Internal Medicine*, 162(3), 205–213.
- Keh, D., Trips, E., Marx, G., Wirtz, S. P., Abduljawwad, E., Bercker, S., ... Goldmann, A. (2016). SepNet–Critical Care Trials Group: Effect of hydrocortisone on development of shock among patients with severe sepsis: The HYPRESS randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 316(17), 1775–1785.
- Kenney, E. M., Rozanski, E. A., Rush, J. E., Delaforcade-Buress, A. M., Berg, J. R., Silverstein, D. C., ... Shaw, S. P. (2010). Association between outcome and organ system dysfunction in dogs with sepsis: 114 cases (2003-2007). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 236(1), 83–87.
- Kim, S. D., Baker, P., DeLay, J., & Wood, R. D. (2016). Thrombomodulin Expression in Tissues From Dogs With Systemic Inflammatory Disease. *Veterinary Pathology*, 53(4), 797–802.
- Kimball, E. J., Mone, M. C., Wolfe, T. R., Baraghoshi, G. K., & Alder, S. C. (2007). Reproducibility of bladder pressure measurements in critically ill patients. *Intensive Care Medicine*, 33(7), 1195–1198.
- King, L. G. (1994). Postoperative complications and prognostic indicators in dogs and cats with septic peritonitis: 23 cases (1989-1992). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 204(3), 407–414.
- Klonoff-Cohen, H., Barrett-Connor, E. L., & Edelstein, S. L. (1992). Albumin levels as a predictor of mortality in the healthy elderly. *Journal of Clinical Epidemiology*, 45(3), 207–212.
- Kocaturk, M., Martinez, S., Eralp, O., Tvarijonavičiute, A., Ceron, J., & Yilmaz, Z. (2010). Prognostic value of serum acute-phase proteins in dogs with parvoviral enteritis. *Journal of Small Animal Practice*, 51(9), 478–483.
- Koh, I. H. J., Menchaca-Diaz, J. L., Koh, T. H., Souza, R. L., Shu, C. M., Rogerio, V. E., & Liberatore, A. M. A. (2010). Microcirculatory evaluation in sepsis: A difficult task. *Shock*, 34(SUPPL. 1), 27–33.
- Kraut, J. A., & Madias, N. E. (2014). Lactic acidosis. *New England Journal of Medicine*, 371(24), 2309–2319.
- KuKanich, B., & Wiese, A. J. (2017). Opioides. In K. A. Grimm, L. A. Lamont, W. J. Tranquilli, S. A. Greene, & S. A. Robertson (Eds.), *Lumb & Jones Anestesiologia e Analgesia em Veterinária* (5th ed., p. 354). Rio de Janeiro: Roca.
- Kumar, A., Roberts, D., Wood, K. E., Light, B., Parrillo, J. E., Sharma, S., ... Cheang, M. (2006). Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Critical Care Medicine*, 34(6), 1589–1596.
- Kutinsky, I., Blakley, S., & Roche, V. (1999). Normal D-dimer levels in patients with pulmonary embolism. *Archives of Internal Medicine*, 159(14), 1569–1572.
- Kuzi, S., Segev, G., Haruvi, E., & Aroch, I. (2010). Plasma antithrombin activity as a diagnostic and prognostic indicator in dogs: a retrospective study of 149 dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 24(3). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(3), 587–596.
- Lagutchik, M. S., Ogilvie, G. K., Hackett, T. B., & Wingfield, W. E. (1998). Increased lactate concentrations in III and injured dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 8(2), 117–127.
- Lamb, C. R., Wrigley, R. H., Simpson, K. W., Hijfte, M. F. V., Garden, O. A., Smyth, J. B. A., ... White, R. N. (1996). Ultrasonographic diagnosis of portal vein thrombosis in four dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 37(2), 121–129.
- Lamontagne, F., Meade, M. O., Hébert, P. C., Asfar, P., Lauzier, F., Seely, A. J. E., ... Heyland, D. K. (2016). Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicentre pilot randomized controlled trial. *Intensive Care Medicine*, 42(4), 542–550.
- Landry, D. W., Levin, H. R., Gallant, E. M., Ashton, R. C., Seo, S., D'Alessandro, D., ... Oliver, J. A. (1997). Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation*, 95(5), 1122–1125.

- Lanz, O. I., Ellison, G. W., Bellah, J. R., Weichman, G., & VanGilder, J. (2001). Surgical treatment of septic peritonitis Without abdominal drainage in 28 dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 37(1), 87–92.
- LaRue, M. J., & Murtaugh, R. J. (1990). Pulmonary thromboembolism in dogs: 47 cases (1986-1987). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 197(10), 1368–1372.
- Lauzier, F., Lévy, B., Lamarre, P., & Lesur, O. (2006). Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: A randomized clinical trial. *Intensive Care Medicine*, 32(11), 1782–1789.
- Leadley Jr, R. J., Kasiewski, C. J., Bostwick, J. S., Bentley, R., McVey, M. J., White, F. J., ... Dunwiddie, C. T. (1997). Comparison of enoxaparin, hirulog, and heparin as adjunctive antithrombotic therapy during thrombolysis with rtPA in the stenosed canine coronary artery. *Thrombosis and Haemostasis*, 78(1), 1278–1285.
- Levi, M. (2001). Pathogenesis and treatment of disseminated intravascular coagulation in the septic patient. *Journal of Critical Care*, 16(4), 167–177.
- Levin, G. M., Bonczynski, J. J., Ludwig, L. L., Barton, L. J., & Loar, A. S. (2004). Lactate as a diagnostic test for septic peritoneal effusions in dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 40(5), 364–371.
- Levy, M. M., Dellinger, R. P., Townsend, S. R., Linde-Zwirble, W. T., Marshall, J. C., Bion, J., ... Angus, D. C. (2010). The surviving sepsis campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Medicine*, 36(2), 222–231.
- Levy, M. M., Fink, M. P., Marshall, J. C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., ... Ramsay, G. (2003). 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Medicine*, 29(4), 530–538.
- Levy, M. M., Rhodes, A., Phillips, G. S., Townsend, S. R., Schorr, C. A., Beale, R., ... Dellinger, R. P. (2014). Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Intensive Care Medicine*, 40(11), 1623–1633.
- Li, R. H. L., & Chan, D. L. (2016). Evaluation of platelet function using multiple electrode platelet aggregometry in dogs with septic peritonitis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 26(5), 630–638.
- Libersan, D., Khalil, A., Dagenais, P., Quan, E., Delorme, F., Uzan, A., & Latour, J. G. (1998). The low molecular weight heparin, enoxaparin, limits infarct size at reperfusion in the dog. *Cardiovascular Research*, 37(3), 656–666.
- Lip, G. Y., & Lowe, G. D. (1995). Fibrin D-dimer: a useful clinical marker of thrombogenesis? *Clinical Science*, 89(3), 205–214.
- Liu, D. T., Brown, D. C., & Silverstein, D. C. (2012). Early nutritional support is associated with decreased length of hospitalization in dogs with septic peritonitis: A retrospective study of 45 cases (2000-2009). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 22(4), 453–459.
- Lopez, A., Lane, I. F., & Hanna, P. (1995). Adult respiratory distress syndrome in a dog with necrotizing pancreatitis. *The Canadian Veterinary Journal*, 36(4), 240.
- Lucas, C. E., Sugawa, C., Riddle, J., Rector, F., Rosenberg, B., & Walt, A. J. (1971). Natural History and Surgical Dilemma of “Stress” Gastric Bleeding. *Archives of Surgery*, 102(4), 266–273.
- Luschini, M. A., Fletcher, D. J., & Schoeffler, G. L. (2010). Incidence of ionized hypocalcemia in septic dogs and its association with morbidity and mortality: 58 cases (2006-2007). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 20(4), 406–412.
- Lynch Jr, J.J., Sitko, G.R., Lehman, E.D. and Vlasuk, G. P. (1995). Primary prevention of coronary arterial thrombosis with the factor Xa inhibitor rTAP in a canine electrolytic injury model. *Thrombosis and Haemostasis*, 74(2), 640–645.
- Lyu, X., Xu, Q., Cai, G., Yan, J., & Yan, M. (2015). Efficacies of fluid resuscitation as guided by lactate

- clearance rate and central venous oxygen saturation in patients with septic shock. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 95(7), 496–500.
- Malay, M. B., Ashton Jr, R. C., Landry, D. W., & Townsend, R. N. (1999). Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 47(4), 699.
- Malbrain, M. L. (2006). Different techniques to measure intra-abdominal pressure (IAP): time for a critical re-appraisal. In *Applied Physiology in Intensive Care Medicine* (pp. 105–119). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Malbrain, M. L. N. G., Cheatham, M. L., Kirkpatrick, A., Sugrue, M., Parr, M., De Waele, J., ... Wilmer, A. (2006). Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Medicine*, 32(11), 1722–1732.
- Mallett, S. V., & Cox, D. J. A. (1992). Thrombelastography. *British Journal of Anaesthesia*, 69(3), 307–313.
- Marschner, C. B., Kristensen, A. T., Rozanski, E. A., McEvoy, F. J., Kühnel, L., Taeymans, O., ... Wiinberg, B. (2017). Diagnosis of canine pulmonary thromboembolism by computed tomography and mathematical modelling using haemostatic and inflammatory variables. *Veterinary Journal*, 229, 6–12.
- Martin, L. G., Luther, T. Y., Alperin, D. C., Gay, J. M., & Hines, S. A. (2008). Serum antibodies against human albumin in critically ill and healthy dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(7), 1004–1009.
- Martinod, K., & Wagner, D. (2014). Thrombosis: tangled up in NETs. *Blood*, 23(2), 768–776.
- Mastrorilli, C., Dondi, F., Agnoli, C., Turba, M. E., Vezzali, E., & Gentilini, F. (2007). Clinicopathologic features and outcome predictors of *Leptospira interrogans Australis* serogroup infection in dogs: a retrospective study of 20 cases (2001–2004). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(1), 3–10.
- Mathews, K. (2006). Hypoalbuminemia. In K. Mathews (Ed.), *Veterinary Emergency and Critical Care Manual* (2nd ed., pp. 431–433). Guelph, Ontario: Lifelearn.
- Mathews, K. A., & Barry, M. (2005). The use of 25% human serum albumin: Outcome and efficacy in raising serum albumin and systemic blood pressure in critically ill dogs and cats. *J Vet Emerg Crit Care* 2005; 15. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 15, 110–118.
- Matthay, M. A., Ware, L. B., & Zimmerman, G. A. (2012). The acute respiratory distress syndrome Find the latest version : Review series The acute respiratory distress syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*, 122(8), 2731–2740.
- Mazzaferro, E. M., Rudloff, E., & Kirby, R. (2002). The role of albumin replacement in the critically ill veterinary patient. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 12(2), 113–124.
- McClanahan, T. B., Hicks, G. W., Morrison, A. L., Peng, Y. W., Janiczek-Dolphin, N., Mertz, T. E., ... Leadley, R. (2001). The antithrombotic effects of CI-1031 (ZK-807834) and enoxaparin in a canine electrolytic injury model of arterial and venous thrombosis. *European Journal of Pharmacology*, 432(2–3), 187–194.
- Meirelles, C. M. J., & de Aguilar-Nascimento, J. E. (2011). Enteral or parenteral nutrition in traumatic brain injury: a prospective randomised trial. *Nutricion Hospitalaria*, 26(5), 1120–1124.
- Meldrum, D. R., Moore, F. A., Moore, E. E., Franciose, R. J., Sauaia, A., & Burch, J. M. (1997). Prospective characterization and selective management of the abdominal compartment syndrome. *American Journal of Surgery*, 174(6), 667–673.
- Mellet, A. M., Nakamura, R. K., & Bianco, D. (2011). A prospective study of clopidogrel therapy in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(1), 71–75.
- Meneghini, C., Rabozzi, R., & Franci, P. (2016). Correlation of the ratio of caudal vena cava diameter and aorta diameter with systolic pressure variation in anesthetized dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 77(2), 137–143.

- Mentula, P., Hienonen, P., Kemppainen, E., Puolakkainen, P., & Leppäniemi, A. (2010). Surgical decompression for abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis. *Archives of Surgery*, 145(8), 764–769.
- Mestre, M., Clairefond, P., Mardiguian, J., Trillou, M., Le Fur, G., & Uzan, A. (1985). Comparative effects of heparin and PK 10169, a low molecular weight fraction, in a canine model of arterial thrombosis. *Thrombosis Research*, 38(4), 389–399.
- Meziani, F., Delabranche, X., Asfar, P., & Toti, F. (2010). Bench-to-bedside review: Circulating microparticles - a new player in sepsis? *Critical Care*, 14(5).
- Miller, S. I., Wallace, R. J., Musher, D. M., Septimus, E. J., Kohl, S., & Baughn, R. E. (1980). Hypoglycemia as a manifestation of sepsis. *The American Journal of Medicine*, 68(5), 649–654.
- Mockros, L. F., Hirsch, S. D., Zuckerman, L., Caprini, J. A., Robinson, W. P., & Vagher, J. P. (1979). Anticoagulant kinetics following bolus injection of heparin. *Thrombosis and Haemostasis*, 42(1), 1248–1260.
- Modiano, J. (2000). Immunoglobulins. In B. Feldman & N. Jain (Eds.), *Schalm's Veterinary Hematology* (5th ed., pp. 904–909). Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott Williams & Wilkins.
- Monnet, X., Marik, P., & Teboul, J. L. (2016). Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine*, 42(12), 1935–1947.
- Monteiro, E. R., Rodrigues, A., Assis, H. M. Q., Campagnol, D., & Quitzan, J. G. (2009). Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 36(1), 25–33.
- Moore-Olufemi, S. D., Xue, H., Allen, S. J., Moore, F. A., Stewart, R. H., Laine, G. A., & Cox, C. S. (2005). Effects of primary and secondary intra-abdominal hypertension on mesenteric lymph flow: Implications for the abdominal compartment syndrome. *Shock*, 23(6), 571–575.
- Mouncey, P. R., Osborn, T. M., Power, G. S., Harrison, D. A., Sadique, M. Z., Grieve, R. D., ... Rowan, K. M. (2015). Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *New England Journal of Medicine*, 372(14), 1301–1311.
- Mueller, M. G., Ludwig, L. L., & Barton, L. J. (2001). Use of closed-suction drains to treat generalized peritonitis in dogs and cats: 40 cases (1997–1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219(6), 789–794.
- Munsterman, A. S., & Hanson, R. R. (2009). Comparison of direct and indirect methods of intra-abdominal pressure measurement in normal horses: Original study. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 19(6), 545–553.
- Myburgh, J. A., Higgins, A., Jovanovska, A., Lipman, J., Ramakrishnan, N., & Santamaria, J. (2008). A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Medicine*, 34(12), 2226–2234.
- Mythen, M. G. (2005). Postoperative gastrointestinal tract dysfunction. *Anesthesia & Analgesia*, 100(1), 196–204.
- Nel, M., Lobetti, R. G., Keller, N., & Thompson, P. N. (2004). Prognostic value of blood lactate, blood glucose, and hematocrit in canine babesiosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(4), 471–476.
- Nelson, D. P., Samsel, R. W., Wood, L. D., & Schumacker, P. . (1988). Pathological supply dependence of systemic and intestinal O₂ uptake during endotoxemia. *Journal of Applied Physiology*, 64(6), 2410–2419.
- Nestor, D. D., McCullough, S. M., & Schaeffer, D. J. (2004). Biochemical analysis of neoplastic versus nonneoplastic abdominal effusions in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 40(5), 372–375.
- Nicholson, J. P., Wolmarans, M. R., & Park, G. R. (2000). The role of albumin in critical illness. *British Journal of Anaesthesia*, 85(4), 599–610.

- Nielsen, L. K., & Whelan, M. (2012). Compartment syndrome: Pathophysiology, clinical presentations, treatment, and prevention in human and veterinary medicine. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 22(3), 291–302.
- O'Horo, J. C., Maki, D. G., Krupp, A. E., & Safdar, N. (2014). Arterial catheters as a source of bloodstream infection: A systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine*, 42(6), 1334–1339.
- O'Shaughnessy, D. F. (2004). British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *British Journal of Haematology*, 126, 11–28.
- Oricco, S., Rabozzi, R., Meneghini, C., & Franci, P. (2019). Usefulness of focused cardiac ultrasonography for predicting fluid responsiveness in conscious, spontaneously breathing dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 80(4), 369–377.
- Otabe, K., Ito, T., Sugimoto, T., & Yamamoto, S. (2000). C-reactive protein (CRP) measurement in canine serum following experimentally-induced acute gastric mucosal injury. *Laboratory Animals*, 34(4), 434–438.
- Otto, C. M., Rieser, T. M., Brooks, M. B., & Russell, M. W. (2000). Evidence of hypercoagulability in dogs with parvoviral enteritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217(10), 1500–1504.
- Palmer, K. G., King, L. G., & Van, T. W. (1998). Clinical manifestations and associated disease syndromes in dogs with cranial vena cava thrombosis: 17 cases (1989-1996). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 213(2), 220–224.
- Pang, D. S., & Boysen, S. (2007). Lactate in veterinary critical care: pathophysiology and management. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 43(5), 270–279.
- Paranjape, V. V., Shih, A. C., & Garcia-Pereira, F. L. (2019). Use of a modified passive leg-raising maneuver to predict fluid responsiveness during experimental induction and correction of hypovolemia in healthy isoflurane-anesthetized pigs. *American Journal of Veterinary Research*, 80(1), 24–32.
- Parent, C., King, L. G., Walker, L. M., & Van, T. W. (1996). Clinical and clinicopathologic findings in dogs with acute respiratory distress syndrome: 19 cases (1985-1993). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 208(9), 1419–1427.
- Parkinson, S., Tolbert, M. K., Messenger, K., Odunayo, A., Brand, M., Davidson, G., ... Papich, M. G. (2015). Evaluation of the effect of orally administered acid suppressants on intragastric pH in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(1), 104–112.
- Patel, B. M., Chittock, D. R., Russell, J. A., & Walley, K. R. (2002). Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology*, 96(3), 576–582.
- Patricio, G. C. F., Eyherabide, A. R., Dias, R. A., Tannuri, U., Brunetto, M. A., & Cortopassi, S. R. G. (2018). Early parenteral nutrition in enterectomized dogs. *Pesquisa Veterinaria Brasileira*, 38(3), 482–488.
- Peake, S. L., Delaney, A., Bailey, M., Bellomo, R., Cameron, P. A., Cooper, D. J., ... Williams, P. (2014). Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *New England Journal of Medicine*, 371(16), 1496–1506.
- Peura, D. A., & Johnson, L. F. (1985). Cimetidine for prevention and treatment of gastroduodenal mucosal lesions in patients in an intensive care unit. *Annals of Internal Medicine*, 103(2), 173–177.
- Pinsky, M. R. (2018). Cardiopulmonary interactions: physiologic basis and clinical applications. *Annals of the American Thoracic Society*, 15(Supplement 1), S45–S48.
- Pletz, M. W., Bloos, F., Burkhardt, O., Brunkhorst, F. M., Bode-Böger, S. M., Martens-Lobenhoffer, J., ... Welte, T. (2010). Pharmacokinetics of moxifloxacin in patients with severe sepsis or septic shock. *Intensive Care Medicine*, 36(6), 979–983.
- Pollack, L. A., Van Santen, K. L., Weiner, L. M., Dudeck, M. A., Edwards, J. R., & Srinivasan, A.

- (2016). Antibiotic stewardship programs in U.S. acute care hospitals: Findings from the 2014 national healthcare safety network annual hospital survey. *Clinical Infectious Diseases*, 63(4), 443–449.
- Powell, C., Thompson, L., & Murtaugh, R. J. (2013). Type III hypersensitivity reaction with immune complex deposition in 2 critically ill dogs administered human serum albumin. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 23(6), 598–604.
- Purvis, D., & Kirby, R. (1994). Systemic inflammatory response syndrome: septic shock. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 24(6), 1225–1247.
- Queau, Y., Larsen, J. A., Kass, P. H., Glucksman, G. S., & Fascetti, A. J. (2011). Factors associated with adverse outcomes during parenteral nutrition administration in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(3), 446–452.
- Rader, R. A., & Johnson, J. A. (2010). Determination of normal intra-abdominal pressure using urinary bladder catheterization in clinically healthy cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 20(4), 386–392.
- Rafati, M. R., Rouini, M. R., Mojtahedzadeh, M., Najafi, A., Tavakoli, H., Gholami, K., & Fazeli, M. R. (2006). Clinical efficacy of continuous infusion of piperacillin compared with intermittent dosing in septic critically ill patients. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 28(2), 122–127.
- Ralphs, C. C., Jessen, C. R., & Lipowitz, A. J. (2003). Risk factors for leakage following intestinal anastomosis in dogs and cats: 115 Cases (1991–2000). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 223(1), 73–77.
- Randle, N. W., Hubert-Hartmann, K., & Mulheran, L. C. (1984). Serum albumin levels: relationship to length of hospital stay. *Hospital Pharmacy*, 19(12), 802–805.
- Rangel Frausto, M. S., Pittet, D., Costigan, M., Hwang, T., Davis, C. S., & Wenzel, R. P. (1995). The Natural History of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS): A Prospective Study. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 273(2), 117–123.
- Rebello, S. S., Bentley, R. G., Morgan, S. R., Kasiewski, C. J., Chu, V., Perrone, M. H., & Leadley, R. J. (2001). Antithrombotic efficacy of a novel factor Xa inhibitor, FXV673, in a canine model of coronary artery thrombolysis. *British Journal of Pharmacology*, 133(7), 1190–1198.
- Reed, S. F., Britt, R. C., Collins, J., Weireter, L., Cole, F., & Britt, L. D. (2006). Aggressive surveillance and early catheter-directed therapy in the management of intra-abdominal hypertension. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*, 61(6), 1359–1363.
- Remillard, R. L., & Saker, K. E. (2010). Parenteral-assisted feeding. In M. S. Hand, C. . Thatcher, R. L. Remillard, P. Roudebush, & B. J. Novotny (Eds.), *Small Animal Clinical Nutrition* (5th ed., pp. 477–500). Topeka: Mark Morris Institute.
- Respass, M., O'Toole, T. E., Taeymans, O., Rogers, C. L., Johnston, A., & Webster, C. R. L. (2012). Portal Vein Thrombosis in 33 Dogs: 1998–2011. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(2), 230–237.
- Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., ... Dellinger, R. P. (2017). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. In *Critical Care Medicine* (Vol. 45).
- Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S., Ressler, J., Muzzin, A., Knoblich, B., ... Tomlanovich, M. (2001). EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY IN THE TREATMENT OF SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK. *The New England Journal of Medicine*, 345(19), 1368–1377.
- Roberts, J.A., Abdul-Aziz, M. H., Lipman, J., Mouton, J. W., Vinks, A. A., Felton, T. W., ... Drusano, G. (2014). International Society of Anti-Infective Pharmacology and the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: . *Lancet Infect Dis*, 14(6), 498–509.
- Roberts, Jason A., Boots, R., Rickard, C. M., Thomas, P., Quinn, J., Roberts, D. M., ... Lipman, J.

- (2007). Is continuous infusion ceftriaxone better than once-a-day dosing in intensive care? A randomized controlled pilot study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 59(2), 285–291.
- Roberts, Jason A., Lipman, J., Blot, S., & Rello, J. (2008). Better outcomes through continuous infusion of time-dependent antibiotics to critically ill patients? *Current Opinion in Critical Care*, 14(4), 390–396.
- Rochwerg, B., Alhazzani, W., Sindi, A., Heels-Ansdell, D., Thabane, L., Fox-Robichaud, A., ... Ip, W. C. (2014). Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 161(5), 347–355.
- Ropski, M. K., Guillaumin, J., Monnig, A. A., Townsend, K., & McLoughlin, M. A. (2017). Use of cryopoor plasma for albumin replacement and continuous antimicrobial infusion for treatment of septic peritonitis in a dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 27(3), 348–356.
- Runer, E. R., Osterman, J., & Brennan, J. R. (2002). Adrenal insufficiency in a patient with severe hypotension caused by bilateral adrenal hemorrhage. *Endocrine Practice*, 8(4), 307–310.
- SAFE Study Investigators: Finfer, S., McEvoy, S., & et al. (2011). Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Medicine*, 37(1), 86–96.
- Sanderson, J. J., Boysen, S. R., McMurray, J. M., Lee, A., & Stillion, J. R. (2017). The effect of fasting on gastrointestinal motility in healthy dogs as assessed by sonography. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 27(6), 645–650.
- Sano, H., Seo, J., Wightman, P., Cave, N. J., Giese, M. A., Johnson, C. B., & Chambers, P. (2018). Evaluation of pulse pressure variation and pleth variability index to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated isoflurane-anesthetized dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 28(4), 301–309.
- Schaefer, H., Kohn, B., Schweigert, F. J., & Raila, J. (2011). Quantitative and qualitative urine protein excretion in dogs with severe inflammatory response syndrome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(6), 1292–1297.
- Scheer, B. V., Perel, A., & Pfeiffer, U. J. (2002). Clinical review: complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care medicine. *Critical Care*, 6(3), 199–204.
- Schiffer, C. A., Bohlke, K., Delaney, M., Hume, H., Magdalinski, A. J., McCullough, J. J., ... Anderson, K. C. (2018). Platelet transfusion for patients with cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 36(3), 283–299.
- Schmid-Schönbein, G. W., & Chang, M. (2014). The autodigestion hypothesis for shock and multi-organ failure. *Annals of Biomedical Engineering*, 42(2), 405–414. <https://doi.org/10.1007/s10439-013-0891-6>
- Schmitz, D., Wilsenack, K., Lendemanns, S., Schedlowski, M., & Oberbeck, R. (2007). β -Adrenergic blockade during systemic inflammation: Impact on cellular immune functions and survival in a murine model of sepsis. *Resuscitation*, 72(2), 286–294.
- Schramm, P., Klein, K. U., Falkenberg, L., Berres, M., Closhen, D., Werhahn, K. J., ... Engelhard, K. (2012). Impaired cerebrovascular autoregulation in patients with severe sepsis and sepsis-associated delirium. *Critical Care*, 16(5).
- Schulte, W., Bernhagen, J., & Bucala, R. (2013). Cytokines in sepsis: Potent immunoregulators and potential therapeutic targets - An updated view. *Mediators of Inflammation*, 2013.
- Scott, K. C., Hansen, B. D., & DeFrancesco, T. C. (2009). Coagulation effects of low molecular weight heparin compared with heparin in dogs considered to be at risk for clinically significant venous thrombosis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 19, 74–80.
- Seymour, C., Liu, V., Iwashyna, T., & et al. (2016). Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 315, 762–774.

- Shankar-Hari, M., Phillips, G. S., Levy, M. L., Seymour, C. W., Liu, V. X., Deutschman, C. S., ... Singer, M. (2016). 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). *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 315(8), 775–787.
- Sharshar, T., Carlier, R., Bernard, F., Guidoux, C., Brouland, J. P., Nardi, O., ... Annane, D. (2007). Brain lesions in septic shock: A magnetic resonance imaging study. *Intensive Care Medicine*, 33(5), 798–806.
- Shiu, J., Wang, E., Tejani, A. M., & Wasdell, M. (2013). Continuous versus intermittent infusions of antibiotics for the treatment of severe acute infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(3).
- Silverstein, Deborah C., Waddell, L. S., Drobatz, K. J., & King, L. G. (2007). Vasopressin therapy in dogs with dopamine-resistant hypotension and vasodilatory shock: Case Series. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 17(4), 399–408.
- Sime, F. B., Roberts, M. S., Peake, S. L., Lipman, J., & Roberts, J. A. (2012). Does beta-lactam pharmacokinetic variability in critically ill patients justify therapeutic drug monitoring? A systematic review. *Annals of Intensive Care*, 2(1), 1–11.
- Simpson, S. Q., Gaines, M., Hussein, Y., & Badgett, R. G. (2016). Early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock: A living systematic review. *Journal of Critical Care*, 36, 43–48.
- Singer, M. (2014). The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence*, 5(1), 66–72.
- Singer, M., Deutschman, C., Seymour, C., & et al. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 315, 801–810.
- Skillman, J. J. (1976). The role of albumin and oncologically active fluids in shock. *Critical Care Medicine*, 4(2), 55–61.
- Sligl, W. I., Milner, Jr., D. A., Sundar, S., Mphatswe, W., & Majumdar, S. R. (2009). Safety and Efficacy of Corticosteroids for the Treatment of Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 49(1), 93–101.
- Snow, S. J., Ari Jutkowitz, L., & Brown, A. J. (2010). Trends in plasma transfusion at a veterinary teaching hospital: 308 patients (1996-1998 and 2006-2008). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 20(4), 441–445.
- Solomkin, J. S., Mazuski, J. E., Bradley, J. S., Rodvold, K. A., Goldstein, E. J., Baron, E. J., ... Gorbach, S. (2010). Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Surgical Infections*, 11(1), 79–109.
- Spinosa, H. S. (2011a). Antibióticos que Interferem na Síntese da Parede Celular: Betalactâmicos. In H. S. Spinosa, S. L. Górniak, & M. M. Bernardi (Eds.), *Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária* (5th ed., pp. 442–449). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda.
- Spinosa, H. S. (2011b). Medicamentos que Interferem nas Funções Gastrointestinais. In H. S. Spinosa, S. L. Górniak, & M. M. Bernardi (Eds.), *Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária* (5th ed., pp. 395–406). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda.
- Sprung, C. L., Annane, D., Keh, D., Moreno, R., Singer, M., Freivogel, K., ... Laterre, P. F. (2008). Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *New England Journal of Medicine*, 358(2), 111–124.
- Staatz, A. J., Monnet, E., & Seim, H. B. (2002). Open peritoneal drainage versus primary closure for the treatment of septic peritonitis in dogs and cats: 42 cases (1993-1999). *Veterinary Surgery*, 31(2), 174–180. <https://doi.org/10.1053/jvet.2002.31043>
- Steinberg, D. (1979). On leaving the peritoneal cavity open in acute generalized suppurative peritonitis. *The American Journal of Surgery*, 137(2), 216–220.

- Stevenson, C. K., Kidney, B. A., Duke, T., Snead, E. C. R., Mainar-Jaime, R. C., & Jackson, M. L. (2007). Serial blood lactate concentrations in systemically ill dogs. *Veterinary Clinical Pathology*, 36(3), 234–239.
- Stokol, T., Brooks, M. B., Erb, H. N., & Mauldin, G. E. (2000). D-dimer concentrations in healthy dogs and dogs with disseminated intravascular coagulation. *American Journal of Veterinary Research*, 61(4), 393–398.
- Sun, J. K., Mu, X. W., Li, W. Q., Tong, Z. H., Li, J., & Zheng, S. Y. (2013). Effects of early enteral nutrition on immune function of severe acute pancreatitis patients. *World Journal of Gastroenterology*, 19(6), 917–922.
- Swann, H., Hughes, D., & Drobatz, K. J. (1996). Use of abdominal fluid pH, pO₂(glucose), and (lactate) to differentiate bacterial peritonitis from non-bacterial causes of abdominal effusion in dogs and cats. *Proceed International Veterinary Emergency and Critical Care Society Meeting, San Antonio, TX*, 884.
- Takeuchi, O., & Akira, S. (2010). Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 40(8), 05–20.
- Teboul, J. ., & Monnet, X. (2013). Pulse pressure variation and ARDS. *Minerva Anestesiologica*, 79(4), 398–407.
- Teboul, J. L., Monnet, X., Chemla, D., & Michard, F. (2019). Arterial pulse pressure variation with mechanical ventilation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 199(1), 22–31.
- Teo, J., Liew, Y., Lee, W., & Kwa, A. L. H. (2014). Prolonged infusion versus intermittent boluses of β -lactam antibiotics for treatment of acute infections: A meta-analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 43(5), 403–411.
- Tian, H. H., Han, S. S., Lv, C. J., Wang, T., Li, Z., Hao, D., ... Wang, X. Z. (2012). The effect of early goal lactate clearance rate on the outcome of septic shock patients with severe pneumonia. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue= Chinese Critical Care Medicine= Zhongguo Weizhongbing Jijiuyixue*, 24(1), 42–45.
- Tolbert, K., Bissett, S., King, A., Davidson, G., Papich, M., Peters, E., & Degernes, L. (2011). Efficacy of oral famotidine and 2 omeprazole formulations for the control of intragastric pH in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(1), 47–54.
- Trow, A. V., Rozanski, E. A., DeLaforcade, A. M., & Chan, D. L. (2008). Evaluation of use of human albumin in critically ill dogs: 73 Cases (2003-2006). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 233(4), 607–612.
- Tsukamoto, A., Ohno, K., Maeda, S., Nakashima, K., Fukushima, K., Fujino, Y., ... Tsujimoto, H. (2012). Effect of mosapride on prednisolone-induced gastric mucosal injury and gastric-emptying disorder in dog. *Journal of Veterinary Medical Science*, 74(9), 1103–1108.
- Udy, A. A., Varghese, J. M., Altukroni, M., Briscoe, S., McWhinney, B.C.}Ungerer, J. P., Lipman, J., & Roberts, J. A. (2012). Subtherapeutic initial β -lactam concentrations in select critically ill patients. *Chest*, 142(1), 30–39.
- Vaden, S. L., Turman, C. A., Harris, T. L., & Marks, S. L. (2010). The prevalence of albuminuria in dogs and cats in an ICU or recovering from anesthesia. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 20(5), 479–487.
- Van Leeuwen, P. A., Boermeester, M. A., Houdijk, A. P., Ferwerda, C. C., Cuesta, M. A., Meyer, S., & Wesdorp, R. I. (1994). Clinical significance of translocation. *Gut*, 35(1), S28–S34.
- Van Winkle, T. J., Liu, S. M., & Hackner, S. G. (1993). Clinical and pathological features of aortic thromboembolism in 36 dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 3(1), 13–21.
- van Zanten, A. R. H., Polderman, K. H., van Geijlswijk, I. M., van der Meer, G. Y. G., Schouten, M. A., & Girbes, A. R. J. (2008). Ciprofloxacin pharmacokinetics in critically ill patients: A prospective cohort study. *Journal of Critical Care*, 23(3), 422–430.
- Varosyan, A., Mkhoyan, G., Harutyunyan, G., & Hakobyan, R. (2007). Epidural analgesia decreases

- intraabdominal pressure in postoperative patients with intraabdominal hypertension: 8AP1-8. *European Journal of Anaesthesiology*, 24, 87.
- Vegar-Brozovic, V., Brezak, J., & Brozovic, I. (2008). Intra-Abdominal Hypertension: Pulmonary and Cerebral Complications. *Transplantation Proceedings*, 40(4), 1190–1192.
- Vegar-Brozovic, V., & Stoic-Brezak, J. (2006). Pathophysiology of Abdominal Compartment Syndrome. *Transplantation Proceedings*, 38(3), 833–835.
- Vidal, M. G., Weisser, J. R., Gonzalez, F., Toro, M. A., Loudet, C., Balasini, C., ... Estenssoro, E. (2008). Incidence and clinical effects of intra-abdominal hypertension in critically ill patients. *Critical Care Medicine*, 36(6), 1823–1831.
- Vilar, P., Couto, C.G., Westendorf, N., Iazbik, C., Charske, J. and Marin, L. (2008). Thromboelastographic tracings in retired racing greyhounds and in non-greyhound dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(2), 374–379.
- Villet, S., Chioloro, R. L., Bollmann, M. D., Revelly, J. P., Cayeux RN, M. C., Delarue, J., & Berger, M. M. (2005). Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clinical Nutrition*, 24(4), 502–509.
- Vincent, J. L., de Mendonça, A., Cantraine, F., Moreno, R., Takala, J., Suter, P. M., ... Blecher, S. (1998). Working Group on “Sepsis-Related Problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Critical Care Medicine*, 26(11), 1793–1800.
- Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonça, A., Bruining, H., ... Thijs, L. G. (1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Medicine*, 22(7), 707–710.
- Vital, M. A. B. F., & Acco, A. (2011). Agonistas e Antagonistas Colinérgicos. In H. S. Spinosa, S. L. Górniak, & M. M. Bernardi (Eds.), *Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária* (5th ed., pp. 64–76). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda.
- Volbeda, M., Wetterslev, J., Gluud, C., Zijlstra, J. G., van der Horst, I. C. C., & Keus, F. (2015). Glucocorticosteroids for sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Medicine*, 41(7), 1220–1234.
- Ward, P. A., & Gao, H. (2009). Sepsis, complement and the dysregulated inflammatory response. *J Cell Mol Med*, 1(3), 154–160.
- Warrit, K., Boscan, P., Ferguson, L. E., Bradley, A. M., Dowers, K. L., & Twedt, D. C. (2017). Effect of hospitalization on gastrointestinal motility and pH in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 251(1), 65–70.
- Watson, M. A., & Scott, M. G. (1995). Clinical utility of biochemical analysis of cerebrospinal fluid. *Clinical Chemistry*, 41(3), 343–360.
- Watts, J. A., & Maiorano, P. C. (1999). Trace amounts of albumin protect against ischemia and reperfusion injury in isolated rat hearts. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 31(9), 1653–1662.
- Whitehead, K., Cortes, Y., & Eirmann, L. (2016). Gastrointestinal dysmotility disorders in critically ill dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 26(2), 234–253.
- Whittemore, J. C., Marcum, B. A., Mawby, D. I., Coleman, M. V., Hacket, T. B., & Lappin, M. R. (2011). Associations among albuminuria, C-reactive protein concentrations, survival predictor index scores, and survival in 78 critically ill dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(4), 818–824.
- Wiinberg, B., Jensen, A. L., Johansson, P. I., Rozanski, E., Tranholm, M., & Kristensen, A. T. (2008). Thromboelastographic evaluation of hemostatic function in dogs with disseminated intravascular coagulation. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(2), 357–365.
- Wiinberg, Bo, Jensen, A. L., Rojkaer, R., Johansson, P., Kjølgaard-Hansen, M., & Kristensen, A. T. (2005). Validation of human recombinant tissue factor-activated thromboelastography on citrated

- whole blood from clinically healthy dogs. *Veterinary Clinical Pathology*, 34(4), 389–393.
- Wiinberg, Bo, & Kristensen, A. T. (2010). Thromboelastography in veterinary medicine. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 36(7), 747–756.
- Wilbur, J., & Shian, B. (2012). Diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *American Family Physician*, 86(10), 913–919.
- Wilde, J. T., Kitchen, S., Kinsey, S., Greaves, M., & Preston, F. E. (1989). Plasma D-dimer levels and their relationship to serum fibrinogen/fibrin degradation products in hypercoagulable states. *British Journal of Haematology*, 71(1), 65–70.
- Woolfson, J. M., & Dulisch, M. L. (1986). Open Abdominal Drainage in the Treatment of Generalized Peritonitis in 25 Dogs and Cats. *Veterinary Surgery*, 15(1), 27–32.
- Xu, J. Y., Chen, Q. H., Xie, J. F., Pan, C., Liu, S. Q., Huang, L. W., ... Qiu, H. B. (2014). Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Critical Care*, 18(6), 1–8.
- Yao, S. K., Ober, J. C., Ferguson, J. J., Maffrand, J. P., Anderson, H. V., Buja, L. M., & Willerson, J. T. (1994). Clopidogrel is more effective than aspirin as adjuvant treatment to prevent reocclusion after thrombolysis. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 267(2 36-2), 488–493.
- Yealy, D. M., Kellum, J. A., Huang, D. T., Barnato, A. E., Weissfeld, L. A., Pike, F., ... Angus, D. C. (2014). A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *New England Journal of Medicine*, 370(18), 1683–1693.
- Yin, J., Song, J., Lei, Y., Xu, X., & Chen, J. D. Z. (2014). Prokinetic effects of mirtazapine on gastrointestinal transit. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 306(9), 796–801.
- Yu, B., Tian, H. Y., Hu, Z. J., Zhao, C., Liu, L. X., Zhang, Y., ... Li, J. (2013). Comparison of the effect of fluid resuscitation as guided either by lactate clearance rate or by central venous oxygen saturation in patients with sepsis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 25(10), 578–583.
- Yunos, N. R. A. M., Bellomo, R., Hegarty, F. C., Story, D., Ho, L., & Bailey, M. (2012). Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 308(15), 1566–1572.
- Zacher, L. A., Berg, J., Shaw, S. P., & Kudej, R. K. (2010). Association between outcome and changes in plasma lactate concentration during presurgical treatment in dogs with gastric dilatation-volvulus: 64 cases (2002-2008). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 236(8), 892–897.
- Zadroga, R., Williams, D. N., Gottschall, R., Hanson, K., Nordberg, V., Deike, M., ... Hansen, G. T. (2013). Comparison of 2 blood culture media shows significant differences in bacterial recovery for patients on antimicrobial therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 56(6), 790–797.
- Zhang, David, Micek, S. T., & Kollef, M. H. (2015). Time to appropriate antibiotic therapy is an independent determinant of postinfection ICU and hospital lengths of stay in patients with sepsis. *Critical Care Medicine*, 43(10), 2133–2140.
- Zhang, Dong, Li, N., Dong, L., Fu, Y., Liu, Z., & Wang, Y. (2014). Evaluation of clinical application of ESICM acute gastrointestinal injury grading system: A single-center observational study. *Chinese Medical Journal*, 127(10), 1833–1836.
- Zhu, Q., & Solomon, S. (1992). Isolation and mode of action of rabbit corticostatic (Antiadrenocorticotropin) peptides. *Endocrinology*, 130(3), 1413–1423.
- Ziaja, M. (2013). Septic encephalopathy topical collection on infection. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 13(10).

7. Apêndices

7.1 Apêndice 1: escore SOFA

Escore SOFA:	1	2	3	4
Respiração PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	< 400	< 300	< 200 (sem suporte ventilatório)	< 100 (sem suporte ventilatório)
Coagulação Plaquetas (x 10 ³ /mm ³)	< 150	< 100	< 50	< 20
Fígado Bilirrubinas (mg/dL)	1,2 – 1,9	2,0 – 5,9	6,0 – 11,9	> 12,0
Cardiovascular Hipotensão	PAM < 70 mmHg	Dopamina ≤ 5 ou dobutamina (qualquer dose) *	Dopamina > 5 ou epinefrina ≤ 1 ou norepinefrina ≤ 0,1	Dopamina > 15 ou epinefrina > 0,1 ou norepinefrina > 0,1
Sistema nervoso central Escala de Coma de Glasgow	13 – 14	10 – 12	6 – 9	< 6
Rins Creatinina (mg/dL) ou débito urinário	1,2 – 1,9	2,0 – 3,4	3,5 – 4,9 ou < 500 mL/dia	> 5,0 ou < 200 mL/dia

*: agentes adrenérgicos administrados durante pelo menos 1 hora (doses em µg/kg/min)

O escore final é dado através da soma dos pontos localizados na parte superior das colunas da tabela de acordo com os parâmetros do paciente.

7.2 Apêndice 2: escala APPLE_{full} (versão completa)

			Creatinina (mg/dL) 0-0,62	1 0,63-1,35	8 1,36-2,26	9 > 2,26		
			9 < 5,1	Leucócitos (x 10⁹/L) 5,1-8,5	2 8,6-18	3 > 18		
6 < 2,6	7 2,6-3,0	9 3,1-3,2	Albumina (g/dL) 3,3-3,5	2 > 3,5				
10 < 90	4 90-94	1 95-97	SpO2 (%) 98-100					
			Bilirrubinas totais (md/dL) 0-0,23	6 0,24-0,46	4 0,47-0,93	3 > 0,93		
			Estado mental* 0	5 1	7 2	8 3	13 4	
			Frequência respiratória (mpm) < 25	3 25-36	5 37-38	6 49-60	5 > 60	
			Idade (anos) 0-2	6 3-5	8 6-8	7 > 8		
3 2	4 1	Efusões cavitárias* 0						
			Lactato (mg/dL) < 18,0	2 18,0-71,2	3 71,3-90,1	6 > 90,1		

*: pontuações referentes ao estado mental e às efusões cavitárias vide tabela abaixo

A pontuação final é calculada através da soma do valor no canto superior esquerdo da célula apropriada para cada um dos 10 parâmetros listados, sendo que o escore máximo é 80.

Estado mental: avaliar à admissão hospitalar, previamente à administração de sedativos ou analgésicos
0: normal
1: capaz de se manter em estação sem assistência, responsivo, porém prostrado
2: mantém-se em estação apenas assistido, responsivo, porém prostrado
3: incapaz de ficar em estação, responsivo
4: incapaz de ficar em estação, não responsivo

Efusões cavitárias: avaliação ultrassonográfica (técnicas de FAST ou TFAST)
0: ausência de líquido livre abdominal, torácico ou pericárdico
1: presença de líquido livre abdominal OU torácico OU pericárdico
2: presença de líquido livre em dois ou mais compartimentos (abdômen, tórax ou pericárdio)

7.3 Apêndice 3: escala APPLE_{fast} (versão rápida)

7 < 84	8 84- 102	9 103- 164	10 165- 273	Glicemia (mg/dL) > 273				
				Albumina (g/dL) 3,3-3,5	2 > 3,5			
				Lactato (mg/dL) < 18,0	4 18,0- 72,1	8 72,2- 90,1	12 > 90,1	
5 < 151	6 151- 200	3 201- 260	Plaquetas (x 10⁹/L) 261- 420.000		1 > 420			
				Estado mental* 0	4 1	6 2	7 3	14 4

*: pontuação referente ao estado mental vide tabela na página anterior.

A pontuação final é calculada através da soma do valor no canto superior esquerdo da célula apropriada para cada um dos 5 parâmetros listados, sendo que o escore máximo é 50.