



ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

**Síndrome de resposta inflamatória sistémica, sépsis e disfunção orgânica múltipla na
prática clínica de animais de companhia**

Carolina Abreu Silva

Coimbra, abril 2022



ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

**Síndrome de resposta inflamatória sistémica, sépsis e disfunção orgânica múltipla
na prática clínica de animais de companhia**

Coimbra, abril 2022

Carolina Abreu Silva

Aluna do mestrado integrado em Medicina Veterinária

Constituição do júri

Presidente do Júri: Professora Doutora Liliana Cristina
Pereira Montezinho

Arguente: Professor Doutor Hugo Corte-Real Vilhena

Orientador: Professor Doutor Pedro Miguel Pires de Carvalho

Orientador Interno

Prof. Doutor Pedro Carvalho

Coorientador Interno

Dra. Karla Cardoso

Orientador Externo

Dr. João Rui Parreira

Dissertação do Estágio Curricular do Ciclo de Estudos Conducente ao Grau de Mestre em
Medicina Veterinária da EUVG

Índice Geral

| | |
|--|-----|
| Índice Geral | iii |
| Índice de Figuras..... | iii |
| Índice de Gráficos | iii |
| Índice de Tabelas..... | v |
| Lista de abreviaturas..... | iii |
| Resumo | 2 |
| Abstract | 3 |
| Introdução | 4 |
| Patofisiologia..... | 5 |
| Resposta imunitária | 6 |
| Síndrome de resposta inflamatória sistémica (SIRS) | 7 |
| Etiologias comuns de SIRS | 9 |
| Síndrome de disfunção orgânica múltipla (MODS) | 9 |
| Choque séptico | 10 |
| Diagnóstico | 11 |
| Biomarcadores | 12 |
| Procalcitonina (PCT) | 12 |
| Lactato..... | 12 |
| Identificação da fonte de infeção | 13 |
| Predisposition, Insult, Response, Organ dysfunction/failure (PIRO) | 13 |
| Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) | 14 |
| Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA)..... | 14 |
| Abordagem terapêutica..... | 15 |
| Fluidoterapia..... | 16 |
| Hemoderivados | 17 |
| Correção da hipotensão | 18 |
| Dopamina | 18 |
| Norepinefrina | 18 |

| | |
|----------------------------------|----|
| Epinefrina | 18 |
| Dobutamina | 19 |
| Vasopressina | 19 |
| Monitorização | 19 |
| Prognóstico | 19 |
| Considerações finais | 20 |
| Anexo I | 21 |
| Anexo II | 22 |
| Referências bibliográficas | 23 |

Índice de Figuras

Figura 1- Reação inflamatória mediado por PAMPs e DAMPs - Adaptado de (Slaats et al., 2016). 7

Índice de Gráficos

Gráfico 1 - Relação entre SIRS, sépsis e infecção - Adaptado de (Silverstein, 2015) 6

Gráfico 2 - Evolução dos critérios de sépsis - Adaptado de (Carneiro et al., 2017) 8

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico de SIRS em cães e gatos - Adaptado de (Claire R. Sharp, 2018) 11

Tabela 2 - Antibióticos e doses recomendadas- Adaptado de (Silverstein, 2015) 16

Tabela 3 - Critérios para transfusão sanguínea/derivados- Adaptado de (Silverstein, 2015) 17

Tabela 4 - Doses recomendadas para transfusão de sangue e derivados- Adaptado de (Silverstein, 2015)..... 17

Lista de abreviaturas

ALT – Alanina aminotransferase

BPM - Batimentos por minuto

CAMV - Centro de atendimento médico-veterinário

COX-2 – Cicloxigenase 2

DAMP's – Padrões moleculares associados a lesão (*danger - associated molecular patterns*)

FC - Frequência cardíaca

FR - Frequência respiratória

IL – Interleucina

iNOS – isoforma induzível do óxido nítrico (*inducible nitric oxide synthase*)

IRA – Insuficiência renal aguda

IV – Intravenoso

MODS - Síndrome de disfunção orgânica múltipla (*Multiple Organ Dysfunction Syndrome*)

PA - Pressão arterial

PAMP's – padrões moleculares associados ao agente patogénico (*pathogen-associated molecular patterns*)

qSOFA – Avaliação sequencial rápida de falha orgânica (*quick Sequential Organ Failure Assessment*)

RPM - Respirações por minuto

SARS - Síndrome respiratória aguda grave

SIRS - Síndrome de resposta inflamatória sistémica (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*)

SOFA - Avaliação sequencial de falha orgânica (*Sequential Organ Failure Assessment*)

T°C – Temperatura (graus Celsius)

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa (*tumor necrosis factor alpha*)

TRC - Tempo de repleção capilar

UCI - Unidade de cuidados intensivos

Crêterios usados na síndrome de resposta inflamatória sist mica (SIRS) e sépsis, na prática clínica de animais de companhia

Carolina Abreu Silva ^a, João Parreira ^b, Karla Cardoso ^a, Pedro P. Carvalho ^a

^a Escola Universitária Vasco da Gama, Departamento de Ciências Veterinárias, Av. José R. Sousa Fernandes, Campus Universitário - Bloco B, Lordem o, 3020-210, Coimbra, Portugal (carolina.abreumv@gmail.com) (karla.cardoso@euvg.pt) (pedro.carvalho@euvg.pt)

^b VetRia, Clínica Veterinária de Aveiro, Avenida Adelino Amaro da Costa 2, 3800-005, Aveiro, Portugal (vetria.aveiro@gmail.com)

Resumo

A síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e a sépsis são comuns e estão geralmente associadas a elevada morbidade e mortalidade em cães e gatos. Identificar a causa subjacente da SIRS e, especificamente, diferenciar as causas infecciosas das não infecciosas da SIRS é vital para orientar o tratamento adequado e em tempo oportuno. A síndrome da disfunção orgânica múltipla (MODS) é um fenómeno multifatorial que ocorre secundariamente tanto à SIRS não infecciosa como à sépsis, e refere-se à presença de função orgânica alterada num doente agudo, de tal modo que a homeostase não possa ser mantida sem intervenção médica. Geralmente é a MODS que causa mortalidade em cães e gatos com SIRS e sépsis. A abordagem de diagnóstico a animais doentes com SIRS e sépsis inclui um exame físico completo, avaliações laboratoriais e imagens de diagnóstico. O tratamento para SIRS e sépsis inclui uma abordagem de fluidoterapia de choque, cuidados de suporte vital e gestão da disfunção dos órgãos. O tratamento para a sépsis também deve incluir terapia antimicrobiana adequada para controlo do foco infeccioso, quando possível. O prognóstico para cães e gatos com SIRS e sépsis é variável, mas a presença de disfunções múltiplas de órgãos é normalmente um mau indicador prognóstico. Esta revisão bibliográfica pretende esclarecer conceitos, padronizar critérios e discutir a sua aplicabilidade no diagnóstico, tratamento e monitorização da síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) em animais de companhia.

Palavras-chave:

SIRS; MODS; SOFA; qSOFA

Abstract

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and sepsis are common and are associated with high morbidity and mortality in dogs and cats. Identifying the underlying cause of SIRS and specifically differentiating infectious from non-infectious causes of SIRS is vital to guide timely and appropriate treatment. Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) is a multifactorial phenomenon that occurs secondary to both non-infectious SIRS and sepsis and refers to the presence of altered organ function in an acutely ill patient such that homeostasis cannot be maintained without medical intervention. It is usually MODS that causes mortality in dogs and cats with SIRS and sepsis. The diagnostic approach to animals with SIRS and sepsis includes a thorough physical examination, laboratory evaluations, and diagnostic imaging. Treatment for SIRS and sepsis includes an approach of shock fluid therapy, life support care, and management of organ dysfunction. Treatment for sepsis should also include appropriate antimicrobial therapy to control the infectious focus when possible. The prognosis for dogs and cats with SIRS and sepsis is variable, but the presence of multiple organ dysfunction is usually a poor prognostic indicator. This literature review aims to clarify concepts, standardize criteria, and discuss their applicability in the diagnostic, treatment and monitoring of SIRS in companion animals.

Keywords:

SIRS; MODS; SOFA; qSOFA

Introdução

Em 2016 foi criado um comitê que atualizou os critérios de avaliação de sépsis, síndrome de resposta inflamatória sistema (SIRS) e avaliação sequencial de falha orgânica (SOFA). A sépsis está, desde essa altura, caracterizada como disfunção orgânica causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção (Singer et al., 2016). O termo "sépsis grave" entrou em desuso, dando lugar ao SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) que se caracteriza por um quadro inflamatório sistêmico exacerbado e desencadeado por variados tipos de agressões (físicas, químicas ou biológicas). A síndrome de disfunção orgânica múltipla (MODS) é definida como dois ou mais órgãos disfuncionais em doentes com SIRS ou sépsis. Foi ainda proposto o uso do SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), que é um dos sistemas de categorização de disfunção orgânica mais utilizados para avaliar doentes em estado crítico e prever a sua evolução clínica em unidades de cuidados intensivos (UCI). Desta forma, é obtido um score de acordo com a avaliação dos sistemas envolvidos (respiratório, cardiovascular, hepático, renal e neurológico) e o seu grau de disfunção (Marik & Taeb, 2017).

A síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e sépsis são patologias comuns que estão associadas a alta morbidade e mortalidade em cães e gatos (Eileen M Kenney et al., 2010). É importante ter em conta que os sinais clínicos de SIRS diferem entre cães e gatos (Silverstein, 2015). Na maioria das vezes, os gatos não desenvolvem uma resposta hiperdinâmica (ou seja, sem mucosas vermelhas nem aumento de pressão arterial) e desta forma são mais propensos a apresentar hipotérmica e bradicárdia do que os cães (Brady et al., 2000). A resposta do sistema imunitário num quadro de SIRS, sépsis e choque séptico tem duas fases: hiper e hipo-inflamatória. A fase hiper-inflamatória sistêmica consiste na primeira resposta imunitária, culminando na libertação desregulada de citocinas. No entanto, pode resultar em coagulação intravascular disseminada (CID) e consequente síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (MODS), diminuição da pressão arterial resultante da hipoperfusão do rim e insuficiência renal (Tsirigotis et al., 2016). Já a fase hipo-inflamatória ajuda a restaurar a homeostase, mas pode levar à supressão imunológica significativa e à morte por infeções secundárias se não for adequadamente controlada (Tsirigotis et al., 2016). O balanço entre as duas fases levam a três desfechos possíveis: 1) resposta anti-inflamatória controlada atingindo homeostase, 2) resposta anti-inflamatória descontrolada atingindo a homeostase 3) resposta anti-inflamatória descontrolada, culminando na morte do animal (Tsirigotis et al., 2016).

Na abordagem de animais com SIRS, sépsis, choque séptico ou MODS é importante a relação temporal desde o aparecimento dos sinais clínicos, tais como aumento da temperatura, FC e FR. (DeClue et al., 2011). Portanto, as estratégias de monitorização e avaliação de biomarcadores são díspares ao longo do tempo. Durante a fase hiper-inflamatória, existe baixo risco para uma segunda infecção bacteriana, em contraste, durante a fase hipo-inflamatória, existe um risco elevado para uma infecção secundária por agentes oportunistas, imunossupressão e disfunção imunológica. A patofisiologia destas fases inflamatórias é descrita em maior detalhe mais à frente. Por sua vez, o choque séptico ocorre em animais com sépsis e hipotensão arterial persistente que não respondem à

expansão do volume intravascular. Por definição, doentes com choque séptico são vasopressores-dependentes (Sharp, 2018). As definições atuais para SIRS e sépsis usadas na medicina veterinária são adaptadas daquelas originalmente publicadas para medicina humana. A definição de critérios é de elevada importância na medicina de emergência e representam um desafio na medicina veterinária por falta de padronização clínica entre os diferentes quadros de resposta a uma infecção grave.

Esta revisão bibliográfica propõe-se a descrever a patofisiologia da SIRS, rever a importância dos biomarcadores atuais e emergentes no diagnóstico, resumir a evolução clínica e estabelecimento de prognóstico e monitorização dos animais. Por fim, criar ainda um guia de consulta rápida nos centros de atendimento médico-veterinário (CAMV) para abordagem de urgência.

Patofisiologia

A SIRS é sempre desencadeada quando é verificado desequilíbrio a nível do sistema imunitário e o animal perde a capacidade de manutenção da homeostasia fisiológica (Osterbur et al., 2014). A primeira fase da resposta hiper-inflamatória caracteriza-se pela ativação do sistema imunitário inato e consequente produção de mediadores inflamatórios, que promovem recrutamento celular, ativação endotelial e, em determinadas situações, o desenvolvimento das manifestações clássicas da SIRS. Como resposta a estes mecanismos, pode-se desenvolver uma resposta anti-inflamatória, denominada síndrome de resposta anti-inflamatória compensatória, caracterizada por uma falha imunológica ou ausência de resposta à infecção (Sharp, 2018).

A sépsis consiste no culminar de uma série de interações complexas entre um agente infeccioso e as respostas imunes, inflamatórias e de coagulação do doente. Considera-se que quase todos os doentes com sépsis têm SIRS, mas nem todos os doentes com SIRS têm sépsis (Chakraborty & Burns, 2022). A SIRS, por sua vez, resulta de um processo inflamatório que deixou de se encontrar contido localmente, passando a ser sistémico, com potencial de afetar negativamente todo o organismo (Robben, 2012).

Os efeitos vasodilatadores dos mediadores inflamatórios levam ao desenvolvimento de choque distributivo, com uma incorreta distribuição do sangue nos vários tecidos corporais (Robben, 2012). Numa fase inicial, o débito cardíaco pode estar aumentado de duas a quatro vezes (fase hiperdinâmica) de forma a manter a pressão arterial (PA) dentro de valores normais, mas se o choque progredir, surge hipotensão e disfunção cardíaca sistólica (fase hipodinâmica)(Robben, 2012). A resposta inflamatória também irá alterar a homeostasia e o metabolismo, aumentando a dependência proteica como fonte de energia, com consequente diminuição substancial da massa muscular num curto espaço de tempo (Robben, 2012). Podem ser alteradas outras funções endócrinas e metabólicas no processo da doença, sendo que os doentes sépticos desenvolvem frequentemente: coagulação intravascular disseminada (CID), síndrome de secreção de hormona antidiurética inapropriada, resistência periférica à insulina e insuficiência em corticosteroides relacionada com a doença crítica (Robben, 2012).

Numa tentativa de facilitar a abordagem clínica da sépsis, alguns biomarcadores, podem revelar a sua etiologia, mostrando evidências de alterações bioquímicas características da resposta do

hospedeiro à infecção, nomeadamente a mensuração do lactato e da procalcitonina, e auxiliar no diagnóstico consoante o intervalo de valores que apresentem, permitindo um estadiamento e estabelecimento de um prognóstico (Sharp, 2018).

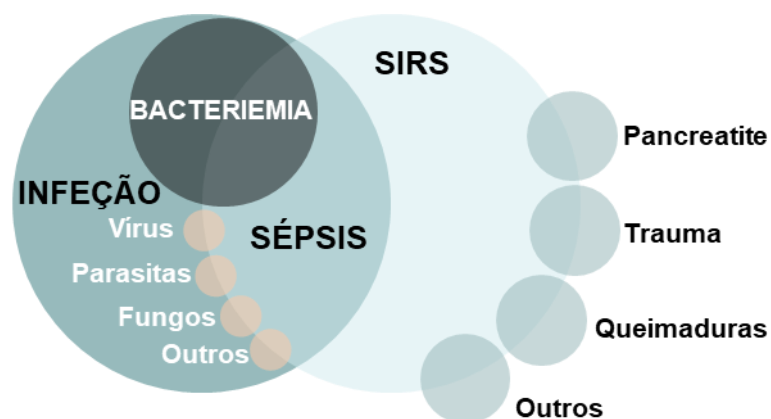


Gráfico 1 - Relação entre SIRS, sépsis e infecção - Adaptado de (Silverstein, 2015)

Resposta imunitária

A resposta imunitária está relacionada com uma fase inicial da inflamação que está dividida em subfases: aguda, subaguda e crónica (ou proliferativa). A fase aguda geralmente dura de 1-3 dias e é caracterizada pelos cinco sinais clínicos clássicos: dor, calor, rubor, edema e perda de função. A dilatação capilar local e pelo aumento da permeabilidade são reações que ocorrem para proteger o hospedeiro e eliminar agentes nocivos e células lisadas (Scott H. Edwards, 2021). No entanto, em doentes com SIRS, a inflamação local ou regional grave origina um aumento de mediadores inflamatórios na circulação sistémica que resulta numa desregulação que se caracteriza pela vasodilatação e pelo aumento da permeabilidade vascular (Sharp, 2018).

O estímulo da resposta inflamatória sistémica começa com a ativação de células do sistema imunitário inato (principalmente macrófagos, monócitos, neutrófilos, e células *natural killer*), quer por padrões moleculares associados a agentes patogénicos (PAMPs), quer padrões moleculares associados a danos (DAMPs). PAMPs são moléculas originadas pelo agente patogénico que invade o animal e podem variar desde endotoxinas de bactérias Gram-negativas até exotoxinas, peptidoglicanos, ou superantígenos de bactérias Gram-positivas ou mesmo material da parede celular fúngica (Gyawali et al., 2019). Por outro lado, os DAMPs são moléculas endógenas ou material libertado por células danificadas em consequência de traumas, isquemia, malignidade, inflamação doenças ou outros eventos capazes de causar stress celular (King et al., 2014). Tanto os PAMP como os DAMP podem ser reconhecidos pelo sistema imunitário inato por ligação a recetores específicos denominados recetores de reconhecimento de padrões (PRRs). PRRs podem ser encontradas em várias células diferentes, incluindo células dendríticas, macrófagos, células B, NK, células endoteliais, células epiteliais e fibroblastos (Lewis et al., 2012). Após o reconhecimento dos padrões moleculares,

ocorre um sinal intracelular, ativando a cascata que culmina na ativação do factor nuclear kappa B (NF- κ B) e a proteína ativadora 1 (AP-1), cuja função é entrar no núcleo celular e ativar a sítios de transcrição de múltiplos genes que codificam, entre outros, proteínas de fase aguda, fatores de coagulação e citocinas pró-inflamatórias tais como o fator de necrose tumoral (TNF)- α e interleucinas (ILs) 1, 6, 8, e 12 (Lewis et al., 2012). Os macrófagos e células T são os principais produtores de TNF- α . Esta molécula é responsável por muitas das manifestações do estado inflamatório, uma vez que promove vasodilatação e estase sanguínea como resultado de óxido nítrico sintetase induzível (iNOS) e produção de ciclo-oxigenase 2 (COX-2) (Lewis et al., 2012).

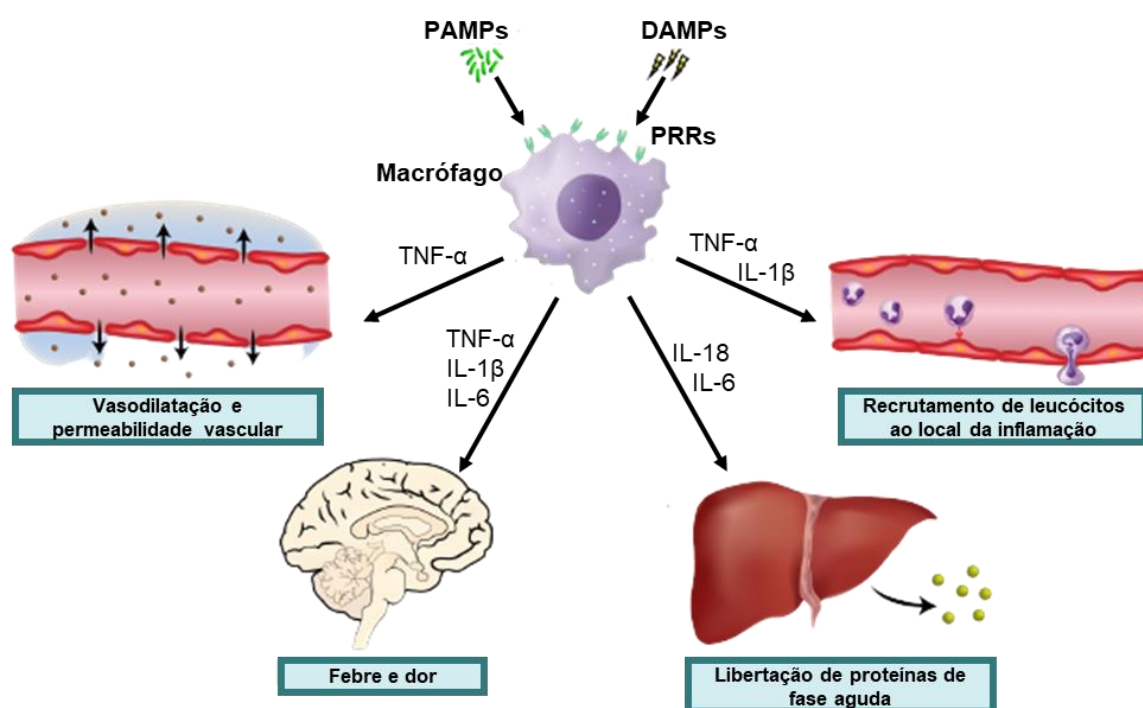


Figura 1- Reação inflamatória mediada por PAMPs e DAMPs - Adaptado de (Slaats et al., 2016).

Síndrome de resposta inflamatória sistémica (SIRS)

O conceito de síndrome de resposta inflamatória sistémica (SIRS) foi apresentado pela primeira vez em 1992, numa conferência organizada pela American College of Chest Physicians e pela Society of Critical Care Medicine, nomeado de Sépsis 1, pela constatação da importância que a ativação da inflamação sistémica tem no desenvolvimento de falha orgânica em casos de sépsis. Em 2001 houve uma nova conferência (Sépsis 2), que propôs um novo termo para sépsis, descrito como uma síndrome clínica combinada com lesão orgânica, mas os critérios anteriores para sépsis foram mantidos. Sépsis grave foi então definida como "sépsis complicada por disfunção orgânica."

Por sua vez, em 2016, através do Sépsis 3, convenciou-se que SIRS diz respeito a uma resposta inflamatória a nível sistémico, por parte do organismo, a uma agressão grave, inespecífica, podendo esta ter, ou não, origem infecciosa (Roger C. Bone et al., 1992). Propuseram-se ainda critérios

para o diagnóstico desta síndrome, onde teriam de se verificar pelo menos dois dos seguintes sinais clínicos: hipotermia ou hipertermia; leucocitose ou leucopenia; taquicardia ou taquipneia (Chakraborty & Burns, 2021).

Os sinais clínicos observados em casos de SIRS ou sépsis variam consoante a fase em que se apresentam. Em cães, devido ao aumento do débito cardíaco, a fase hiperdinâmica está associada a taquicardia, membranas mucosas congestivas e diminuição do tempo de repleção capilar (TRC), pirexia e pulso forte (Goggs & Letendre, 2019). A resposta hipodinâmica desenvolve-se posteriormente e indica perigo de vida, sendo caracterizada por um estado de hipotensão, membranas mucosas pálidas e hipotermia (DeClue et al., 2011). Sinais a nível do trato gastrointestinal e respiratório também são frequentemente observados. No caso dos gatos, estes também manifestam sinais de inflamação sistémica, no entanto, a fase hiperdinâmica normalmente não é clinicamente observável, sendo mais comum a ocorrência de bradicardia relativa ou absoluta (frequência cardíaca: 120-150 bpm), hipotermia e dor abdominal. Verifica-se ainda que o desenvolvimento de choque séptico é mais frequente em gatos do que em cães (DeClue et al., 2011).

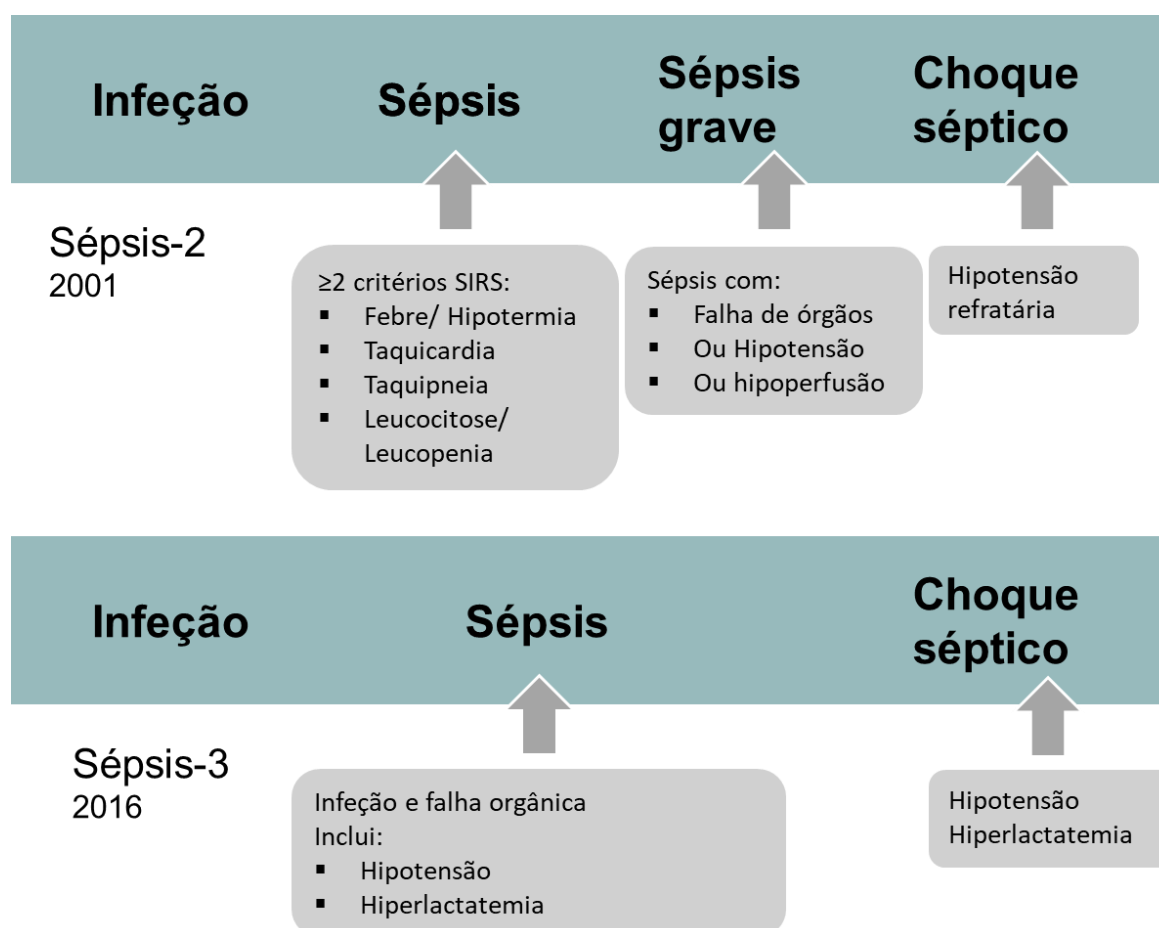


Gráfico 2 - Evolução dos critérios de sépsis - Adaptado de (Carneiro et al., 2017)

Etiologias de SIRS

SIRS está classificada em duas categorias consoante a sua origem, infecciosa (sépsis) ou não infecciosa. Causas de SIRS não infecciosa incluem, queimaduras, pancreatite, procedimentos cirúrgicos, isquémia, choque hemorrágico, neoplasia, trauma, entre outros (Montealegre & Lyons, 2021). Por outro lado, a SIRS de origem infecciosa em cães e gatos, é causada maioritariamente por bactérias gram-negativas, que são a causa mais comum de sépsis, destacando-se a Escherichia coli como o principal agente isolado. Em cães, a sépsis origina-se principalmente a nível do trato gastrointestinal (peritonite séptica) e, de seguida, no trato respiratório. Nos gatos a sépsis está mais frequentemente associada a peritonite séptica, piotórax e abscessos hepáticos (DeClue et al., 2011).

Síndrome de disfunção orgânica múltipla (MODS)

A definição de síndrome de disfunção orgânica múltipla (MODS) permaneceu inalterada desde que foi definida como a presença de funções orgânicas alteradas num doente agudo de tal forma que a homeostase não pode ser mantida sem intervenção médica, na primeira conferência de consenso sobre a sépsis em 1991 (Bone et al., 1992). Em quadros clínicos de sépsis, é considerado MODS quando pelo menos dois sistemas de órgãos, distantes do local da infeção, se tornam disfuncionais (Chakraborty & Burns, 2021). É uma causa de elevada morbidade e mortalidade em humanos e restantes animais (Osterbur et al., 2014). Existem diferentes mecanismos a atuar em conjunto, contribuindo para a indução de falência orgânica, entre eles: danos celulares e tecidulares, indução de apoptose, translocação de microbiota gastrointestinal, desregulação do sistema imunitário e disfunção mitocondrial. Ainda que todos estes fatores contribuam para a falência de órgãos, a desregulação do sistema imunitário e a disfunção mitocondrial são os que se pensa terem um papel fundamental na patogénese do MODS (Osterbur et al., 2014). Os neutrófilos são estimulados por quimiotaxia inflamatória de citocinas a diferentes tecidos, onde produzem superóxidos responsáveis não só por danos teciduais, mas também pela perpetuação da resposta inflamatória. A respiração mitocondrial é prejudicada pela ação dos superóxidos libertados pelos neutrófilos e óxido nítrico (NO) originados pelo endotélio vascular. Este processo é denominado hipoxia citopática e causa a diminuição da produção de energia celular com conseqüente disfunção celular ou morte (Osterbur et al., 2014). A diminuição do fornecimento e utilização de oxigénio pode ter um impacto em vários sistemas de órgãos com diferentes apresentações clínicas. A hipoperfusão secundária ao choque séptico é o principal responsável pela lesão hepática verificada na septicémia. Esta primeira fase da disfunção hepática é caracterizada por danos celulares com aumentos de aminotransferases e diminuição da gluconeogénese e conseqüente hipoglicémia. A fase posterior da disfunção hepática resulta da ativação e libertação de agentes inflamatórios e oxidantes, levando a danos celulares acrescidos. Os parâmetros que podem ser utilizados para avaliar a disfunção hepática incluem hiperbilirrubinemia, aumento da aminotransferase (ALT) ou fosfatase alcalina (ALP) e a presença de encefalopatia

hepática. É importante monitorizar os marcadores hepáticos, dado que o fígado é considerado o órgão mais afetado em cães em estados de sépsis (Osterbur et al., 2014).

A capacidade respiratória é também afetada durante a septicémia. Os animais podem desenvolver síndrome respiratória aguda grave (SARS) caracterizada por edema pulmonar, danos celulares estruturais e atelectasia resultantes da perda da barreira alvéolo-capilar, aumento da permeabilidade vascular, infiltração de neutrófilos no tecido pulmonar e ação de citocinas pró-inflamatórias (Osterbur et al., 2014). A função cardiovascular é afetada tanto pela diminuição do débito cardíaco como pela perda de resistência vascular. As citocinas inflamatórias promovem estas alterações cardiovasculares através do aumento da permeabilidade vascular e vasodilatação periférica, que contribuem para a hipovolémia e variações do fluxo sanguíneo (Osterbur et al., 2014). As citocinas, endotoxinas e alterações do cálcio atuam em conjunto causando a diminuição da contractilidade do músculo cardíaco. Quando a terapia vasopressora é necessária para inverter a hipotensão resultante, o animal pode ser considerado como estando em choque séptico. O impacto renal da sépsis leva geralmente à insuficiência renal aguda (IRA). Mais frequentemente, a IRA associada à sépsis é desencadeada pelas citocinas circulantes, que promovem a apoptose sem dano macroscópico do tecido (Osterbur et al., 2014). A IRA também pode surgir como consequência da hipoperfusão e isquémia renal. Desta forma, ocorre necrose tubular e a função glomerular é afetada. Os sinais gastrointestinais incluem vômitos e diarreia (proveniente da ulceração da mucosa), melena e hematoquézia. Alterações do fluxo sanguíneo, disfunção mitocondrial e apoptose celular promovidas pelas citocinas contribuem em conjunto para a perda de integridade da parede intestinal, com consequente translocação bacteriana, que pode atuar como um factor perpetuador da sépsis. A desidratação e as alterações hidro eletrolíticas podem agravar a hipoperfusão de outros órgãos, predispondo o animal à falha orgânica (Sharp, 2018) (Bentley et al., 2007).

Choque séptico

No seguimento do consenso sobre sépsis realizado em 2016 - Sépsis 3, convencionou-se que o choque séptico é considerado uma subcategoria da sépsis onde surgem alterações circulatórias, celulares e metabólicas, que estão associadas a um maior risco de mortalidade (Singer et al., 2016). O choque séptico está associado a altas taxas de mortalidade e pode ocorrer como a evolução de qualquer patologia, seja de natureza infecciosa ou não (Singer et al., 2016). Apresenta duas fases, hiperdinâmica, que apesar de muitas vezes não diagnosticada, possui melhor prognóstico, evoluindo para a fase hipodinâmica, caracterizada por hipotensão não responsiva a vasopressores e inotrópicos, podendo evoluir para MODS (Singer et al., 2016). Os critérios para a identificação do choque séptico são determinados pela necessidade de terapêutica vasopressora para manter os valores mínimos da pressão arterial média (PAM) em 65 mmHg (disfunção circulatória). A concentração de lactato sanguíneo é outro biomarcador para avaliação de perfusão tecidual e indicador de prognóstico, se este valor for >2,5 mmol/L indica disfunção celular grave. As medições seriadas de lactato podem ajudar na avaliação do estado de perfusão tecidual e de oxigénio (Norkus, 2019). O perfil hemodinâmico clássico

do choque séptico é a hipotensão refratária a fluidoterapia de ressuscitação, intensa redução da resistência vascular periférica e elevação do débito cardíaco (Marik & Taeb, 2017; Singer et al., 2016). Desta forma, o choque séptico é um tipo de choque distributivo, que ocorre devido ao aumento da permeabilidade vascular, mas também de choque hipovolêmico e cardiogênico, que resultam em vasodilatação periférica e redução do débito cardíaco (Marik & Taeb, 2017). Na fase inicial da sépsis, o organismo desenvolve mecanismos de compensação com o objetivo de garantir o correto aporte de oxigênio aos tecidos. Por exemplo, o débito cardíaco é mantido através do aumento da frequência cardíaca e do volume sistólico, tendo como objetivo principal a manutenção da perfusão tecidual perante a diminuição da resistência vascular sistêmica e diminuição da pré-carga (Marik & Taeb, 2017). Contudo, o fluxo sanguíneo microvascular pode ser afetado, ocorrendo ativação da cascata da coagulação, que poderá resultar em isquemia e formação de trombos locais, assim como em alterações a nível da respiração celular, que geram hipoxia tecidual, sendo que o aporte sistêmico de oxigênio se torna insuficiente para garantir homeostasia. Assim, a hipoxia sofrida a nível do miocárdio contribui para a disfunção sistólica, ocorrendo diminuição da contratilidade, com comprometimento do débito cardíaco e, conseqüentemente, da perfusão (Montealegre & Lyons, 2021). O comprometimento destes mecanismos compensatórios, em associação com a diminuição da resistência vascular sistêmica, gera hipotensão, que antecede a fase hipodinâmica da sépsis, com instalação do choque séptico (Marik & Taeb, 2017).

Diagnóstico

O exame clínico de animais em septicemia reflete um estado inflamatório, com possível alteração dos parâmetros vitais como temperatura, FC e FR. Estes parâmetros devem ser avaliados no momento da admissão e comparados com os critérios de SIRS, uma vez que a sépsis é diagnosticada quando se cumprem os critérios descritos na tabela 1 e há confirmação de uma infecção primária. Alguns dos sinais clínicos comuns observados são vômito, diarreia, desidratação, icterícia e letargia. Os sinais clínicos tendem a ser pouco específicos uma vez que se correlacionam não só o quadro infeccioso primário, mas também com eventuais disfunções orgânicas mencionadas anteriormente.

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico de SIRS em cães e gatos - Adaptado de (Sharp, 2018)

| | Cão (deve obedecer a 2 de 4 critérios) | Gato (deve obedecer a 3 de 4 critérios) |
|--------------------|---|---|
| Temperatura | <37,8 ou >39,4 °C | <37,8 ou >39.7 °C |
| FR | >30 RPM | >40 RPM |
| FC | >140 BPM | <140 ou >225 BPM |
| Leucograma | <6000 ou >16,000 cels/ μ L | 19,500 cells/ μ L |

Biomarcadores

O diagnóstico precoce de SIRS representa um desafio na prática clínica por se tratar de sinais clínicos inespecíficos e dependentes da causa subjacente. Para além da reduzida especificidade, os sinais clínicos são diferentes no cão e gato (Eileen M Kenney et al., 2010). É de extrema importância o reconhecimento precoce da sépsis, uma vez que a mortalidade está associada ao desenvolvimento de disfunção orgânica, hipotensão e hiperlactacidemia. A inespecificidade dos sinais clínicos mais precoces como a taquipneia ou a taquicardia relevam a importância de marcadores mais precoces. Biomarcadores são mensurações bioquímicas ou celulares de um estado ou processo biológico. Os biomarcadores por definição, devem refletir a sua etiologia, mostrando alterações bioquímicas características da resposta do hospedeiro à infeção (Martiny & Goggs, 2019). As análises laboratoriais têm como objetivo obter diagnósticos mais rápidos e confiáveis, que possam fornecer informações mais rápidas para avaliação da etiologia microbiana da infeção, de maneira a auxiliar a escolha da terapêutica antimicrobiana apropriada (Gyawali et al., 2019).

Os biomarcadores também se tornam importantes na identificação de SIRS devido à ocorrência de infeções secundárias em animais que foram inicialmente admitidos com uma etiologia não infecciosa, por exemplo, trauma ou queimaduras, ou para uma intervenção cirúrgica planeada. A avaliação dos critérios clínicos não é suficiente para perceber a mudança de etiopatogenia, daí a importância destes indicadores (Gyawali et al., 2019).

Procalcitonina (PCT)

Uma glicoproteína precursora da calcitonina, procalcitonina é produzida por células C do timo e também a partir de leucócitos, fígado, rim, adipócitos e tecido muscular. Em animais saudáveis, os níveis séricos são geralmente inferiores a 0,1 mg/dl, mas podem ser significativamente anormais em infeções bacterianas, fúngicas ou parasitárias. Os níveis podem elevar-se ligeiramente em infeções virais ou inflamações agudas não infecciosas e podem também aumentar em indivíduos com tumores neuroendócrinos. As concentrações séricas aumentam dentro de 2 a 4 horas após o início do processo inflamatório e diminuem rapidamente após a interrupção do fator primário. O tempo de meia-vida é de cerca de 25 a 30 horas. O pico da concentração sérica parece, portanto, surgir em paralelo com a linha temporal da gravidade da doença e do resultado obtido (Martiny & Goggs, 2019). Sabe-se ainda que em cães com sépsis, as concentrações de PCT na primeira abordagem médica, são preditivas de disfunções orgânicas e choque séptico. A monitorização seriada da procalcitonina no plasma, pode oferecer informação prognóstica valiosa na sépsis canina, em que as diminuições nas concentrações de PCT estão associadas à sobrevivência (Gyawali et al., 2019).

Lactato

A elevação do ácido láctico pode ser indicativa de acidose láctica de tipo A, com produção excessiva a partir do metabolismo anaeróbico relacionado com a hipoperfusão de tecidos, ou acidose láctica de tipo B a partir de uma depuração inadequada devido a disfunção hepática. A utilização de

epinefrina como agente vasopressor também pode levar à produção excessiva de lactato devido à alteração do ciclo piruvato (Chakraborty & Burns, 2022). Os resultados devem ser interpretados de acordo com o processo fisiopatológico subjacente, devendo ser sempre considerado dentro do contexto da doença em causa.

Em suma, concluiu-se que a PCR e o lactato apresentam um interesse significativo quando usados para monitorização e avaliação de prognóstico de doentes críticos com sinais de SIRS, permitindo diminuir a taxa de mortalidade quando associada a uma boa terapêutica durante o internamento em unidade de cuidados intensivos (Troia et al., 2018).

Identificação da fonte de infeção

O diagnóstico definitivo de sépsis implica o cumprimento dos critérios SIRS e a confirmação da infeção, que requer isolamento e identificação dos agentes patogénicos. A abordagem inicial deve incluir uma anamnese criteriosa, recolha de amostras de tecidos e fluidos guiados por imagem. Entre eles, cistocentese, citologia, histopatologia e TSA, que devem ser reunidos, a fim de identificar o agente infeccioso e tomar uma decisão na implementação de terapêutica (Gyawali et al., 2019). O ideal seria que as amostras fossem recolhidas antes de se iniciar a antibioterapia, mas não é por si só um critério de exclusão (Norkus, 2019). A avaliação hematológica também pode ser útil em caso de suspeita de bacteremia. A amostra sanguínea deve ser retirada de dois vasos diferentes com pelo menos 30 minutos de intervalo e a pele deve obedecer a critérios de assepsia para prevenir a contaminação (Meurs et al., 2011). A reação em cadeia da polimerase (PCR) é também uma ferramenta útil para identificar agentes infecciosos, especialmente quando usado em conjunto com a respetiva cultura. Os ensaios de PCR são particularmente úteis em a deteção de organismos em crescimento fastidioso. A quantificação de anticorpos também pode ser utilizada para determinar uma resposta aguda à infeção (Meurs et al., 2011).

Predisposition, Insult, Response, Organ dysfunction/failure (PIRO)

A fim de tentar abordar os animais em sépsis tanto pelo seu risco de mortalidade/adverso e o seu potencial de resposta ao tratamento, em 2001, a conferência internacional de definições de sépsis introduziu um novo sistema de estratificação, o PIRO. Este sistema permite estratificar os doentes com base nos fatores predisponentes (*predisposition*); natureza e extensão da agressão que, no caso da sépsis, é a infeção (*infection*); natureza e magnitude da resposta do hospedeiro (*response*); e grau de disfunção orgânica concomitante (*organ dysfunction*) (S. Kumar et al., 2015). O objetivo deste sistema é ajudar no registo de indivíduos em estudos clínicos e prognóstico de doentes sépticos, permitindo adaptar a terapia e aumentar a possibilidade de sobrevivência.

Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)

Através da Sepsis-3, foi proposto o uso do sistema de pontuação SOFA. Foi recomendado para avaliação de disfunção orgânica em doentes sépticos (Singer et al., 2016). Este método avalia seis sistemas: cardiovascular, respiratório, neurológico, renal, hepático e hematológico. Considerou-se, então, que os critérios para identificação de sépsis são avaliados com uma pontuação que varia de 0 a 4. Um valor igual ou superior a dois, nesta escala, é indicativo de disfunção orgânica, apresentando-se associado a uma maior probabilidade de mortalidade (Marik & Taeb, 2017; Singer et al., 2016). Desta forma, SOFA é um sistema consistente na identificação de disfunções de órgãos em doentes sépticos. Entretanto, a sua aplicação pode ser demorada devido à sua complexidade e necessidade de testes laboratoriais. Embora possa ser utilizada de forma retrospectiva, a SOFA não representa uma ferramenta de resultados rápidos e práticos. Com a necessidade de rastrear doentes sépticos e obter respostas antes dos testes laboratoriais ficarem disponíveis, foi criada a qSOFA (Marik & Taeb, 2017). Permite, em doentes com suspeita de infecção, identificar aqueles que têm uma probabilidade acrescida de virem a ter um mau prognóstico e reflete o aumento na mortalidade de aproximadamente 10% (Singer et al., 2016).

Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA)

O consenso Sepsis 3 preconizou também o uso de uma nova ferramenta para classificação e avaliação de doentes, em unidades de cuidados não intensivas com suspeita de sépsis, a qSOFA (Singer et al., 2016). Desta forma, pode recorrer-se a três parâmetros observáveis ao exame clínico, sendo estes a alteração do estado mental, avaliada segundo a Escala de Coma de Glasgow, frequência respiratória e pressão arterial sistólica (Marik & Taeb, 2017). De acordo com a Sepsis 3, os doentes que apresentarem um score qSOFA igual ou maior que dois, possuem prognóstico reservado, necessitam de uma abordagem médica de urgência e devem ser submetidos a avaliação com a escala SOFA (Singer et al., 2016). O qSOFA não é um método de diagnóstico para sépsis, mas um sistema de alerta precoce em doentes com suspeita de infecção. O alerta serve para a equipa médica avaliar a presença de disfunção orgânica, iniciar ou adaptar o protocolo de tratamento, aumentar a frequência de monitorização (Marik & Taeb, 2017; Singer et al., 2016). Da mesma forma, os doentes sem suspeita de infecção que apresentem pontuação qSOFA iguais ou superiores a dois, também devem ser alvo de maior vigilância e cuidados (Ortolani & Bellis, 2021). Esta categorização está instituída para a medicina humana e ainda sem transposição direta para a medicina veterinária, no entanto, sabe-se que a mensuração do lactato, além do qSOFA, pode ter valor prognóstico em cães (Ortolani & Bellis, 2021).

No que diz respeito à medicina veterinária, foram publicados poucos estudos de forma a avaliar o valor prognóstico da qSOFA em cães e gatos. Assim sendo, são necessários estudos futuros para validar a utilização da escala qSOFA no âmbito da prática clínica de animais de companhia (Donati et al., 2022).

Abordagem terapêutica

O tratamento da sépsis deve ser precoce, agressivo e orientado por protocolos, tal como definido pelas linhas de guia da “*surviving sépsis campaign*” (Sharp, 2018). Desta forma, devem ser consideradas várias opções de tratamento entre as quais se destacam: oxigenoterapia, fluidoterapia, antibioterapia, controlo analítico de eletrólitos, débito urinário e alterações ácido-base, controlo da PAM com administração de vasopressores e transfusões sanguíneas, controlo da dor com sedação e analgesia, inotrópicos positivos, tratamento de coagulopatias, profilaxia de úlceras de stress, ventilação mecânica e suporte nutricional (Robben, 2012). Para além disto, dependendo do doente e das causas subjacentes ao processo inflamatório e/ou infeccioso, podem ser necessárias terapias adicionais que devem ser tidas em conta dependendo do caso (Robben, 2012). Na medicina humana são utilizadas outras terapias como a proteína C ativada, anti-prostaglandinas ou antioxidantes, mas estas são demasiado dispendiosas para uma utilização regular em animais de companhia (Goggs & Letendre, 2019). O controlo do foco infeccioso primário deve ser realizado o mais rapidamente possível após a estabilização inicial do doente, sendo por vezes também necessária a abordagem cirúrgica de emergência. A analgesia é igualmente um fator a ter em consideração, dado que podem apresentar dor visceral, representado maior morbidade do animal (Montealegre & Lyons, 2021; Roger C. Bone et al., 1992).

O uso precoce e adequado de antimicrobianos intravenosos talvez seja o fator isolado mais importante na estabilização do doente séptico. Na medicina humana verificou-se que a administração de um antibiótico eficaz para os agentes isolados na primeira hora de hipotensão, foi associada a uma taxa de sobrevivência de 79,9% (A. Kumar et al., 2006). Cada hora de atraso na administração de antimicrobianos nas 6 horas seguintes foi associada a uma diminuição média na sobrevivência de 7,6% (A. Kumar et al., 2006). Administrar um antibiótico apropriado requer uma compreensão da origem, dos prováveis agentes envolvidos e dos padrões de resistência local. Geralmente, o objetivo é começar com uma cobertura antimicrobiana de largo espectro, no entanto, devem ser sempre realizadas culturas e solicitar teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA). Só desta forma é possível determinar a estirpe e a respetiva concentração inibitória mínima (CIM), aguardando a identificação do agente causal de forma a adaptar a molécula ou parar a sua administração caso não se verifique a relação com um agente infeccioso (Robben, 2012). Por exemplo, sépsis abdominal secundária de origem gastrointestinal pode ser tratada com amoxicilina e ampicilina para cobertura aeróbia e anaeróbia gram-positiva, e enrofloxacinina para cobertura aeróbia gram-negativa (Eileen M Kenney et al., 2010). Em casos de exposição recente a antimicrobianos ou quando se trata de uma estirpe de *E. coli* multirresistente, pode ser utilizado amicacina (se função renal normal) ou cefalosporina, até obter o resultado das culturas e respetivo antibiograma.

No caso de cães em sépsis, a terapia antimicrobiana empírica precoce provou ser benéfica. Ao iniciar antibiótico precocemente para tratar a sépsis com foco infeccioso intra-abdominal, a sobrevivência aumentou de 60% para 70% (Abelson et al., 2013). As escolhas antimicrobianas empíricas devem ser

eficazes contra bactérias gram-positivas, gram-negativas e anaeróbias, tal como está mencionado na tabela 2.

Tabela 2 - Antibióticos e doses recomendadas- Adaptado de (Silverstein, 2015)

| Antibióticos | Doses |
|------------------------------|---|
| Ampicilina | 22–40 mg/kg IV q6–8h |
| Ampicilina-sulbactam | 22–30 mg/kg IV q6–8h |
| Enrofloxacina | 5–15 mg/kg IV q24h |
| Cefazolina | 15–35 mg/kg IV q8h |
| Metronidazol | 15 mg/kg IV q12h |
| Ampicilina + enrofloxacina | 22 mg/kg IV q6–8h + 15mg/kg IV q24h (cães) 5mg/kg IV q24h (gatos) |
| Ampicilina + ampicacina | 22 mg/kg IV q6–8h + 15mg/kg IV q24h |
| Clindamicina + cefotaxima | 10 mg/kg IV q8–12h + 40mg/kg IV q8h |
| Clindamicina + enrofloxacina | 10 mg/kg IV q8–12h + 15mg/kg IV q24h (cães) 5mg/kg IV q24h (gatos) |

Fluidoterapia

O primeiro objetivo da terapia é corrigir a desidratação e melhorar a hemodinâmica, bem como a correção de anomalias ácido-base e eletrolíticas. A terapia com fluidos intravenosos (IV) é a forma mais eficaz de restaurar os fluidos perdidos por vômitos e diarreia, uma vez que a absorção de fluidos subcutâneos é ineficiente em animais desidratados (Montealegre & Lyons, 2021). A cateterização intraóssea também pode ser considerada. A escolha inicial do fluido deve ser uma solução isotônica cristalóide. A pressão oncótica e os défices de fluidos devem ser corrigidos de acordo com a apresentação do animal e acompanhados de monitorização dos indicadores de perfusão, incluindo TRC, pulso e pressão sanguínea (Montealegre & Lyons, 2021). Em animais que apresentem hipovolémia, a taxa de fluidos deve ser suficiente para restaurar o volume de circulação nas primeiras horas após a admissão. Se houver suspeita de choque, podem ser administrados 15- 20 ml/kg em bolus com 15 minutos de intervalo, até ser atingida uma dose de choque de 80-90 ml/kg. Uma vez restabelecida a perfusão, a taxa de fluidos IV deve ser ajustada para cobrir as necessidades de manutenção e as perdas de fluidos. A administração de colóides pode ser considerada se a restauração da perfusão for refratária apenas aos cristalóides e se ocorrer edema periférico hipoproteínico (Silverstein, 2015). Embora exista associação entre lesão renal e acidose metabólica após o uso de colóides sintético, estes ainda são utilizados. No entanto, não é recomendado como primeira escolha para sépsis devido ao risco de lesão renal(Lee et al., 2018). Recomenda-se a monitorização diária do estado eletrolítico e ácido-base, e as anomalias devem ser corrigidas em conformidade. O plasma fresco congelado foi também indicado como parte do protocolo de tratamento e, apesar de haver pouco

perfil da sua eficácia, está associado a taxas de sobrevivência mais elevadas (Montealegre & Lyons, 2021).

Hemoderivados

A necessidade de derivados sanguíneos em doentes com SIRS/sépsis depende do processo da doença e das características individuais do doente.

Tabela 3 - Critérios para transfusão sanguínea/derivados- Adaptado de (Silverstein, 2015)

| Transfusão de eritrócitos | Transfusão de plasma fresco congelado |
|--|--|
| Perda de sangue recente (ou lise de eritrócitos) | Evidência de hemorragia |
| Hematócrito < 30% | Tempos de coagulação aumentados |

Outros parâmetros importantes que ajudam a determinar as necessidades transfusionais do animal são o aumento do nível de lactato, alterações no ritmo respiratório, e o aumento do ritmo cardíaco; todos estes são possíveis indicadores de má perfusão de oxigénio aos tecidos. A terapia deve ser orientada pela resposta individual do doente e pela melhoria dos parâmetros de perfusão dos tecidos (Silverstein, 2015).

Tabela 4 - Doses recomendadas para transfusão de sangue e derivados- Adaptado de (Silverstein, 2015)

Eritrócitos: 10 a 15 mL/kg

Sangue total fresco: 20 a 25 mL/kg

Plasma fresco congelado: 15 mL/kg

Objetivos de monitorização em animais com SIRS/sépsis, adaptado de Silverstein, 2015

- Utilizar a terapia transfusional para ajudar a manter o hematócrito > 25% em animais com anemia aguda secundária à perda ou lise de hemácias.
- Utilizar colóides e/ou terapia de plasma em animais com hipoproteinemia aguda para manter a pressão osmótica coloidal > 16 mm Hg ou sólidos totais > 4,5 g/dL.
- Considerar a terapia de plasma para manter os tempos de coagulação dentro dos intervalos de referência.
- Manter a glicose sérica dentro do valor normal, com terapia de insulina ou suplemento de dextrose, conforme necessário.
- Monitorizar e suplementar os eletrólitos, conforme necessário.
- Assegurar uma pressão arterial média de pelo menos 65 a 70 mm Hg (não > 130 mm Hg).
- Manter o ritmo cardíaco entre 70 e 120 batimentos/min (pode ser dependente da raça)- administrar agentes antiarrítmicos, conforme a necessidade.

- Avaliar o aumento da frequência respiratória e do esforço como indicador precoce de sobrecarga de volume/ edema pulmonar/ lesão pulmonar aguda.
- Quantificar e assegurar débito urinário de pelo menos 1 a 2 mL/kg/H.
- Utilizar oxigênio suplementar, conforme necessário, para manter uma leitura de oxímetro de pulso > 93% ou PaO₂ > 80 mm Hg. Para prevenir a toxicidade do oxigênio, não utilizar concentrações inspiradas de oxigênio > 60% durante > 24 horas.

Correção da hipotensão

Os doentes com SIRS tendem desenvolver hipotensão resultante da vasodilatação excessiva, apesar da substituição adequada do volume intravascular com utilização de fluidoterapia intravenosa. Esta diminuição da pressão arterial é indicativa do uso de fármacos inotrópicos e vasopressores. A abordagem da hipotensão persistente tem como objetivo maximizar a função cardíaca, aumentar a pressão dos vasos sanguíneos com agentes vasopressores, incluindo catecolaminas como a epinefrina, norepinefrina, dopamina e vasopressina. A decisão clínica de utilizar um fármaco vasopressor é geralmente tomada quando os défices de volume estimados foram repostos, a vasodilatação ainda está presente (membranas mucosas hiperémicas e extremidades quentes) e a ecocardiografia confirma os volumes intraventriculares adequados (Silverstein, 2015).

Dopamina

A dopamina tem efeitos dopaminérgicos, beta-adrenérgicos, e alfa-adrenérgicos em doses variáveis. Num determinado doente, a resposta real à dose é imprevisível, mas o intervalo varia tipicamente entre 5 e 12 mcg/kg/min em doentes hipotensos (Vasu et al., 2012).

Norepinefrina

A norepinefrina tem efeitos preferencialmente alfa-adrenérgicos, promovendo o aumento do débito cardíaco. Estudos recentes mostraram que, em doentes sépticos, são observados mais efeitos protetores renais e resultados favoráveis quando a norepinefrina é utilizada em primeira linha de escolha em vez de dopamina (Vasu et al., 2012). Isto é mais provável porque a norepinefrina está associada a menos taquiarritmias e a uma curva dose-resposta mais previsível. Além disso, em alguns doentes, a dopamina pode afetar negativamente o fluxo sanguíneo renal em doses relativamente baixas (Vasu et al., 2012).

Epinefrina

A epinefrina é um potente vasopressor com atividade mista (alfa e beta-agonista). Em comparação com outros fármacos, pode ter efeitos arritmogénicos e uma maior tendência a prejudicar o fluxo sanguíneo. A epinefrina raramente é utilizada como agente vasopressor de primeira linha devido à sua elevada taxa de efeitos adversos, mas pode ser utilizada em animais críticos (Vasu et al., 2012).

Dobutamina

A dobutamina é um beta-agonista puro que resulta num aumento do débito cardíaco e do fornecimento de oxigénio e numa vasodilatação periférica suave. É útil em doentes com diminuição da função sistólica, mas pode agravar as taquiarritmias e aumentar o consumo cardíaco de oxigénio (Vasu et al., 2012).

Vasopressina

A vasopressina é um agente vasoconstritor não adrenérgico com efeitos diretos e indiretos sobre o músculo liso. Durante as fases iniciais do choque, a vasopressina endógena é libertada para ajudar a estabilizar a pressão arterial e a perfusão de órgãos, mas isto resulta em reservas hipotalâmicas esgotadas durante estados prolongados de choque. A vasopressina é também mais eficaz em doentes em acidose, porque, em estados de baixo pH, a resposta da catecolamina é amplificada (Vasu et al., 2012).

Monitorização

Quando o animal estiver estabilizado, as necessidades nutricionais devem ser avaliadas. A alimentação enteral é preferencial para manter a funcionalidade das vilosidades gastrointestinais, diminuir a translocação bacteriana e estimular a motilidade gástrica. Se não for possível, deve optar-se por colocar sondas de alimentação (Silverstein, 2015). Os animais devem ser monitorizados a cada 12-24 horas para avaliação de distúrbios eletrolíticos (fósforo, magnésio, potássio e sódio). Os eletrólitos que estiverem deficitários devem ser suplementados como indicado e a hiperglicemia deve ser evitada porque tem sido associada a um maior risco de infeção e morbidade (Noordzij et al., 2007).

Prognóstico

O prognóstico para animais com SIRS, sépsis e MODS varia acentuadamente dependendo da gravidade da doença e da natureza específica da doença subjacente, mas é, na maioria das vezes, reservado. Nem sempre é possível estabelecer um prognóstico preciso de um doente com SIRS ou sépsis no momento da admissão no serviço de urgência. Em vez disso, a reavaliação diária, para avaliar a resposta ao tratamento, é útil para o prognóstico (Osterbur et al., 2014). Alguns estudos sugerem que quanto mais critérios de SIRS um animal apresentar, pior será seu prognóstico (Petini et al., 2020). Existem também evidências, em cães com peritonite séptica, que quanto maior o número de disfunções orgânicas, pior o prognóstico. O choque séptico tem um prognóstico particularmente reservado (Chakraborty & Burns, 2022). Tanto a sépsis como a SIRS, caso não sejam controladas, podem evoluir para MODS e, como é de prever, a mortalidade aumenta substancialmente nestas situações (Chakraborty & Burns, 2021; Osterbur et al., 2014; Sharp, 2018). A estabilização da PAM e concentração de albumina em níveis adequados está associada a melhor prognóstico (Bentley et al., 2007). As alterações de coagulação, MODS e lesão pulmonar aguda estão descritas como as causas mais comuns do agravamento do quadro clínico, independentemente da eficácia do tratamento

instituído (Silverstein, 2015). A evolução da ciência será fundamental na criação de novas metodologias de diagnóstico e opções terapêuticas, tendo em vista o aumento das hipóteses de sobrevivência destes animais (Silverstein, 2015).

Considerações finais

Esta revisão bibliográfica visa o desenvolvimento do tema da SIRS na comunidade médico-veterinária, dado que é um tema cujas publicações são escassas e sempre resultantes da transposição da medicina humana. Os doentes com SIRS e sépsis necessitam de cuidados intensivos diferenciados devido à gravidade da doença. Ser capaz de compreender a fisiopatologia da síndrome, reconhecer sinais clínicos, realizar testes de diagnóstico e implementar terapêuticas emergentes é crucial para identificar e abordar SIRS. Seguir a medicina baseada na evidência e fornecer cuidados médicos de suporte é essencial para obter um melhor prognóstico, sabendo que estes doentes apresentam altas taxas de morbidade e mortalidade. Os estudos futuros devem também ter em conta a natureza dinâmica da doença e avaliar as alterações sequenciais e os padrões de variação durante o período de hospitalização e não apenas na admissão. É também importante a criação e validação de um sistema de classificação que ajude no diagnóstico e abordagem clínica da SIRS, direcionados aos animais de companhia na rotina veterinária hospitalar.

Anexo I

| | | | |
|-----------------------------|---|--|----------------------------------|
| Abordagem Médica | Diagnóstico | Cão | Gato |
| | Temperatura (°C) | <37,8 ou >39,4 | <37,8 ou >39,7 |
| | FR (RPM) | >30 | >40 |
| | FC (BPM) | >140 BPM | <140 ou >225 |
| | Leucograma (cels/ μ L) | <6000 ou >16000 2/4 critérios | <5000 ou >19500 3/4 critérios |
| | Exames complementares de diagnóstico | Biomarcadores: Lactato e Procalcitonina Hemograma Bioquímicas Ionograma Urianálise Pressão arterial Imagiologia: Ecografia e/ou raio-x | |
| | Antibioterapia | Ampicilina: 22–40 mg/kg IV q6–8h Ampicilina-sulbactam: 22–30 mg/kg IV q6–8h Enrofloxacina: 5–15 mg/kg IV q24h Cefazolina: 15–35 mg/kg IV q8h Metronidazol: 15 mg/kg IV q12h | |
| Fluidoterapia | Cristalóides isotônicos Cão: até 90 ml/kg, em bolus repetidos de 20 ml/kg Gato: até 60 ml/kg, em bolus repetidos de 10 ml/kg Colóides sintéticos Cão: 5-20 ml/kg, em bolus repetidos de 5 ml/kg Gato: 5-10 ml/kg, em bolus repetidos de 3-5 ml/kg Cristalóides hipertônicos 3-5 ml/kg, a uma velocidade não superior a 1 ml/kg/minuto | | |
| Vasopressores | Objetivo → PAM 65-70 mm Hg Dopamina: 5-20 μ g/kg/min Norepinefrina: 0.1-2 μ g/kg/min Epinefrina: 0.05-0.2 mg/kg IV bolus q15-60' | | |
| Transfusão sanguínea | Sangue total: 20 – 25 ml/kg Concentrado de eritrócitos: 10-15 ml/kg Plasma fresco congelado: 10-15 ml/kg Albumina: 1-2 g/kg/dia | | |

Anexo II

Monitorização

Manter o hematócrito > 25% em animais com anemia aguda secundária à perda ou lise de eritrócitos.

Utilizar colóides e/ou terapia de plasma em animais com hipoproteinemia aguda para manter a pressão osmótica coloidal > 16 mm Hg ou sólidos totais > 4,5 g/dL.

Considerar a terapia de plasma para manter os tempos de coagulação dentro dos intervalos de referência.

Manter a glicose sérica dentro do valor normal - insulina ou dextrose, conforme necessário.

Monitorizar e suplementar os eletrólitos.

Assegurar uma pressão arterial média de pelo menos 65 a 70 mm Hg (nunca > 130 mm Hg).

Manter o ritmo cardíaco entre 70 e 120 BPM (pode ser dependente da raça/idade)- administrar agentes antiarrítmicos, conforme a necessidade.

Avaliar o aumento da frequência respiratória e do esforço como indicador precoce de sobrecarga de volume/ edema pulmonar/ lesão pulmonar aguda.

Assegurar débito urinário: 1 a 2 mL/kg/H.

Administrar oxigénio, conforme necessário, para manter uma leitura de oxímetro de pulso > 93% ou PaO₂ > 80 mm Hg.

Não utilizar concentrações de oxigénio > 60% durante > 24 horas.

Referências bibliográficas

- Abelson, A. L., Buckley, G. J., & Rozanski, E. A. (2013). Positive impact of an emergency department protocol on time to antimicrobial administration in dogs with septic peritonitis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, n/a-n/a. <https://doi.org/10.1111/vec.12092>
- Bentley, A. M., Otto, C. M., & Shofer, F. S. (2007). Comparison of dogs with septic peritonitis: 1988–1993 versus 1999–2003. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 17(4), 391–398. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2007.00251.x>
- Brady, C. A., Otto, C. M., van Winkle, T. J., & King, L. G. (2000). Severe sepsis in cats: 29 cases (1986–1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217(4), 531–535. <https://doi.org/10.2460/javma.2000.217.531>
- Carneiro, A. H., Póvoa, P., & Gomes, J. A. (2017). Dear Sepsis-3, we are sorry to say that we don't like you. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 29(1). <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20170002>
- Chakraborty, R. K., & Burns, B. (2022). *Systemic Inflammatory Response Syndrome*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31613449/>
- DeClue, A. E., Delgado, C., Chang, C., & Sharp, C. R. (2011). Clinical and immunologic assessment of sepsis and the systemic inflammatory response syndrome in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 238(7), 890–897. <https://doi.org/10.2460/javma.238.7.890>
- Donati, P., Londoño, L. A., Tunes, M., Villalta, C., & Guillemi, E. C. (2022). Retrospective evaluation of the use of quick Sepsis-related Organ Failure Assessment (qSOFA) as predictor of mortality and length of hospitalization in dogs with pyometra (2013–2019): 52 cases. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 32(2), 223–228. <https://doi.org/10.1111/vec.13103>
- Eileen M Kenney, Elizabeth A. Rozanski, & John E. Rush. (2010). Association between outcome and organ system dysfunction in dogs with sepsis: 114 cases. *Journal Of The American Veterinary Medical Association*.
- Goggs, R., & Letendre, J. (2019). Evaluation of the host cytokine response in dogs with sepsis and noninfectious systemic inflammatory response syndrome. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 29(6), 593–603. <https://doi.org/10.1111/vec.12903>
- Gyawali, B., Ramakrishna, K., & Dharmoon, A. S. (2019). Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Medicine*, 7, 205031211983504. <https://doi.org/10.1177/2050312119835043>
- King, E. G., Bauzá, G. J., Mella, J. R., & Remick, D. G. (2014). Pathophysiologic mechanisms in septic shock. *Laboratory Investigation*, 94(1), 4–12. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2013.110>
- Kumar, A., Roberts, D., Wood, K. E., Light, B., Parrillo, J. E., Sharma, S., Suppes, R., Feinstein, D., Zanotti, S., Taiberg, L., Gurka, D., Kumar, A., & 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. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9>

- Kumar, S., Hadda, V., Bhalla, A., Sharma, N., Varma, S., & Rathour, S. (2015). PIRO concept: Staging of sepsis. *Journal of Postgraduate Medicine*, 61(4), 235. <https://doi.org/10.4103/0022-3859.166511>
- Lee, S. H., Seo, E.-H., Park, H. J., Oh, C.-S., Kim, C. L., Park, S., & Kim, S.-H. (2018). The effects of crystalloid versus synthetic colloid in vitro on immune cells, co-cultured with mouse splenocytes. *Scientific Reports*, 8(1), 4794. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22981-8>
- Lewis, D. H., Chan, D. L., Pinheiro, D., Armitage-Chan, E., & Garden, O. A. (2012). The Immunopathology of Sepsis: Pathogen Recognition, Systemic Inflammation, the Compensatory Anti-Inflammatory Response, and Regulatory T Cells. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(3), 457–482. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.00905.x>
- Marik, P. E., & Taeb, A. M. (2017). SIRS, qSOFA and new sepsis definition. In *Journal of Thoracic Disease* (Vol. 9, Issue 4, pp. 943–945). AME Publishing Company. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.03.125>
- Martiny, P., & Goggs, R. (2019). *Biomarker Guided Diagnosis of Septic Peritonitis in Dogs*. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00208>
- Meurs, K. M., Heaney, A. M., Atkins, C. E., DeFrancesco, T. C., Fox, P. R., Keene, B. W., Kellihan, H. B., Miller, M. W., Oyama, M. A., & Oaks, J. L. (2011). Comparison of Polymerase Chain Reaction with Bacterial 16s Primers to Blood Culture to Identify Bacteremia in Dogs with Suspected Bacterial Endocarditis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(4), 959–962. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.0742.x>
- Montealegre, F., & Lyons, B. M. (2021). Fluid Therapy in Dogs and Cats With Sepsis. In *Frontiers in Veterinary Science* (Vol. 8). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.622127>
- Noordzij, P. G., Boersma, E., Schreiner, F., Kertai, M. D., Feringa, H. H. H., Dunkelgrun, M., Bax, J. J., Klein, J., & Poldermans, D. (2007). Increased preoperative glucose levels are associated with perioperative mortality in patients undergoing noncardiac, nonvascular surgery. *European Journal of Endocrinology*, 156(1), 137–142. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02321>
- Norkus, C. (2019). *Veterinary Technician's Manual for Small Animal Emergency and Critical Care*.
- Ortolani, J. M., & Bellis, T. J. (2021). Evaluation of the quick sequential organ failure assessment score plus lactate in critically ill dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 62(10), 874–880. <https://doi.org/10.1111/jsap.13381>
- Osterbur, K., Mann, F. A., Kuroki, K., & Declue, A. (2014). Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Humans and Animals. In *Journal of Veterinary Internal Medicine* (Vol. 28, Issue 4, pp. 1141–1151). Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1111/jvim.12364>
- Petini, M., Drigo, M., & Zoia, A. (2020). Prognostic value of systemic inflammatory response syndrome and serum concentrations of acute phase proteins, cholesterol, and total thyroxine in cats with panleukopenia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(2), 719–724. <https://doi.org/10.1111/jvim.15704>
- Robben, J. H. (2012). Septic Patients: Why Are They So Hard To Manage? *WSAVA/FECAVA/BSAVA World Congress 2012*.

- Roger C. Bone, Robert A. Balk, Frank B. Cerra, William A. Knaus, Roland M.H. Schein, & William J. Sibbald. (1992). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference*.
- Scott H. Edwards. (2021). *Pathophysiology of Inflammation in Animals*.
- Sharp, C. (2018). *Systemic Inflammatory Response Syndrome, Sepsis, and Multiple Organ Dysfunction Syndrome*.
- Silverstein, D. (2015). Systemic Inflammatory Response Syndrome & Sepsis. *TODAY'S VETERINARY PRACTICE*.
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Coopersmith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., Poll, T. der, Vincent, J. L., & Angus, D. C. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 315, Issue 8, pp. 801–810). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Slaats, J., ten Oever, J., van de Veerdonk, F. L., & Netea, M. G. (2016). IL-1 β /IL-6/CRP and IL-18/ferritin: Distinct Inflammatory Programs in Infections. *PLOS Pathogens*, 12(12), e1005973. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005973>
- Troia, R., Giunti, M., & Goggs, R. (2018). Plasma procalcitonin concentrations predict organ dysfunction and outcome in dogs with sepsis. *BMC Veterinary Research*, 14(1), 111. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1427-y>
- Tsirigotis, P., Chondropoulos, S., Gkirkas, K., Meletiadis, J., & Dimopoulou, I. (2016). Balanced control of both hyper and hypo-inflammatory phases as a new treatment paradigm in sepsis. *Journal of Thoracic Disease*, 8(5), E312–E316. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.03.47>
- Vasu, T. S., Cavallazzi, R., Hirani, A., Kaplan, G., Leiby, B., & Marik, P. E. (2012). Norepinephrine or Dopamine for Septic Shock. *Journal of Intensive Care Medicine*, 27(3), 172–178. <https://doi.org/10.1177/0885066610396312>