

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

**DISSERTAÇÃO**

**FATORES DE RISCO DE MORTALIDADE E DISFUNÇÃO DE**  
**ÓRGÃOS EM CÃES COM SEPSE CAUSADA POR PIOMETRA**

**Anna Julia Rodrigues Peixoto**

**2020**



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

**FATORES DE RISCO DE MORTALIDADE E DISFUNÇÃO DE**  
**ÓRGÃOS EM CÃES COM SEPSE CAUSADA POR PIOMETRA**

**ANNA JULIA RODRIGUES PEIXOTO**

*Sob a Orientação da Professora*

**Cássia Maria Molinaro Coelho**

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

Seropédica, RJ

Fevereiro de 2020

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

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

P377  
f Peixoto, Anna Julia Rodrigues, 1989-  
Fatores de risco de mortalidade e disfunção de  
órgãos em cães com sepse causada por piometra / Anna  
Julia Rodrigues Peixoto. - Seropédica, 2020.  
70 f.: il.

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

1. Escore SOFA. 2. Critérios SRIS. 3. SDMO. 4.  
lactato. I. Coelho, Cássia Maria Molinaro, 1979-  
orient. II Universidade Federal Rural do Rio de  
Janeiro. Programa de Pós-graduação em Medicina  
Veterinária III. Título.

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

ANNA JULIA RODRIGUES PEIXOTO

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

DISSERTAÇÃO APROVADA EM 18/02/2020



Cassia Maria Molinaro Coelho (Ph. D) UFRRJ  
(presidente)



Cristiane Divan Baldani (Ph. D) UFRRJ



Marcos Lopes de Miranda (Ph. D) UERJ

## **DEDICATÓRIA**

A cada paciente que deu sentido e significado  
a esse estudo.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida, por me guiar e me fortalecer em todos os meus caminhos, por ser paz e consolo em momentos difíceis.

Agradeço aos meus pais, Sonia e João, pela educação libertadora e motivadora, que me forneceram alicerces para que pudesse chegar até aqui. Por terem me ensinado, através de exemplos e atitudes, que a vida exige coragem para vencer. Vocês iluminam meu caminho, me motivam a ir além e me dão forças para crescer. Quero agradecer também ao meu irmão, João Vitor, por ser sempre sinônimo de alegria e mansidão em minha vida, por estar incondicionalmente ao meu lado e por me dar “cobertura” com nossos pais, quando não pude estar presente. Ao João Miguel, nosso príncipe, por me ensinar a ser titia e unir ainda mais nossa família.

À minha esposa, companheira de todas as horas, que esteve presente em cada linha e vírgula deste trabalho, me faltam palavras para expressar gratidão. Sem você, nada disso faria sentido! Obrigada pelo apoio incondicional em cada etapa, por segurar todas as minhas barras, por me ensinar e aprender comigo todas as nuances dessa vida acadêmica. Esse trabalho é mais uma das tantas conquistas que já vieram e das outras que ainda virão! Juntas, ao infinito e além! Obrigada pela linda inspiração que és em minha vida! Aqui, gostaria de registrar minha gratidão à Marina e ao Flávio, meus sogros, por todo suporte emocional, carinho e atenção que dedicam a mim. Vocês são alento quando a saudade de casa aperta.

Quero agradecer também a Virginia, minha dupla da sepse, pela amizade e companheirismo ao longo desses dois anos. Me lembro com muito carinho que a primeira vez que anestesiiei “sozinha”, foi você, da janelinha do C.C., quem me apoiou e me transmitiu confiança. Estar ao seu lado nesse mestrado foi uma honra e uma diversão. Obrigada!

Quero também agradecer a Júlia Prates e a Bárbara Rodrigues, nossas I.C.s, pela dedicação e empenho para com nosso estudo. Vocês foram fundamentais! Quero agradecer a Lucinéia, que mesmo durante a rotina desgastante da residência, sempre me ajudou com meus pacientes, que sabia tudo sobre o projeto e foi meus braços e olhos quando não pude estar presente. Muito obrigada Luci!! Aproveito para agradecer também à Carol Campos, Vitor, Henrique, Gisele, Bia, Camile, Patrícia, Michele, André e Rudson por todo apoio durante o projeto.

Agradeço ao Prof. Felipe Barros por toda ajuda com as piometras e por roubá-las para aula de obstetrícia (risos)! Ter seu apoio foi essencial! Meu muito obrigada também as professoras Marta, Rosana e Carla pela amizade acolhedora, pelos conselhos e puxões de orelha. Eu adoro estar na companhia “das minhas colegas lá da Rural”!

Agradeço a Profa. Cássia, minha orientadora, por todos os ensinamentos, por vestir a camisa do nosso projeto, por comprar todas as nossas brigas e por ser sempre a solução dos nossos problemas! Obrigada pelo otimismo e entusiasmo, por estar sempre presente, me mostrando a cada dia que posso ir além!

Gostaria também de agradecer ao programa de pós-graduação por esse aprendizado ímpar, por essa conquista singular. A todos os meus colegas e professores, que fazem parte desse programa tão generoso e que compartilham comigo o sonho desse título, muito obrigada!

Por fim quero agradecer a essa universidade maravilhosa, minha casa e da qual tenho orgulho de pertencer. Os ensinamentos que essa Universidade me proporcionou estão muito além da Medicina Veterinária!

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

*“Interessante esse negócio de sepsé!”  
Lopes Fernandes, 2019.*



## RESUMO

PEIXOTO, Anna Julia Rodrigues. **Fatores de risco de mortalidade e disfunção de órgão em cães com sepse causada por piometra**. 2020. 70 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária – Patologia e Ciências Clínicas). Instituto de Veterinária, Departamento de Medicina e Cirurgia Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2020.

A sepse é uma síndrome que induz alterações celulares, microcirculatórias e hemodinâmicas ante uma infecção, provocando disfunções em sistemas orgânicos e altas taxas de mortalidade. É reconhecida e amplamente estudada em humanos porém na medicina veterinária os dados da literatura são pouco contundentes e por vezes discrepantes. Sobre a sepse em cães, quase que a totalidade dos estudos ainda utilizam os critérios SRIS para identificação da síndrome, embora já seja discutido a limitação desta ferramenta diagnóstica também nesta espécie. Além disso, alguns poucos estudos apontam para a forte correlação entre a disfunção de órgãos e a mortalidade provocada pela sepse em cães, assim como já demonstrado em humanos. Desta forma, este estudo tem a proposição de determinar, a partir de cadelas portadoras de piometra: incidência da sepse; mortalidade; fatores de risco para o desenvolvimento da sepse; bem como, a prevalência, quantidade e fatores de risco das disfunções orgânicas para a mortalidade na sepse. O estudo foi desenvolvido no período de 2017 a 2019 a partir de cadelas admitidas no Hospital Veterinário da UFRRJ com diagnóstico ultrassonográfico sugestivo de piometra. As variáveis estudadas (epidemiológicas, clínicas e laboratoriais) foram coletadas na admissão do paciente. Todas as cadelas foram tratadas cirurgicamente e acompanhadas por 90 dias. O óbito foi considerado até o décimo quarto dia. Os critérios para identificação da disfunção de órgãos foram: PAS via doppler <90 mmHg; Escala de Coma de Glasgow Modificada para Cães  $\leq 13$  pontos; plaquetometria <200.000 cel/ $\mu$ l; bilirrubina total sérica >0,5 mg/dl e creatinina sérica >1,7 mg/dl. Cadelas sem disfunção foram alocadas no grupo piometra (P); com uma ou mais disfunções e sobreviventes no grupo sepse sobreviventes (SS) e; com uma ou mais disfunções e não sobreviventes no grupo sepse óbitos (SO). Foram incluídas 130 cadelas com média de  $8 \pm 4$  anos e  $14 \pm 10$  kg, sendo alocadas 29 cadelas no grupo P, 89 em SS e 12 em SO. A ocorrência de sepse foi de 78%. Nos pacientes com sepse (SS), a disfunção orgânica mais prevalente foi a hemostática, seguida da hepática, neurológica, cardiovascular e renal. A disfunção renal foi a mais prevalente no grupo SO, aumentando em 31 vezes o risco de mortalidade. A quantidade de disfunções no mesmo paciente foi significativamente maior no grupo SO, com mais de 50% dos pacientes apresentando 3 ou mais disfunções. A disfunção cardiovascular aumenta em 8 vezes a chance de óbito e a presença de 4 disfunções aumenta em até 20 vezes a chance de óbito. Nossos resultados inferem uma dinâmica da morbidade e mortalidade da sepse similar a descrita em humanos, onde o tipo e quantidade de disfunções orgânicas presentes são mais importantes que o tipo de infecção e a presença de uma resposta inflamatória sistêmica para prever morbidade e mortalidade. As disfunções orgânicas estudadas são preditores de mortalidade na sepse em cães e acreditamos que os critérios clínicos definidos no último consenso (Sepsis-3) pela medicina, possam ser extrapolados para a espécie canina.

Palavras-chave: *score SOFA, critérios SRIS, lactato, SDMO*

## ABSTRACT

Sepsis is a syndrome that induces cellular, microcirculatory and hemodynamic changes before an infection, causing dysfunctions in organic systems and high mortality rates. It is recognized and widely studied in humans, but in veterinary medicine the data in the literature are not very striking and sometimes discrepant. Regarding sepsis in dogs, almost all studies still use the SRIS criteria to identify the syndrome, although the limitation of this diagnostic tool in this species has already been discussed. In addition, a few studies point to a strong correlation between organ dysfunction and mortality from sepsis in dogs, as has already been demonstrated in humans. Thus, this study proposes to determine, from bitches with pyometra: incidence of sepsis; mortality; risk factors for the development of sepsis; as well as, the prevalence, quantity and risk factors of organ dysfunctions for mortality in sepsis. The study was developed in the period from 2017 to 2019 from bitches admitted to the Veterinary Hospital of UFRRJ with ultrasound diagnosis suggestive of pyometra. The studied variables (epidemiological, clinical and laboratory) were collected on the patient's admission. All dogs were surgically treated and followed for 90 days. Death was considered until the fourteenth day. The criteria for identifying organ dysfunction were: SBP via doppler <90 mmHg; Glasgow Coma Scale  $\leq 13$  points; platelet counts <200,000 cell /  $\mu\text{l}$ ; total serum bilirubin > 0.5 mg / dl and serum creatinine > 1.7 mg / dl. Bitches without dysfunction were allocated to the pyometra group (P); with one or more dysfunctions and survivors in the sepsis survivors (SS) group; with one or more dysfunctions and non-survivors in the sepsis deaths (SO) group. 130 bitches with an average of  $8 \pm 4$  years and  $14 \pm 10$  kg were included, with 29 bitches allocated in group P, 89 in SS and 12 in SO. Sepsis was 78%. In patients with sepsis (SS), the most prevalent organ dysfunction was hemostatic, followed by liver, neurological, cardiovascular and renal. Renal dysfunction was the most prevalent in the SO group, increasing the risk of mortality by 31 times. The number of dysfunctions in the same patient was significantly higher in the SO group, with more than 50% of patients presenting 3 or more dysfunctions. Cardiovascular dysfunction increases the chance of death by 8 times and the presence of 4 disorders increases the chance of death by up to 20 times. Our results infer a sepsis morbidity and mortality dynamics similar to that described in humans, where the type and amount of organic dysfunctions present are more important than the type of infection and the presence of a systemic inflammatory response to predict morbidity and mortality. The organic dysfunctions studied are predictors of mortality in sepsis in dogs and we believe that the clinical criteria defined in the last consensus (Sepsis-3) by medicine, can be extrapolated to the canine species. ***Risk factors for mortality and organ dysfunction in dogs with sepsis caused by pyometra, 2020.***

Key words: *SOFA score, SRIS criteria, lactate, MODS*

## SUMÁRIO

<b>RESUMO.....</b>	<b>vii</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>viii</b>
<b>CAPITULO 1 – REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>1</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>3</b>
<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>4</b>
<b>DEFINIÇÃO DA SEPSE, SDMO E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS .....</b>	<b>4</b>
<b>DISFUNÇÕES ORGÂNICAS MAIS ASSOCIADAS A SEPSE.....</b>	<b>8</b>
<b>Disfunção renal .....</b>	<b>8</b>
<b>Disfunção respiratória.....</b>	<b>9</b>
<b>Disfunção neurológica .....</b>	<b>10</b>
<b>Disfunção hepática.....</b>	<b>10</b>
<b>Disfunção hemostática.....</b>	<b>11</b>
<b>Disfunção cardiovascular.....</b>	<b>12</b>
<b>FATORES DE RISCO ASSOCIADOS A SEPSE.....</b>	<b>12</b>
<b>MARCADORES BIOLÓGICOS NA SEPSE.....</b>	<b>13</b>
<b>Lactato .....</b>	<b>13</b>
<b>Outros marcadores biológicos na sepsis.....</b>	<b>14</b>
<b>SEPSE EM CÃES: O QUE A LITERATURA É CAPAZ DE RESPONDER? .</b>	<b>17</b>
<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>21</b>
<b>CAPÍTULO 2 - SEPSE, DISFUNÇÃO DE ÓRGÃOS E FATORES DE RISCO PARA MORTALIDADE EM CADELAS COM PIOMETRA.....</b>	<b>31</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>31</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>31</b>
<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>32</b>

<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	33
<b>RESULTADOS</b> .....	37
<b>DISCUSSÃO</b> .....	44
<b>CONCLUSÃO</b> .....	50
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	50
<b>ANEXO 1</b> .....	57
<b>ANEXO 2</b> .....	58

## CAPITULO 1 – REVISÃO DE LITERATURA

### RESUMO

A sepse é uma síndrome de disfunções orgânicas causada por uma resposta desregulada do hospedeiro a infecção, com altos índices de mortalidade. É atualmente considerada uma das maiores causas de morte em humanos e, portanto, tratada como um problema de saúde pública. Consensos e diretrizes são periodicamente publicados na medicina (Sepsis 1 – BONE et al., 1992; Sepsis 2 – LEVY et al., 2003; Sepsis 3 – SINGER et al., 2016) com intuito de caracterizar a doença, auxiliar condutas e padronizar critérios para o desenvolvimento de estudos em grandes populações. No último consenso (Sepsis 3 – SINGER et al., 2016), com base no entendimento da fisiopatogênia da sepse, a força-tarefa desestimulou o uso dos critérios SRIS para identificação do paciente séptico, recomendando uma pontuação superior a 2 no escore SOFA - Sequential Organ Failure Assessment (Avaliação Sequencial da Falência de Órgãos – VINCENT et al., 1996), como ferramenta diagnóstica. O escore SOFA propõe um cálculo resumido de valores para o grau de disfunção de seis sistemas (respiratório, hematológico, hepático, cardiovascular, sistema nervoso central e renal) e demonstrou, em diversos estudos, uma forte correlação entre sua pontuação e a mortalidade. A ênfase na disfunção orgânica com risco de vida é consistente com a visão de que os defeitos celulares estão subjacentes a anormalidades fisiológicas e bioquímicas em sistemas orgânicos específicos. Soma-se a isso resultados de grandes estudos demonstrando que mesmo um grau modesto de disfunção orgânica, na suspeita de infecção, está associado a uma mortalidade hospitalar significativa. Na Medicina Veterinária, devido a dificuldades logísticas, interação com várias espécies, discrepância de tecnificação e razões econômicas, não existem forças-tarefas ou estudos que permitam a implementação de consenso baseado em evidências. Mesmo a incidência da sepse em animais é desconhecida, variando entre 20% a 70% para cães nas mais diferentes metodologias e populações. A maioria dos estudos de sepse na Medicina Veterinária, mesmo os desenvolvidos depois do Sepsis-3, ainda utilizam o critério SIRS (Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica) para a identificação da sepse, embora cada vez mais os autores reconheçam a limitação deste também para animais. Ainda que pouco contundente, alguns estudos em cães demonstram que a disfunção de órgãos induzida pela sepse, também impactam significativamente a mortalidade nesta espécie e, oferecem pontos de partida para maiores investigações. Este capítulo tem a proposição de oferecer uma breve revisão de literatura a cerca das principais disfunções orgânicas causadas pela sepse, marcadores biológicos mais utilizados para caracterizar o paciente séptico e fatores de risco, fazendo uma interconexão entre os dados disponíveis na literatura médica e veterinária.

Palavras-chave: *escore SOFA, critérios SRIS, marcadores biológicos*

### ABSTRACT

Sepsis is a syndrome of organ dysfunction caused by a host's unregulated response to infection, with high mortality rates. It is currently considered one of the biggest causes of death in humans and, therefore, treated as a public health problem. Consensus and guidelines are periodically published in medicine (Sepsis 1 - BONE et al., 1992; Sepsis 2

- LEVY et al., 2003; Sepsis 3 - SINGER et al., 2016) in order to characterize the disease, help conduct and standardize criteria for the development of studies in large populations. In the last consensus (Sepsis 3 - SINGER et al., 2016), based on the understanding of the pathophysiology of sepsis, the task force discouraged the use of the SRIS criteria for the identification of septic patients, recommending a score greater than 2 on the SOFA score - Sequential Organ Failure Assessment (VINCENT et al., 1996) as a diagnostic tool. The SOFA score proposes a summary calculation of values for the degree of dysfunction of six systems (respiratory, hematological, hepatic, cardiovascular, central nervous and renal systems) and has shown, in several studies, a strong correlation between its score and mortality. The emphasis on life-threatening organ dysfunction is consistent with the view that cell defects are underlying physiological and biochemical abnormalities in specific organ systems. Added to this are the results of large studies showing that even a modest degree of organ dysfunction, in suspected infection, is associated with significant hospital mortality. In Veterinary Medicine, due to logistical difficulties, interaction with various species, technical discrepancies and economic reasons, there are no task forces or studies that allow the implementation of evidence-based consensus. Even the incidence of sepsis in animals is unknown, ranging from 20% to 70% for dogs in the most different methodologies and populations. Most studies of sepsis in Veterinary Medicine, even those developed after Sepsis-3, still use the SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) criterion for the identification of sepsis, although more and more the authors recognize the limitation of this also for animals . Although not very striking, some studies in dogs demonstrate that organ dysfunction induced by sepsis also significantly impacts mortality in this species and offers starting points for further investigation. This chapter proposes to offer a brief literature review about the main organic dysfunctions caused by sepsis, biological markers most used to characterize the septic patient and risk factors, making an interconnection between the data available in the medical and veterinary literature.

Key word: *SOFA score, SRIS criteria, biological markers*

## INTRODUÇÃO

A sepse é uma síndrome de disfunções orgânicas cada vez mais caracterizada e destacada em humanos e animais pelo aumento anual de sua incidência e insignificante queda da mortalidade, mesmo com todos os avanços da Medicina. O desafio na sepse está desde o entendimento da sua fisiopatogenia, passando pelo diagnóstico, conduta terapêutica e medidas de prevenção. Sobre a sepse em humanos são produzidos anualmente centenas de trabalhos científicos, mas, ainda assim, quase 30 anos após o primeiro consenso, as recomendações são maiores que as diretrizes.

Não obstante a importância do entendimento da gênese da disfunção inflamatória, microcirculatória e metabólica da síndrome, são os estudos epidemiológicos e clínicos que fornecem a base de entendimento para a identificação e conduta do paciente séptico. Foi a partir da coleta de dados sistematizada que se percebeu a grande importância da disfunção de órgãos para a morbidade e mortalidade, dos fatores de risco para a identificação da população mais susceptível a desenvolver a síndrome e, principalmente, de métodos de diagnóstico de baixa complexidade e exequíveis a beira leito. Ainda que décadas de esforços tenham sido despendidas no combate a sepse, o envelhecimento da população e os avanços tecnológicos em terapia intensiva paradoxalmente favorecem a sua ocorrência. Assim, as forças-tarefas formadas por pesquisadores de todas as regiões do globo determinam que o grande potencial de combate a sepse está na identificação e instituição terapêutica precoces, o que vem sendo comprovado cientificamente nos últimos anos. Neste contexto também ocorrem grandes esforços para instruir e implementar consensos e diretrizes praticáveis em todos os países, independentemente da sua condição econômica.

O estudo da sepse em animais apresenta o mesmo movimento, os mesmos desafios, porém de forma muito mais lenta e cientificamente ainda pouco consistente. O interessante é ressaltar que, sobre a sepse, devido a sua natureza inespecífica e capacidade de se desenvolver em qualquer processo infeccioso, a translação de muitos resultados de cobaias e humanos para os animais domésticos é favorável, desde que, fundamentalmente, se tenha uma base epidemiológica consolidada sobre a espécie em questão. Desta forma, este estudo tem a proposição de oferecer dados sobre a incidência, mortalidade, fatores de risco e marcadores biológicos associados a sepse, a partir de uma população de cadelas portadoras de piometra, admitidas no Hospital Veterinário da UFRRJ no período de 2017 a 2019.

## **REVISÃO DE LITERATURA**

A sepse é uma grande preocupação de saúde pública por ser mundialmente considerada a maior causa de morte em humanos, além de representar uma parcela significativa de todos os custos hospitalares anuais (BARRETO et al., 2016; WHO, 2017a; WHO, 2017b). Apesar de todos os avanços na Medicina, os estudos epidemiológicos sugerem que a sepse continua sendo um fardo enorme para a saúde pública em todos os países, independente de sua situação econômica (BARRETO et al., 2016; ACOSTA et al., 2016; FLEISCHMANN et al., 2016; HAJJ et al., 2018; BOUZA; LÓPEZ-CUADRADO, 2020). Sua incidência continua aumentando (IWASHYNA et al., 2012, FLEISCHMANN et al., 2016), provavelmente por seu maior reconhecimento e populações mais idosas com comorbidades (MARTIN et al., 2003; KOURY et al., 2007; FLEISCHMANN et al., 2016; SINGER et al., 2016; MACHADO et al., 2017). Além disso, já se sabe que os pacientes que sobrevivem à sepse geralmente apresentam deficiências físicas, psicológicas e cognitivas a longo prazo, com importantes implicações sociais e de assistência à saúde (IWASHYNA et al., 2012; CUTHBERTSON et al., 2013; NESSELER et al., 2013; HAJJ et al., 2018).

## **DEFINIÇÃO DA SEPSE, SDMO E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS**

A sepse é definida como uma disfunção orgânica potencialmente fatal, causada por uma resposta desregulada do hospedeiro a infecção (SINGER et al., 2016). Esta nova definição, 25 anos após o primeiro consenso em que se desenvolveram as definições iniciais (BONE et al., 1992), enfatiza a primazia da resposta não homeostática do hospedeiro à infecção, a letalidade potencial que excede consideravelmente uma infecção focal e a necessidade de reconhecimento urgente (SINGER et al., 2016).

O primeiro consenso, denominado Sepsis-1 (BONE et al., 1992), focava na visão predominante de que a sepse resultava da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) de um hospedeiro à infecção. A sepse complicada pela disfunção orgânica foi então denominada sepse grave, que poderia progredir para choque séptico, definido como hipotensão induzida por sepse, apesar da ressuscitação adequada dos fluidos (BONE et al., 1992). Uma força-tarefa em 2001 (Sepsis-2 - LEVY et al., 2003), reconhecendo as



limitações dessas definições, expandiu a lista de critérios de diagnóstico, mas não conseguiu oferecer alternativas devido à falta de suporte nas evidências. Somente em 2016, as definições existentes foram revisitadas à luz de uma apreciação aprimorada da fisiopatogenia e da disponibilidade de grandes bancos de dados de coortes e registros eletrônicos de saúde dos pacientes (SINGER et al., 2016). A sepse agora é reconhecida por envolver a ativação precoce de respostas pró e anti-inflamatórias, além de grandes modificações em vias não imunológicas, como cardiovascular, neuronal, autonômica, hormonal, bioenergética, metabólica e coagulação, que têm significado prognóstico (ABRAHAM; SINGER et al., 2007). Os critérios SRIS, no entanto, não indicam mais necessariamente uma resposta desregulada e com risco de vida (SINGER et al., 2016), pois estão presentes em muitos pacientes hospitalizados, incluindo aqueles que nunca desenvolveram infecção (CHURPEK et al., 2015).

A ênfase da força-tarefa do Sepsis-3 (SINGER et al., 2016) na disfunção orgânica com risco de vida é consistente com a visão de que os defeitos celulares estão subjacentes a anormalidades fisiológicas e bioquímicas em sistemas orgânicos específicos. Sob esse panorama, “sepse grave” se tornou redundante (SINGER et al., 2016), pois mesmo um grau modesto de disfunção orgânica na suspeita de infecção está associado a uma mortalidade hospitalar superior a 10% (ANGUS; VAN DER POLL, 2013; SINGER et al., 2016).

A gravidade da disfunção orgânica foi avaliada com várias pontuações e sistemas que quantificam anormalidades de acordo com achados clínicos, dados laboratoriais ou intervenções terapêuticas. Diferenças nesses sistemas de pontuação também levam à inconsistência em dados científicos e relatórios (SINGER et al., 2016). Desta forma, a força-tarefa do Sepsis-3 recomendou a utilização do escore SOFA - Sequential Organ Failure Assessment (Avaliação Sequencial da Falência de Órgãos – Quadro 1) (VICENT et al., 1996) - como um meio de caracterizar clinicamente um paciente séptico (SINGER et al., 2016). O escore SOFA propõe um cálculo resumido de valores para o grau de disfunção de seis sistemas (respiratório, hematológico, hepático, cardiovascular, sistema nervoso central e renal), com a possibilidade de estratificação em quatro níveis de cada disfunção (VICENT et al., 1996). Suas vantagens são a ampla familiaridade com o escore dentro da comunidade de cuidados intensivos e um relacionamento bem validado com o risco de mortalidade (SINGER et al., 2016), pois um escore SOFA mais alto está associado à maior probabilidade de mortalidade (VICENT et al., 1998; SEYMOUR et al., 2016; RAITH et al., 2017). Ainda sobre as últimas recomendações, define-se que a

Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos – SDMO será considerada quando dois ou mais sistemas orgânicos avaliados estiverem disfuncionais (SINGER et al., 2016).

**Quadro 1** - Escore SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). Adaptado de Vicent et al.,1996.

Escore SOFA	1	2	3	4
<b><u>RESPIRAÇÃO</u></b>				
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> mmHg	< 400	<300	<200 com suporte ventilatório	<100
<b><u>COAGULAÇÃO</u></b>				
Plaquetas x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	<150	<100	<50	<20
<b><u>HEPÁTICO</u></b>				
Bilirrubina total sérica mg/dl	1.2 – 1.9	2.0 – 5.9	6.0 – 11.9	>12.0
<b><u>CARDIOVASCULAR</u></b>				
Hipotensão	PAM <70 mmHg	dopamina <5 ou dobutamina (qualquer dose) <sup>a</sup>	dopamina 5.1-15 ou epinefrina ≤0.1 ou norepinefrina ≤0.1 <sup>a</sup>	Dopamina >15 ou epinefrina >0.1 ou norepinefrina >0.1 <sup>a</sup>
<b><u>S. NERVOSO CENTRAL</u></b>				
Escala de coma de Glasgow	13 – 14	10 – 12	6 – 9	< 6
<b><u>RENAL</u></b>				
Creatinina mg/dl	1.2 – 1.9	2.0 – 3.4	3.5 – 4.9	> 5
Débito urinário			<500 ml/ dia	<200ml/dia

PaO<sub>2</sub>: Pressão parcial de oxigênio; FiO<sub>2</sub>: Fração inspirada de oxigênio; PAM: Pressão arterial média;

<sup>a</sup>doses de catecolamina são dadas em µg/kg /min por pelo menos 1 hora.

Já se sabe há algumas décadas que, com um número crescente de falhas dos sistemas orgânicos, a probabilidade de morte aumenta (DEITCH; GOODMAN, 1999; BOTA et al., 2002; BLANCO et al., 2008; RHODES et al., 2013). Embora a taxa de mortalidade relatada em humanos que apresentam um sistema disfuncional seja de 10% (ANGUS; VAN DER POLL, 2013; SINGER et al., 2016), a mortalidade geralmente atinge quase 100% com a disfunção de quatro sistemas orgânicos (DEITCH; GOODMAN, 1999; GUIDET et al., 2005; RAITH et al., 2017).

## **DISFUNÇÕES ORGÂNICAS MAIS ASSOCIADAS A SEPSE**

O metabolismo celular inadequado pela menor disponibilidade de oxigênio ou alteração intrínseca do funcionamento da mitocôndria são a causa central da disfunção orgânica em pacientes sépticos (HOTCHKISS; KAR, 1992). A redução do aporte de oxigênio tecidual é explicada pela marcada vasodilatação em decorrência de mecanismos induzidos pela interação do microrganismo e seus subprodutos com as células do hospedeiro. Dessa interação são liberados mediadores que reduzem a atividade da vasopressina, ativam óxido nítrico sintetase induzida e canais de  $K^+$  ATP-sensíveis na membrana celular do músculo liso vascular, promovendo intensa vasoplegia, responsável pela diminuição do poder vasoconstritor das catecolaminas (ABRAHAM; SINGER, 2006). Do ponto de vista de orientação do fluxo sanguíneo periférico, existe uma perda importante da modulação do tônus vascular, restringindo a capacidade das arteríolas em direcionar o fluxo explicando, em partes, áreas de hipo e hiperperfusão observadas na sepse (SILVA; OTERO, 2004). Somado a isso, o extravasamento capilar induzido pela ação de substâncias proteolíticas sobre junções das células endoteliais aumenta a permeabilidade e ativam sinalizadores das vias de coagulação, dando início a disfunção microvascular (OSTERBUR et al., 2014).

### **Disfunção renal**

A disfunção renal ou lesão renal aguda (LRA) é caracterizada por acentuada redução da função renal, com apenas alterações histológicas leves no rim (KEIR; KELLUM, 2015).

Em humanos ocorre em 40-50% dos pacientes sépticos e aumenta a mortalidade em seis a oito vezes (GÓMEZ; KELLUM, 2016).

A fisiopatologia da lesão renal aguda (LRA) na sepse ainda não foi totalmente definida (FANI et al., 2018). No passado, as teorias clássicas eram focadas principalmente em distúrbios hemodinâmicos sistêmicos, ressaltando como componente principal a hipoperfusão global do rim, devido à redução do fluxo sanguíneo renal. No entanto, evidências experimentais e clínicas atuais mostram que, pelo menos na fase inicial da LRA associada à sepse, o fluxo sanguíneo renal é normal ou até aumentado (ABRAHAM; SINGER, 2007). Além disso, os poucos dados disponíveis das biópsias renais de estudos em humanos não apoiam a necrose tubular aguda difusa como a lesão predominante. Em vez disso, é atribuída uma importância crescente ao dano renal, resultante de uma interação complexa entre mecanismos imunológicos, ativação da cascata inflamatória e desregulação das vias de coagulação, levando à disfunção microvascular e dano endotelial, com a formação de microtrombos, lesão das células epiteliais tubulares e disfunção (KEIR; KELLUM, 2015; FANI et al., 2018).

### **Disfunção respiratória**

A disfunção respiratória pode se originar de uma infecção primária do sistema respiratório ou secundária a outro foco infeccioso, dando início a lesão pulmonar aguda (LPA) que pode progredir para síndrome da angústia respiratória aguda - SARA (ABRAHAM; SINGER, 2007). A sepse é o fator de risco mais comumente relatado para SARA em pacientes humanos, sendo a pneumonia a principal causa de sepse (SILVERSIDES; FERGUSON, 2013; ACOSTA et al., 2016). A incidência de LPA na sepse está associada a um risco quatro vezes maior de mortalidade hospitalar (MIKKELSEN et al., 2013).

A principal característica da lesão pulmonar aguda (LPA) é o infiltrado neutrofílico e o aumento da permeabilidade alvéolo-capilar (JOHNSON et al., 2004; ABRAHAM; SINGER, 2006), culminando em danos aos alvéolos, endotélio pulmonar e edema pulmonar, prejudicando as trocas gasosas (SILVA; OTERO, 2004). Os danos à vasculatura do pulmão predis põem ao tromboembolismo pulmonar e a fibrose pode causar hipertensão pulmonar transitória ou irreversível (FEIN; CALALANG-COLUCCI, 2000). As influências

iatrogênicas não podem ser ignoradas, uma vez que a lesão pulmonar induzida por ventilador, a toxicidade do oxigênio e os grandes volumes de fluido usados na ressuscitação circulatória durante a sepse, amplificam o grau de disfunção pulmonar e alteram sua patologia (MOLONEY; GRIFFITHS, 2004).

### **Disfunção neurológica**

A disfunção neurológica na sepse tem caráter agudo e está associada ao aumento da morbimortalidade (SONNEVILLE et al., 2013). Entre as inúmeras condições que podem induzir *delirium* em doenças críticas, a sepse, na forma de encefalopatia associada à sepse (SAE), representa a causa mais frequente e grave em humanos (ELY et al., 2004). Os pacientes que desenvolvem disfunção neurológica apresentaram taxas mais altas de mortalidade em seis meses e passam, em média, 10 dias a mais no hospital (ELY et al., 2004). Instabilidade do estado mental, desatenção e desorganização, são as principais apresentações clínicas da SAE e sua manifestação pode estar associada a sequelas neurológicas em sobreviventes, incluindo declínio funcional e cognitivo (SONNEVILLE et al., 2013).

Os mecanismos mais importantes incluem ativação microglial excessiva, perfusão cerebral prejudicada, disfunção da barreira hematoencefálica e alterações nas neurotransmissões (SONNEVILLE et al., 2013). Insultos sistêmicos, como inflamação prolongada, hipoxemia grave e hiperglicemia persistente, também podem contribuir para agravar a disfunção ou lesão cerebral induzida pela sepse (SONNEVILLE et al., 2013).

### **Disfunção hepática**

Em pacientes sépticos, a manifestação da disfunção hepática pode variar de insuficiência hepática subclínica a sintomática (WOŹNICA et al., 2018). É difícil estabelecer sua incidência devido à falta de definição homogênea dos seus marcadores e de registros médicos (WOŹNICA et al., 2018). No contexto da sepse, a disfunção hepática é frequentemente definida como hiperbilirrubinemia na ausência de doença hepática preexistente. Outras definições, como aumento das concentrações sanguíneas de alanina transaminase (ALT), fosfatase alcalina (FA) ou a presença de encefalopatia hepática são algumas vezes usadas (KRAMER et al., 2007; KENNEY et al., 2010; KOBASHI et al., 2013). Kobashi e colaboradores (2013) em seu estudo avaliaram a incidência de lesão

hepática associada à sepse que foi da ordem de 34,7% em humanos e a presença de icterícia, em 68,6% dos casos, foi associada ao mau prognóstico.

No curso da sepse, o metabolismo dos hepatócitos é modificado para a resposta inflamatória (WOŹNICA et al., 2018). Talvez devido à sua exposição regular a produtos microbianos, o fígado pareça notavelmente bem protegido de insultos sépticos agudos. Isso pode estar relacionado aos altos níveis de antioxidantes protetores e à sua grande capacidade de reserva. As características clínicas da disfunção hepática geralmente ocorrem mais tarde no processo séptico e, se presentes, pressagiam um resultado pior (ABRAHAM; SINGER, 2007). A disfunção hepática leva à redução da extração de aminoácidos com síntese proteica reduzida, depuração periférica reduzida de triglicérides e diminuição da liberação de glicose, potencialmente levando à hipoglicemia (JOHNSON et al., 2004). A coagulopatia associada à insuficiência hepática também pode ser intensa. As lesões histopatológicas incluem retenção biliar nos hepatócitos e canálculos biliares com pouco edema ou necrose hepatocelular (JOHNSON et al., 2004).

Outra característica da disfunção hepática é sua contribuição à hiperlactatemia, pois embora isoladamente não seja responsável pela hiperlactatemia na sepse, pode contribuir para sua manutenção ou pelo atraso de sua normalização (SILVA; OTERO, 2004; SUETRONG; WALLEY, 2016).

### **Disfunção hemostática**

A disfunção de coagulação, identificada pela trombocitopenia, é comum em humanos, afetando de 35 a 59% dos pacientes (FISCHER et al., 2012). A coagulação intravascular disseminada (CID) é a forma mais grave de disfunção da coagulação e ocorre quando a resposta fisiológica é exacerbada pela presença de citocinas pró-inflamatórias como IL - 1 $\beta$ , IL - 6 e TNF -  $\alpha$  (OSTERBUR et al., 2014). Essa resposta pró-inflamatória leva à formação de fibrina e trombose microvascular através da regulação positiva das vias pró-coagulantes, regulação negativa das vias anticoagulantes e supressão da fibrinólise. A geração de trombina leva à produção de citocinas pró-inflamatórias adicionais que atuam como feedback positivo para perpetuar a cascata de coagulação (KAK, 2011). Contribuindo ainda mais para a disfunção do sistema de coagulação, a insuficiência hepática pode resultar em diminuição da produção de fatores pró coagulantes, produção de fatores de coagulação disfuncionais e

diminuição da depuração dos fatores de coagulação ativados. A obstrução biliar pode resultar na diminuição da absorção de vitamina K, levando a fatores de coagulação não funcionais (JOHNSON et al., 2004).

### **Disfunção cardiovascular**

A disfunção cardiovascular é evidenciada pela hipotensão arterial, diminuição do débito cardíaco e/ou presença de arritmias (JOHNSON et al., 2004; OSTERBUR et al., 2014). Os efeitos sobre o sistema cardiovascular podem dominar a apresentação clínica da sepse onde observa-se que em 40% dos pacientes que apresentam disfunção miocárdica como complicação da sepse, a mortalidade aumenta para 70% a 90% (BULMER, 2011).

Embora a perfusão cardíaca e a extração de oxigênio possam permanecer relativamente normais ou até aumentadas durante as fases iniciais da sepse, vários eventos podem levar ao colapso cardiovascular e à insuficiência cardíaca evidente (BULMER, 2011). Acredita-se que a disfunção cardíaca esteja associada à produção de substâncias que levam à diminuição da contratilidade cardíaca e dano mitocondrial (OSTERBUR et al., 2014).

O choque séptico é um subconjunto de sepse no qual as anormalidades circulatórias e celulares / metabólicas subjacentes são profundas o suficiente para aumentar substancialmente a mortalidade (SINGER et al., 2016). Uma característica integral do choque séptico é a hipotensão (ANGUS; VAN DER POLL, 2013). Embora a disfunção cardíaca e a hipovolemia contribuam para a hipotensão, a perda da reatividade do músculo liso vascular causando vasodilatação periférica é o principal mecanismo (ANGUS; VAN DER POLL, 2013). Pacientes em choque séptico podem ser identificados a partir da caracterização clínica da sepse com hipotensão persistente, necessitando de vasopressores para manter a pressão arterial média acima de 65 mmHg, somado a um nível de lactato sérico maior que 2 mmol / L (18 mg / dL), apesar da ressuscitação adequada do volume (SINGER et al., 2016). Com esses critérios, a mortalidade hospitalar é superior a 40% (SHANKAR et al., 2016).

### **FATORES DE RISCO ASSOCIADOS A SEPSE**



As taxas de mortalidade na sepse variam de acordo com características demográficas e clínicas, revelando ser maior em homens do que em mulheres (RAITH et al., 2017; BOUZA; LÓPEZ-CUADRADO, 2020). A sepse também afeta desproporcionalmente os idosos, com mais de 60% dos diagnósticos de sepse atribuídos a adultos com 65 anos ou mais (ROWE; McKOY, 2017). Nesta população as taxas de mortalidade também são maiores (ANGUS et al., 2001; MARTIN 2006; ROWE,McKOY; 2017). Moore e colaboradores (2016) apontaram baixa renda e escolaridade como fatores predisponentes para o desenvolvimento de sepse em humanos. Machado e colaboradores (2017) em uma pesquisa nacional apontaram baixa disponibilidade de recursos e adequação do tratamento como variáveis independentes associadas a mortalidade na sepse.

Aspectos como falha na detecção da fonte de infecção, não identificação do microrganismo responsável, extensão da disfunção orgânica e presença de comorbidades são significativamente associadas ao aumento do risco de mortalidade (ACOSTA et al., 2016; BAYKARA et al., 2017; BOUZA; LÓPEZ-CUADRADO, 2020). O principal fator associado a admissão em UTI por sepse em humanos é a pneumonia bacteriana, seguidas de infecções originárias no trato genito-urinário e perfurações do trato gastrointestinal (RAITH et al., 2017; ROWE et al., 2016). Estudos epidemiológicos da sepse humana demonstraram a importância das comorbidades preexistentes, incluindo doença renal crônica - DRC (ANGUS et al., 2001; GUIDET et al., 2005; KENT, 2016). A LRA que requer diálise mostra uma mortalidade de 40-50% (WALD et al., 2014), aumentando para 60-80% quando associada a disfunção de órgãos distantes, como insuficiência cardíaca e respiratória (CHAO et al., 2012).

## **MARCADORES BIOLÓGICOS NA SEPSE**

### **Lactato**

O lactato sérico é sem dúvida o mais conhecido e utilizado biomarcador da sepse para classificação clínica, decisão terapêutica e prognóstico (DELLINGER et al., 2013; RANZANI et al., 2013), sendo particularmente mensurada em pacientes com choque séptico humanos e veterinários (CHRUSCH et al., 2000; FREUND et al., 2017; ZOLLO et al., 2019).

Como se sabe, hiperlactatemia na sepse é multifatorial, sendo as principais causas a diminuição acentuada da perfusão tecidual, inibição da piruvato desidrogenase e diminuição de sua depuração (SUETRONG; WALLEY, 2016). A produção normal de lactato decorre principalmente do músculo esquelético, mas também derivam da pele, cérebro, intestino e eritrócitos. Os pulmões podem produzir lactato durante a lesão pulmonar aguda sem hipóxia tecidual e os leucócitos também geram lactato durante a fagocitose ou quando ativados na sepse (GLADDEN, 2004). O lactato é metabolizado principalmente pelo fígado e, em certa medida, pelos rins (RANZANI et al., 2013). Logo, com a disfunção desses órgãos induzidas pela sepse, sua taxa de depuração fica reduzida, compondo assim mais uma causa para seu aumento, não associada diretamente à hipóxia tecidual (RANZANI et al., 2013).

A hiperlactatemia é comum em pacientes com sepse ou choque séptico e se correlaciona fortemente com a gravidade e o prognóstico da doença (CHRUSCH et al., 2000). Cabe aos médicos entender a complexidade do metabolismo do lactato e as limitações das mensurações de lactato no tratamento do paciente (SUETRONG; WALLEY, 2016). O uso da depuração de lactato como alvo do tratamento do choque séptico é promissor, mas nunca será um biomarcador isolado; deve sempre ser combinado com informações clínicas adicionais (CHRUSCH et al., 2000; SUETRONG; WALLEY, 2016).

### **Outros marcadores biológicos na sepse**

Existem centenas de biomarcadores que poderiam ser potencialmente usados para diagnóstico e prognóstico em pacientes sépticos. Os principais atributos dos marcadores bem-sucedidos seriam alta sensibilidade, especificidade, possibilidade de monitoramento beira leito e acessibilidade financeira (PRUCHA et al., 2015).

As **proteínas de fase aguda**, produzidas pelos hepatócitos como componentes da resposta inflamatória inicial e mediadas por citocinas são exemplos de biomarcadores amplamente estudados na sepse (MURATA et al., 2004; TORRENTE et al., 2015; PRUCHA et al., 2015; KÖSTER et al., 2016), pois são considerados componentes da resposta imune inata, envolvidos na restauração da homeostase e na restrição do crescimento microbiano (MURATA et al., 2004). As concentrações circulantes estão relacionadas à gravidade do distúrbio, bem como à extensão do dano tecidual e a quantificação de sua concentração pode, portanto, fornecer informações de diagnóstico e gravidade (MURATA et al., 2004). Em

humanos e cães a principal representante dessa classe é a proteína C reativa (PCr), que tem sido identificada como marcador de diagnóstico importantes em diferentes enfermidades que cursam com a presença de inflamação sistêmica e sepse, assim como para monitorar a progressão da doença e a resposta ao tratamento (DABROWSKI et al., 2013, PRUCHA et al., 2015).

O **fibrinogênio** é um componente integrante da via de coagulação comum que produz coágulos de fibrina quando ativado (MOORE et al., 2016). Geralmente, o fibrinogênio é o marcador que indica o consumo de fatores hemostáticos e reflete o estado excessivo de hipercoagulação e hiperfibrinólise na coagulopatia induzida por sepse (MATSUBARA et al., 2019). No entanto, é um marcador considerado de fase aguda e, portanto, geralmente aumenta em pacientes com infecção e/ou inflamação (MATSUBARA et al., 2019). O fibrinogênio é relatado como altamente específico, mas apresenta baixa sensibilidade no diagnóstico de coagulopatia com base na sepse (GANDO et al, 2006). Por ser um reagente de fase aguda, o marcador permanece em níveis falsamente normais ou até mais altos até o estágio tardio da progressão da doença (MOORE et al., 2016). Estudos relataram anteriormente que os níveis plasmáticos de atividade de fibrinogênio são significativamente mais baixos em pacientes com prognóstico ruim (KELLY et al., 2018; MATSUBARA et al., 2019). O fibrinogênio plasmático aumentou em 16% dos pacientes e diminuiu 6% em um estudo que avaliou crianças diagnosticadas com sepse (SHARMA et al., 2018). O fibrinogênio reduzido em pacientes com infecção aguda pode indicar a ativação da coagulação levando ao seu consumo (SHARMA et al., 2018). Além disso, Moore e colaboradores (2016) associaram níveis de fibrinogênio, Fator IX e Fator XI na linha de base (às vezes medidos anos antes do evento de sepse) estavam associados a eventos futuros de sepse.

A **troponina I**, outro biomarcador utilizado na sepse, é uma proteína encontrada em fibras musculares esqueléticas e cardíacas que são responsáveis pela contração muscular. Como anormalidades cardiovasculares são frequentes na sepse e no choque séptico e podem resultar em lesão miocárdica, é um método laboratorial sugerido para a avaliação do comprometimento da função miocárdica na sepse (TIRUVOIPATI et al., 2012). Por ser considerada um biomarcador altamente específico de lesão dos cardiomiócitos, aumentos nas concentrações séricas são altamente sensíveis e específicas de lesões no tecido miocárdico em humanos e animais de laboratório (DUNN et al., 2011). Porém sua utilização em

pacientes sépticos ainda é bastante debatida, sendo justificada por alguns fatores como as diferenças no tipo de infecção, isquemia e dano direto ao miocárdio por endotoxinas, citocinas ou radicais livres, diferenças nos ensaios da troponina, limiares de corte para sua elevação ou, até mesmo, diferenças no intervalo de tempo de mensuração (TIRUVOIPATI et al., 2012).

A **procalcitonina** tem demonstrado alta confiabilidade no diagnóstico precoce da sepse em humanos e animais (WACKER et al., 2013; TROIA et al., 2018). É um precursor da calcitonina secretado pela tireoide, mas em resposta a toxinas microbianas e mediadores pró-inflamatórios específicos, é secretada por vários outros tecidos, aumentando sua concentração precocemente após a exposição a um estímulo infeccioso (WACKER et al., 2013). Além disso, foi demonstrado que a procalcitonina também avalia de forma confiável o prognóstico e mostra a gravidade da sepse, onde concentrações mais elevadas estão presentes em humanos com SDMO em comparação com aqueles sem disfunção orgânica (WACKER et al., 2013).

Poucos estudos também apontam que a diminuição na concentração de **ferro plasmático** pode ser um biomarcador significativo da resposta inflamatória em humanos e cães (CUNIETTI et al., 2004; TORRENTE et al., 2015). Tacke e colaboradores (2016) avaliaram a concentração de ferro plasmático e componentes do seu metabolismo como fatores de prognósticos em doentes graves, encontrando níveis séricos reduzidos de ferro e transferrina, com valores ainda menores entre pacientes sépticos. Baixos níveis de ferro e baixa saturação de transferrina foram associados à sobrevida demonstrando que os parâmetros do metabolismo do ferro, particularmente a saturação da transferrina, refletem a disponibilidade sérica de ferro e são fortes preditores de resultados em pacientes críticos (TACKE et al., 2016). A interação entre a inflamação e o metabolismo do ferro pode interferir com outros parâmetros associados à anemia inflamatória e complicar o metabolismo do ferro em pacientes com sepse (JIANG et al., 2019). Normalmente, a ferritina plasmática (que armazena ferro) é reduzida na anemia ferropriva, mas pode aumentar na fase aguda da sepse (GANZ; NEMETH, 2015). A sensibilidade e especificidade desses parâmetros podem ser modificadas se inflamação e deficiência de ferro estiverem presentes concomitantemente. Os achados, bem como o efeito da hipoferremia em pacientes com sepse parece inconsistente (JIANG et al., 2019).

## SEPSE EM CÃES: O QUE A LITERATURA É CAPAZ DE RESPONDER?

O último consenso (Sepsis-3) demonstrou a grande importância de estudos multicêntricos retrospectivos e prospectivos no entendimento da gênese da sepse e na determinação de diretrizes e recomendações. Na Medicina Veterinária, devido a dificuldades logísticas, interação com várias espécies, discrepância de tecnificação e razões econômicas não existem forças-tarefas ou estudos que permitam a implementação de consenso baseado em evidências. Mesmo a incidência da sepse em animais é desconhecida, variando entre 20% a 70% para cães nas mais diferentes metodologias e populações (HAUPTMAN et al., 1997; DE LAFORCADE et al., 2003; BENTLEY et al., 2007; KENNEY et al., 2010).

A utilização de escores de estratificação e modelos prognósticos ainda não é muito difundida na Medicina Veterinária. O principal e mais conhecido é o *Acute Patient Physiologic and Laboratory Evaluation Score* (Escore de Avaliação Fisiológica e Laboratorial de Pacientes Agudos - APPLE score), que foi desenvolvido para operar independente do diagnóstico da doença primária (HAYES et al., 2010). Giunti e colaboradores (2015), ainda que com uma pequena população, demonstraram o valor prognóstico do escore APPLE e de alguns marcadores biológicos (lactato, albumina, proteína total, creatinina, entre outros) para a identificação, determinação de gravidade e conduta terapêutica em pacientes com SRIS.

A maioria dos estudos de sepse na Medicina Veterinária, mesmo os desenvolvidos depois do Sepsis-3, ainda utilizam o critério SIRS para a identificação da sepse (DE LAFORCADE et al., 2003; BENTLEY et al., 2007; HAGMAN et al., 2009; GEBHARDT et al., 2009; DECLUE et al., 2012; KALENSKI et al., 2012; JIPTEAN et al., 2014; PASHMAKOVA et al., 2014; CORTELINI et al., 2015; HAAS et al., 2016; MAHMUT et al., 2015; JOHNSON et al., 2016; KARLSSON et al., 2016; ALVES et al., 2019), embora cada vez mais os autores reconheçam a limitação deste critério (CHURPEK et al., 2015; SINGER et al., 2016), também para animais (OTTO, 2007; ALVES et al., 2019). Ainda em 1997, Hauptman e colaboradores avaliaram em cães o uso do critério SIRS (quadro 2) para identificar a sepse, demonstrando uma alta sensibilidade, porém baixa especificidade, o que

traz uma alta ocorrência de falso-positivo. Cientificamente, o uso do critério SIRS determina o estudo em grupos super-representados, possivelmente diluindo, pela inserção de animais saudáveis, marcadores biológicos, fatores de gravidade e prognóstico. Um exemplo é comparação do estudo Hagman e colaboradores (2009), os quais identificaram em cadelas com piometra, 61% com sepse pelo critério de SRIS, e somente 3% apresentaram hiperlactemia. Outro exemplo é o estudo de Volpato e colaboradores (2012), que não avaliou a presença de sepse na sua população de cadelas com piometra, porém observou uma incidência significativa de hiperlactemia.

**Quadro 2** - Critérios de diagnóstico da Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS) em cães (HAUPTMAN et al., 1997)

<b>Critérios</b>	
temperatura corporal	<38,1°C ou >39,2°C
frequência cardíaca	>120 bpm
frequência respiratória	>20 mpm
leucometria global	<6.000 ou >16.000 cel/mcL

Como não existem escores de identificação, estratificação e prognóstico da sepse para a espécie canina, algumas ideias e critérios designados para humanos são extrapolados de maneira aleatória. Ainda que exista uma escassez de estudos retrospectivos e prospectivos que permitam inferir qualidade nas evidências, alguns resultados demonstram que as características e alterações clínicas observadas entre humanos e cães são similares. A piometra, por exemplo, por apresentar alta incidência mundialmente, tem sido utilizada como modelo natural de sepse em cães (CARVALHO et al., 2008; HAGMAN et al., 2009; KALENSKI et al., 2012; JIPTEAN et al., 2014; HAAS et al., 2016). Entretanto, em alguns casos é difícil a diferenciação ultrassonográfica de uma piometra para uma mucometra somente pela resposta inflamatória (VERSTEGEN et al., 2008; HAGMAN, 2012). E, como vem sendo demonstrado aos poucos, tanto para a piometra quanto para outras infecções, uma resposta inflamatória (sinais descritos para o critério SIRS) não indicam essencialmente a presença de disfunção orgânica (e assim sepse), somente uma resposta inflamatória que pode ser fisiológica (FRANSSON et a., 2003; GEBHARDT et al., 2009; JIPTEAN et al., 2014; MAHAMUT et al., 2015; KARLSSON et al., 2016).

Apesar deste atraso na evolução do estudo da sepse quando comparado a humanos, alguns trabalhos devem ser citados:

- Chrusch e colaboradores (2000) estudaram a dinâmica do lactato em cães com choque séptico experimental. Sob anestesia geral e ventilação mecânica, observou-se que durante o choque séptico ocorreu o aumento da produção de lactato esplâncnico e a diminuição da taxa de extração hepática do lactato, fatores que contribuíram significativamente para o cenário de acidose láctica. Este mesmo trabalho observou que diferentes agentes vasoativos não interferem na produção de lactato esplâncnico nem na taxa de extração hepática do lactato.
- Estudo em cães com babebiose (WELZ et al., 2001) demonstrou que 81% dos casos foram positivos para o critério SIRS e 54% apresentam pelo menos uma disfunção orgânica (hepática, muscular, renal, respiratória, neurológica). A taxa de mortalidade foi de 45% e não foi observada uma correlação da mortalidade com o diagnóstico pelo critério SRIS.
- Bentley e colaboradores (2007), avaliaram em estudo retrospectivo as diferenças sobre o diagnóstico e tratamento de cães com peritonite séptica (critério SRIS), com grupos de casos em um intervalo de 10 anos. Não houve diferença significativa nas características das populações estudadas, tempo de hospitalização e na mortalidade, apesar de expressiva a introdução de novos antibióticos. Diferenças significativas entre os sobreviventes e não sobreviventes foram observadas em relação a presença de hipotensão, requerimento de vasopressores e albumina sérica.
- Estudo retrospectivo mais completo sobre a incidência da sepse e disfunções orgânicas em cães foi desenvolvido por KENNEY et al., 2010. A partir de cães com histórico de perfuração intestinal e diagnóstico da sepse pela identificação de uma ou mais disfunções (cardiovascular, renal, hepática, hemostática e respiratória) os autores descreveram uma incidência da sepse de 78%; destes, 50% apresentaram duas ou mais disfunções. A taxa de mortalidade aumentou conforme o número de disfunções, similar ao que é observado em humanos. A disfunção hepática foi a única disfunção observada que não foi relacionada como um fator de risco para a mortalidade e a disfunção neurológica não foi avaliada.
- De Laforcade et al. (2003) e Kenney et al., (2010) sugeriram em seus estudos que disfunção das vias de coagulação é a mais prevalente em cães com sepse e um indicador de mau prognóstico.
- Ripanti e colaboradores (2012) estudaram a aplicação sequencial do escore SOFA em 40 cães admitidos na UTI e observaram uma correlação positiva entre a pontuação e a mortalidade observada.

- Em cães, a proteína C reativa (PCr) que tem sido identificada como marcador de diagnóstico importantes em diferentes enfermidades que cursam com a presença de inflamação sistêmica e sepse, assim como para monitorar a progressão da doença e a resposta ao tratamento (DABROWSKI et al., 2013).
- Estudo prospectivo de Bentley et al., 2013 avaliou as alterações hemostáticas em cães com peritonite e sepse (critério SIRS) e descreveu que a diminuição de antitrombina, proteína C e presença de hipercoagulabilidade são fatores de prognóstico para mortalidade, que neste estudo foi de 41%.
- Estudo retrospectivo desenvolvido por ATECA et al. (2014), a partir de cães com traumas por mordedura, avaliou a presença de disfunções (cardiovascular, respiratória, renal, neurológica, hepática, pancreática, coagulação), síndrome da coagulação intravascular disseminada e SRIS. A presença de sepse foi identificada em 74% dos animais; destes 28% apresentaram duas ou mais disfunções. As disfunções associadas a risco de morte foram cardiovascular (29x), coagulação (16x), pancreática (8x) e respiratória (4x). O diagnóstico de SIRS também apresentou valor preditivo para mortalidade. A taxa de mortalidade foi de 15%, porém com alta correlação positiva com o número de disfunções.
- Os resultados do estudo desenvolvido por Torrente e colaboradores (2015) mostraram que a hipoferrêmia é um indicador sensível de inflamação sistêmica em cães e a concentração de ferro pode ser útil para detectar inflamação aguda de maneira semelhante a outros biomarcadores mais tradicionais, porém sua aplicação a paciente sépticos precisa ser melhor investigada.
- Em cães com sepse, as concentrações de procalcitonina são preditivas de disfunção orgânica e choque séptico. O monitoramento seriado da procalcitonina pode oferecer informações prognósticas valiosas na sepse canina, em que diminuições precoces nas concentrações de PCT estão associadas à sobrevida (TROIA et al., 2018).
- Estudo de ALVES et al., 2019 com 36 cães com parvovirose, utilizando o critério SRIS para diagnóstico de sepse, demonstraram que a presença de hipotensão e taquicardia (sinais de disfunção cardiovascular) aumentam significativamente o risco de morte.



## REFERÊNCIAS

ABRAHAM, E.; SINGER, M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. **Critical Care Medicine**, v.35, n.10, p. 2408–2416, 2007.

ACOSTA, C.D.; HARRISON, D.A.; ROWAN, K.; LUCAS, D.N.; KURINCZUK, J.J.; KNIGHT, M. Maternal morbidity and mortality from severe sepsis: a national cohort study. **Britanic Medicine Journal (BMJ)**, v.6, 2016.

ALVES, A.D.R.; CUBEL GARCIA, R.C.N; CRUZ, O.G.; PINTO, M.A.; AMADO LEON, L.A. Quantitativa real-time PCR for differential diagnostics of parvovirus B19 infection in acute liver failure patients. **Expert Review of Molecular Diagnostics**, v.19, n.3, p.259-266, 2019.

ANGUS, D.C. VAN DER POLL, T. Severe sepsis and septic shock. **The New England Journal of Medicine**, v.369, n.9, p. 840-851, 2013.

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

ATECA, L.B.; DROBATZ, K.J.; KING, L.G. Organ dysfunction and mortality risk factors in severe canine bite wound trauma. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v.24, n.6, p.705-714, 2014.

BARRETO, M.F.C.; DELLAROZA, M.S.G.; KERBAUY, G.; GRION, C.M.C. Sepsis in a university hospital: a prospective study for the cost analysis of patients hospitalization. **Revista da Escola de enfermagem da USP**, São Paulo, v.50, n. 2, Mar/Apr, 2016.

BENTLEY, A.M.; MATHEW, P.D.; CULP, W.T.N.; OTTO, C.M. Alterations in the hemostatic profiles of dogs with naturally occurring septic peritonitis. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 23, n.1, p. 14–22, 2013.

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

BLANCO, J.; MURIEL-BOMBÍN, A.; SAGREDO, V.; TABOADA, F.; GANDÍA, F.; TAMAYO, L.; COLLADO, J.; GARCÍA-LABATTUT, Á.; CARRIEDO, D.; VALLEDOR, M.; FRUTOS, M.; LÓPEZ, M.J.; CABALLERO, A.; GUERRA, J.; ÁLVAREZ, B.; MAYO, A.; VILLAR, J.; GRUPO DE ESTUDIOS Y ANÁLISIS EN CUIDADOS INTENSIVOS (G.R.E.C.I.A.). Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. **Critical Care**, v. 12, n. R158, 2008.

BONE, R. C.; BALK, R.A.; CERRA, F.B.; DELLINGER, R.P.; FEIN, A.M.; KNAUS, W.A.; SCHEIN, R.M.; SIBBALD, W.J. ACCP/SCCM Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. **Chest**. v. 101, n. 6, p. 1644-1655, 1992.

BOTA, D.P.; MELOT, C.; FERREIRA, F.L.; NGUYEN, B.V.; VINCENT, J.L. The multiple organ dysfunction score (MODS) versus the sequential organ failure assessment (SOFA) score in outcome prediction. **Intensive Care Medicine**, v. 28, p.1619–1624, 2002.

BOUZA, C.; LÓPEZ-CUADRADO, T. Epidemiology and Trends of Sepsis in Young Adults Aged 20–44 Years: A Nationwide Population-Based Study. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n.1, 2020.

BULMER, B.J. Cardiovascular Dysfunction in Sepsis and Critical Illness. **Veterinary Clinics Small Animal**, v.41, p.717–726, 2011.

CARVALHO, C.C.D.; RÊGO, E.W.; QUEQUE, M.; SOARES, P.C. Avaliação da proteína C reativa, fibrinogênio e leucograma em cadelas com e sem piometra. **Medicina Veterinária**, v.2, n.2, p.1-8, 2008.

CHAO, Y.; WU, H.; WU, K.; TSAI, Y.; PENG, C.; LIN, K. CHAO, W.; LEE, M.; FU, Y. An Increase in CD3+CD4+CD25+ Regulatory T Cells after Administration of Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells during Sepsis. **PLoS ONE**, v. 9, n.10, 2014.

CHRUSCH, C.; BANDS, C.; BOSE, D.; LI, X.; JACOBS, H.; DUKE, K.; BAUTISTA, E.; ESCHUN, G.; LIGHT, R.B.; MINK, S.N. Impaired hepatic extraction and increased splanchnic production contribute to lactic acidosis in canine sepsis. **American Journal Respiratory and Critical Care Medicine**, v.161, n.2, p.517-526, 2000.

CHURPEK, M.M.; ZADRAVECZ, F.J.; WINSLOW, C.; HOWELL, M.D.; EDELSON, D.P. Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunctions in ward patients. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.192, n.8, p.958-964, 2015.

CORTELLINI, S.; SETH, M.; KELLETT-GREGORY, L.M. Plasma lactate concentrations in septic peritonitis: A retrospective study of 83 dogs (2007-2012). **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v.25, n.3, p.388–395, 2015.

CUNIETTI E.; CHIARI, M.M.; MONTI, M.; ENGADDI, I.; BERLUSCONI, A.; NERI, M.C.; DE LUCA, P. Distortion of iron status indices by acute inflammation in older hospitalized patients. **Archives of Gerontology Geriatric**, v.39, n.1, p.35–42, 2004.

CUTHBERTSON, B.H.; ELDERS, A.; HALL, S. TAYLOR, J.; MACLENNAN, G.; MACKIRDY, F.; MACKENZIE, J.S.; THE SCOTTISH CRITICAL CARE TRIALS GROUP AND THE SCOTTISH INTENSIVE CARE SOCIETY AUDIT GROUP. Mortality and quality of life in the five years after severe sepsis. **Critical Care**, v.17, n.70, 2013.

DĄBROWSKI, R.; KOSTRO, K.; SZCZUBIAŁA, M. Concentrations of C-reactive protein, serum amyloid A, and haptoglobin in uterine arterial and peripheral blood in bitches with piometra. **Theriogenology**, v.80, n.5, p. 494-497, 2013.

DABROWSKI, R; KOCKI, T; SZCZUBIAL, M.; DABROWSKI, W.; PARADA-TURSKA, J. Kynurenic acid in plasma and endometrium in bitches with pyometra. **Inflammation**, v.36, n.1, p.131-135, 2013.

DE LAFORCADE, A. M.; FREEMAN, L. M.; SHAW, S. P.; BROOKS, M. B.; ROZANSKI, E. A.; RUSH, J. E. Hemostatic changes in dogs with naturally occurring sepsis. **Journal of Veterinarian Internal Medicine**, n. 5, p. 674-679, 2003.

DECLUE, A.E.; SHARP, C.R.; HARMON, M. Plasma inflammatory mediator concentrations at ICU admission in dogs with naturally developing sepsis. **Journal of Veterinarian Internal Medicine**, v.26, n.3, p.624-630, 2012.

DEITCH, E.A.; GOODMAN, E.R. Prevention of multiple organ failure. **Surgical Clinics of North America**, v.79, n.6, p. 1471-14881, 1999.

DELLINGER, R. P.; LEVY, M. M.; RHODES, A.; ANNNE, D.; GERLACH, H.; OPAL, S. K.; SEVRANSKY, J. E.; SPRUNG, C. L.; DOUGLAS, I. S.; JAESCHKE, R.; OSBORN, T. M.; NUNNALLY, M. E.; TOWNSEND, S. R.; /REINHART, K.; KLEINPELL, R. M.; ANGUS, D. C.; DEUTSCHMAN, C. S.; MACHADO, F. R.; RUBENFELD, G. D.; WEBB, S. A.; BEALE, R. J.; VINCENT, J. L.; MORENO, R. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. **Critical Care Medicine**, v. 41, n. 2, p. 580-637, 2013.

DUNN, M. E. et al. The complete pharmacokinetic profile of sérum cardiac troponin I in the rat and the dog. **Toxicological Sciences**, v. 123, n. 2, p. 368-373, 2011.

ELY, E.W.; INOUYE, S.K.; BERNARD, G.R.; GORDON, S.; FRANCIS, J.; MAY. L.; TRUMAN, B.; SPEROFF, T.; GAUTAM, S.; MARGOLIN, R.; HART, R.P., DITTUS, R. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). **Journal of the American Medical Association**, EUA, v.286, p.2703–2710, 2001.

FANI, F.; REGOLISTI, G.; DELSANTE, M.; CANTALUPPI, V.; CASTELLANO, G.; GESUALDO, L.; VILLA, G.; FIACCADORI, E. Recent advances in the pathogenetic mechanisms of sepsis-associated acute kidney injury. **Journal of Nephrology**, v.31, n.3, p. 351–359, 2018.

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

FISCHER, C.M.; YANO, K.; AIRD, W.C.; SHAPIRO, N.I. Abnormal coagulation tests obtained in the emergency department are associated with mortality in patients with suspected infection. **The Journal of Emergency Medicine**, v.42, n.2, p.127–132, 2012.

FLEISCHMANN, C.; SCHERAG, A.; ADHIKARI, N.K.J.; HARTOG, C.S.; TSAGANOS, T.; SCHLATTMANN, P.; ANGUS, D.C.; REINHART, K. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis – Current estimates and limitations. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, EUA, v.193, n.3, 2016.

FRANSSON, B. Systemic Inflammatory Response in Canine Pyometra: The Response to Bacterial Uterine Infection. 2003. **Doctoral Thesis (Veterinaria)**, Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala, 2003.

FREUND, Y.; LEMACHATTI, N.; KRASTINOVA, E.; VAN LAER, M.; CLAESSENS, Y.E.; AVONDO, A.; OCCELLI, C.; FERAL-PIERSSSENS, A.L.; TRUCHOT, J.; ORTEGA, M.; CARNEIRO, B.; PERNET, J.; CLARET P.G.; DAMI, F.; BLOOM, B.; RIOU, B.; BEAUNE, S.; FRENCH SOCIETY OF EMERGENCY MEDICINE COLLABORATORS GROUP. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. **Journal of the American Medical Association**, v.317, n.3, p.301-308, 2017.

GANDO, S.; IBA, T.; EGUCHI, Y.; OHTOMO, Y.; OKAMOTO, K.; KOSEKI, K.; MAYUMI, T.; MURATA, A.; IKEDA T.; ISHUKURA, H.; UEYAMA, M.; OGURA, H.; KUSHIMOTO, S.; SAITOH, D.; ENDO, S.; SHIMAZAKI, S. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. **Critical Care Medicine**, v.34, n.3, p.625–631, 2006.

GANZ, T.; NEMETH, E. Iron homeostasis in host defense and inflammation. **Nature Reviews Immunology**, v.15, p.500–510, 2015.

GEBHARDT, C.; HIRSCHBERG, J.; RAU, S.; ARNDT, G.; KRAINER, K.; SCHWEIGERT, F.J.; BRUNNBERG, L.; KASPERS, B.; KOHN, B. Use of C-reactive protein to predict outcome in dogs with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v.19, n.5, p.450-458, 2009.

GIUNTI, M.; TROIA, R.; BERGAMINI, P.F.; DONDI, F. 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**, v.25, n.2, p.226-233, 2015.

GLADDEN, L.B. Lactate metabolism – a new paradigm for the third millennium. **Journal of Physiology**, v.558, p. 5-30, 2004.

GÓMEZ, H.; KELLUM, J.A. Sepsis-induced acute kidney injury. **Current Opinion in Critical Care**, v.22, n.6, p. 546-553, 2016.

GUIDET, B.; AEGERTER, P.; GAUZIT, R.; MESHAKA, P.; DREYFUSS, D.; CUB-RÉA STUDY GROUP. Incidence and impact of organ dysfunctions associated with sepsis. **Chest**, v.127, n.3, p.942-951, 2005.

HAAS, M.; KAUP, F.J.; NEUMANN, S. Canine pyometra: a model for the analysis of serum CXCL8 in inflammation. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v.73, n.3, p.375-381, 2016.

HAGMAN, R. Clinical and molecular characteristics of pyometra in female dogs. **Reproduction in Domestic Animals**, v.6, p.323-325, 2012.

HAGMAN, R.; REEZIGT, B.J.; BERGSTROM, L.H.; KARLSTAM, E. Blood lactate levels in 31 female dogs with pyometra. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v.51, n.2, 2009.

HAIJ, J.; BLAINE, N.; SALAVACI, J.; JACOBY, D. The “Centrality of Sepsis”: A Review on Incidence, Mortality, and Cost of Care. **Healthcare**, v.6, n.90, 2018.

HAUPTMAN, J. G.; WALSHAW, R.; OLIVIER, N. B. Evaluation of the sensitivity and specificity of diagnostic criteria for sepsis in dogs. **Veterinary Surgery**, v. 26, n. 5, p. 393-397, 1997.

HAYES, G.; MATHEWS, K.; DOIG, G.; KRUTH, S.; BOSTON, S.; NYKAMP, S.; POLJAK, Z, DEWEY, C. The acute patient physiologic and laboratory evaluation (APPLE) score: a severity of illness stratification system for hospitalized dogs. **Journal of Veterinarian Internal Medicine**, v.24, n.5, p.1034-1047, 2010.

HOTCHKISS, R.S.; KARL, I.E. Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetic failure in sepsis. **Journal of the American Medical Association**, EUA, v.267, n.11, p.1503-1510, 1992.

IWASHYNA, T.J.; COOKE, C.R.; WUNSCH, H.; KAHN, J.M. Population burden of long-term survivorship after severe sepsis in older Americans. **Journal of the American Geriatrics Society**, v.60, n.6, p.1070-1077, 2012.

JIANG, Y.; JIANG, F.Q.; KONG, F.; AN, M.M.; JIN, B.B.; CAO, D.; GONG, P. Inflammatory anemia-associated parameters are related to 28-day mortality in patients with sepsis admitted to the ICU: a preliminary observational study. **Annals of Intensive Care**, v.9, n.1, p.67, 2019.

JIPTEAN, S.; HOLST, B.S.; HÖGLUND, O.V.; PETTERSSON, A.; OLSSON, U.; STRAGE E.; SÖDERSTEN, F.; HAGMAN, R. Serum insulin-like growth factor-I, iron, C-reactive protein, and serum amyloid A for prediction of outcome in dogs with pyometra. **Theriogenology**, v.82, p.43-48, 2014.

JOHNSON, V.; GAYNOR, A.; CHAN, D.L.; ROZANSKI, E. Multiple organ dysfunction syndrome in humans and dogs. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v.14, n.3, p.158-166, 2004.

KAK V. Mediators of systemic inflammatory response syndrome and the role of recombinant activated protein C in sepsis syndrome. **Infectious Disease Clinics of North America**, v.25, p.835–850, 2011.

KALENSKI, T.A; REINOLDES, A.; KITSIS, M.; FAUSTINO, M.; TALIB, M.S.F.; CORTOPASSI, S.R.G. Identificação das bactérias envolvidas na sepse grave de fêmeas caninas com piometra submetidas a ovarió- histerectomia terapêutica. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.49, p.130-138, 2012.

KARLSSON, I.; HAGMAN, R.; JOHANNISSON, A.; WANG, L.; SODERSTEN F.; WERNERSSON, S. Multiplex cytokine analysis in dogs with pyometra suggests

involvement of KC-like chemokine in canine bacterial sepsis. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, 170, p.41-46, 2016

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

KELLY, B.J.; LAUTENBACH, E.; NACHAMKIN, I.; COFFIN, S.E.; GERBER, J.S; FUCHS, B.D; GARRIGAN, C.; HAN, X.; BILKER, W.B; WISE., J.; TOLOMEO, P.; HAN, J.H. Combined biomarkers predict acute mortality among critically ill patients with suspected sepsis, **Critical Care Medicine**, v.46, n.7, p..1106–1113, 2018.

KENNEY, E. M.; ROZANSKY, E. A.; RUSH, J. E.; DE LAFORCADE, A.M.; BERG, J.R; SILVERSTEIN, D.C.; MONTEALEGRE, C.D.; JUTKOWITZ, L.A.; OVBEY, D.H.; BOYSEN, S.R.; SHAW, S.P. Association between outcome and organ system dysfunction in dogs with sepsis: 114 cases (2003-2007). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.236, p. 83-87, 2010.

KENT, D. Role of kidney injury in sepsis. **Journal of Intensive Care**, v.4, n.17, 2016.

KOBASHI, H.; TOSHIMORI, J.; YAMAMOTO, K. Sepsis-associated liver injury: Incidence, classification and the clinical significance. **Hepatology Research**, v.43, n.3, p.255–266, 2013.

KOURY, K.L.; HWANG, J.S.; SIRKIN, M. The Antibiotic Nail in the Treatment of Long Bone Infection. **Orthopedic Clinics**, v. 48, n. 2, p. 155–165, 2017.

KRAMER, L.; JORDAN, B.; DRUML, W.; BAUER, P.; METNITZ, P.G; AUSTRIAN EPIDEMIOLOGIC STUDY ON INTENSIVE CARE, ASDI STUDY GROUP. Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients—A prospective multicenter study. **Critical Care Medicine**, v.35, p.1099–1104, 2007.

LEVY, M. M.; FINK, M. P.; MARSHALL, J. C ABRAHAM, E.; ANGUS, D.; COOK, D.; COHEN, J.; OPAL, S.M.; VINCENT, J.L.; RAMSAY, G.; INTERNATIONAL SEPSIS DEFINITIONS CONFERENCE. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. **Intensive Care Medicine**, v. 29, n. 4, p. 530-538, 2003.

MACHADO, F.R.; CAVALCANTI, A.B.; BOZZA, F.A.; FERREIRA, E.M.; CARRARA, F.S.A.; SOUSA, J.L.; CAIXETA, N.; SALOMAO, R.; ANGUS, D.C.; AZEVEDO, L.C.P.; SPREAD INVESTIGATORS; LATIN AMERICANNSEPSIS INSTITUTE NETWORK The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units(the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. **The Lancet Infectious Disease**, v.17, n.11, p. 1180-1889, 2017.

MARTIN, G.S.; MANNINO, D.M.; EATON, S.; MOSS, M. Epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. **The New England Journal of Medicine**, v.348, p.1546-1554, 2003.

MATSUBARA, T.; YAMAKAWA, K.; UMEMURA, Y.; GANDO, S.; OGURA, H.; SHIRAIISHI, A.; KUSHIMOTO, S.; ABE, T.; TARUI, T.; HAGIWARA, A.; OTOMO, Y.; FUJIMI, S. Significance of plasma fibrinogen level and antithrombin activity in sepsis: A multicenter cohort study using a cubic spline model. **Thrombosis Research**, v.181, p.17–23, 2019.

MOLONEY, E.D.; GRIFFITHS, M.J.D. Protective ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome. **British Journal of Anaesthesia**, London, v.92, n.2, p.261–270, 2004.

MOORE, J.X.; ZAKAI, N.A.; MAHALINGAM, H.; GRIFFIN, R.L.; IRVIN, M.R.; SAFFORD, M.M.; BADDLEY, J.W.; WANG, H.E. Hemostasis biomarkers and risk of sepsis: the regards cohort. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v.14, p.2169-2176, 2016.

MURATA, H., SHIMADA, N., YOSHIOKA, M. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. **The Veterinary Journal**, v.168, n.1, p.28–40, 2004.

NESSELER, NICOLAS.; DEFONTAINE, A.; LAUNEY, Y.; MORCET, J.; MALLÉDANT, Y.; SEGUIN, P. Long-term mortality and quality of life after septic shock: a follow-up observational study. **Intensive Care Medicine**, v.39, n.5, p. 881-888, 2013.

OSTERBUR, K.; MANN, F.A.; KUROKI, K.; DeCLUE, A. Multiple organ dysfunction syndrome in humans and animals. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.28, p.1141-1151, 2014.

OTTO, C. M. Clinical trials in spontaneous disease in dogs: a new paradigm for investigations of sepsis. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 17, n. 4, p. 359-367, 2007b.

OTTO, C. M. Sepsis in veterinary patients: what do we know and where can we go? **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 17, n. 4, p. 329-332, 2007a.

PASHMAKOVA, M.; BISHOP, M.; STEINER, J.; SUCHODOISKI, J.S.; BARR, J.W. Evaluation of serum thyroid hormones in dogs with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v.24, n.3, p.264-271, 2014.

PRUCHA, M.; BELLINGAN, G.; ZAZULA, R. Sepsis biomarkers. **Clinica Chimica Acta**, v.440, p. 97–103, 2015.

RAITH, E.P.; UDY, A.A.; BAILEY, M.; MCGLOUGHLIN, S.; MACISAAC, C.; BELLOMO, R.; PILCHER, D.V.; FOR THE AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND INTENSIVE CARE SOCIETY (ANZICS) CENTRE FOR OUTCOMES AND RESOURCE EVALUATION (CORE). Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. **Journal of the American Medical Association**, EUA, v.317, n.3, p. 290-300, 2017.

RANZANI, O.T.; MONTEIRO, M.B.; FERREIRA, E.M.; SANTOS, S.R.; MACHADO, F.R.; NORITOMI, D.T. Reclasificando o espectro de pacientes sépticos com o uso do lactato: sepse grave, choque crítico, choque vasoplégico e choque disóxico. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v.25, n.4, p.270-278, 2013.

RHODES, A.; PHILLIPS, G.; BEALE, R.; CECCONI, M.; CHICHE, J.D.; DE BACKER, D.; DIVATIA, J.; DU, B.; EVANS, L.; FERRER, R.; GIRARDIS, M.; KOULENTI, D.; MACHADO, F.; SIMPSON, S.Q.; TAN, C.C.; WITTEBOLE, X.; LEVY, M.; The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study). **Intensive Care Medicine**, v. 41, n.9, p.1620–1628, 2015.

RIPANTI, D.; DINO, G.; PIOVANO, G.; FARCA, A.M. Application of the Sequential Organ Failure Assessment Score to predict outcome in critically ill dogs: Preliminary results. **Schweizer Archiv Fur Tierheilkunde**, v.152, p.325–330, 2012.

ROWE, T.; ARAUJO, K.L.; VAN NESS, P.H.; PISANI, M.A.; JUTHANI-MEHTA, M. Outcomes of older adults with sepsis at admission to an intensive care unit. **Open Forum Infectious Diseases**, v.3, n.1, 2016.

ROWE, T.A.; MCKOY, J.M. Sepsis in Older Adults. **Infectious Disease Clinics of North America**, v.31, p. 731–742, 2017.

SEYMOUR, C. W.; LIU, V. X.; IWASHYNA, T. J. BRUNKHORST, F.M.; REA, T.D.; SCHERAG, A.; RUBENFELD, G.; KAHN, J.M.; SHANKAR-HARI, M.; SINGER, M.; DEUTSCHMAN, C.S.; ESCOBAR, G.J.; ANGUS, D.C. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **Journal of the American Medical Association**, v. 315, n. 8, p. 762-774, 2016.

SHANKAR, H.M.; PHILLIPS, G.S.; LEVY, M.L.; SEYMOUR, C.W.; LIU, V.X.; DEUTSCHMAN C.S.; ANGUS, D.C.; RUBENFELD, G.D.; SINGER, M.; SEPSIS DEFINITIONS TASK FORCE. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **Journal of the American Medical Association**, v.315, n.8, p. 775-787, 2016.

SHARMA, A.; SIKKA, M.; GOMBER, S.; SHARMA, S. Plasma fibrinogen and d-dimer in children with sepsis: a single-center experience. *Iranian Journal of Pathology*, v.13, n.2, p.272-275, 2018.

SILVA, E.; OTERO, J.B. Disfunção de Múltiplos Órgãos. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v.16, n.2, p. 114-118, 2004.

SILVERSIDES, J.A., FERGUSON, N.D. Clinical review: Acute respiratory distress syndrome - clinical ventilator management and adjunct therapy. **Critical Care**, v. 17, n.225, 2013.



SINGER, M.; DEUTSCHMAN, C. S.; SEYMOUR, C. W.; 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.; VAN DER POLL, T.; VINCENT, J.L.; ANGUS, D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **Journal of the American Medical Association**, v. 315, n. 8, p. 801-810, 2016.

SONNEVILLE, R.; VERDONK, F.; RAUTURIER, C.; KLEIN, I.F.; WOLFF, M.; ANNANE, D.; CHRETIEN, F.; SHARSHAR, T. Understanding brain dysfunction in sepsis. **Annals Intensive Care**, v.3, n.15, 2013.

SUETRONG, B.; WALLEY, K.R. Lactic Acidosis in Sepsis: It's Not All Anaerobic: Implications for Diagnosis and Management. **Chest**, v.149, n.1, p.252-261, 2016.

TACKE, F.; NURALDEEN, R.; KOCH, A.; STRATHMANN, K.; HUTSCHENREUTER, G.; TRAUTWEIN, C.; STRNAD, P. Iron parameters determine the prognosis of critically ill patients. **Critical Care Medicine**, v.44, n.6, p.1049–58, 2016.

TIRUVOIPATI, R.; SULTANA, N.; LEWIS, D. Cardiac troponin I does not independently predict mortality in critically ill patients with severe sepsis. **Emergency Medicine Australasia**, v. 24, n. 2, p. 151-158, 2012.

TORRENTE, C.; MANZANILLA, E.G.; BOSCH, L.; FRESNO, L.; DEL ALAMO, M.R.; ANDALUZ, A.; SACO, Y. GOPEGUI, R.R. Plasma iron, C-reactive protein, albumin, and plasma fibrinogen concentrations in dogs with systemic inflammatory response syndrome. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 25, n. 5, p. 611-619, 2015.

TROIA, R.; GIUNTI, M.; GOGGS, R. Plasma procalcitonin concentrations predict organ dysfunction and outcome in dogs with sepsis. **BMC Veterinary Research**, v.14, n.111, 2018.

VERSTEGEN, J; DHALIWAL, G; VERSTEGEN-ONCLIN, K. Mucometra, cystic endometrial hyperplasia, and pyometra in the bitch: advances in treatment and assessment of future reproductive success. **Theriogenology**, v.70, n.3, p.364-374, 2008.

VINCENT, J.L.; MORENO, R.; TAKALA, J.; TAKALA, J.; WILLATTS, S.; DE MENDONÇA, A.; BRUINING, H.; REINHART, C.K.; SUTER, P.M.; THIJS, L.G. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. **Intensive Care Medicine**, v.22, p.707-710, 1996.

VOLPATO, R.; MARTINS, I.; RAMOS, R.S.; TSUNEMI, R.; LAUFER-AMORON, R.; LOPES, M.D. Imunoistoquímica de útero e cérvix de cadelas com diagnóstico de piometra. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.64, p.1109-1117, 2012.

WACKER, C.; PRKNO, A.; BRUNKHORST, F.M.; SCHLATTMANN, P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, v.13, p.426–35, 2013.

WALD, R.; SHARIFF, S.Z.; ADHIKARI, N.K.J.; BAGSHAW, S.M.; BURNS, K.E.A.; FRIEDRICH, J.O.; GARG, A.X.; HAREL, Z.; KITCHLU, A.; RAY, JOEL G. The Association Between Renal Replacement Therapy Modality and Long-Term Outcomes Among Critically Ill Adults With Acute Kidney Injury - A Retrospective Cohort Study. **Critical Care Medicine**, v.42, n.4, p.868–877, 2014.

WEISS, G.; GANZ, T.; GOODNOUGH, L.T. Anemia of inflammation. **Blood**, v.133, n.1, p.40–50, 2019.

WELZL, C.; LEISEWITZ, A.; JACOBSON, L.; VAUGHAN-SCOTT, T.; MYBURGH, E. Systemic inflammatory response syndrome and multiple-organ damage/dysfunction in complicated canine babesiosis. **Journal of the South African Veterinary Association**, v.72, n.3, p.158-162, 2001.

WHO – World Health Organization. Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis. **Seventieth World Health Assembly** – Provisional Agenda item 12.2. p. 1-6, 2017a.

WHO – World Health Organization. Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis. In: **Governing Body Matters: key issues arising out of the Seventieth World Health Assembly and the 140th and the 141st sessions of the WHO Executive czaBoard**. Provisional Agenda item 10.1. p. 4-5, 2017b.

WOŹNICA, E.A.; INGLLOT, M.; WOŹNICA, R.; ŁYSENKO, L. Liver dysfunction in sepsis. **Advances in Clinical and Experimental Medicine**, v.27, n.4, p.547-551, 2018.

ZOLLO, A.M.; AYOOB, A.L.; PRITTIE, J.E.; JEPSON, R.D.; LAMB, K.E.; FOX, P.R. Utility of admission lactate concentration, lactate variables, and shock index in outcome assessment in dogs diagnosed with shock. **The Journal of Veterinary and Emergence Critical Care**, v.29, n.5, p. 505-513, 2019.

## **CAPÍTULO 2 - SEPSE, DISFUNÇÃO DE ÓRGÃOS E FATORES DE RISCO PARA MORTALIDADE EM CADELAS COM PIOMETRA**

### **RESUMO**

A sepse é uma síndrome de disfunção orgânica reconhecida em cães, porém clínica e estatisticamente pouco conhecida nesta espécie. Desta forma, este estudo tem a proposição de determinar, a partir de cadelas portadoras de piometra: incidência da sepse; mortalidade; fatores de risco para o desenvolvimento da sepse; bem como, a prevalência, quantidade e fatores de risco das disfunções orgânicas para a mortalidade na sepse. O estudo foi desenvolvido no período de 2017 a 2019 a partir de cadelas admitidas no Hospital Veterinário da UFRRJ com diagnóstico ultrassonográfico sugestivo de piometra. As variáveis estudadas (epidemiológicas, clínicas e laboratoriais) foram coletadas na admissão do paciente. Todas as cadelas foram tratadas cirurgicamente e acompanhadas por 90 dias. O óbito foi considerado até o décimo quarto dia. Os critérios para identificação da disfunção de órgãos foram: PAS via doppler <90 mmHg; Escala de Coma de Glasgow  $\leq 13$  pontos; plaquetometria <200.000 cel/ $\mu$ l; bilirrubina total sérica >0,5 mg/dl e creatinina sérica >1,7 mg/dl. Cadelas sem disfunção foram alocadas no grupo piometra (P); com uma ou mais disfunções e sobreviventes no grupo sepse sobreviventes (SS) e; com uma ou mais disfunções e não sobreviventes no grupo sepse óbitos (SO). Foram incluídas 130 cadelas com média de  $8 \pm 4$  anos e  $14 \pm 10$  kg, sendo alocadas 29 cadelas no grupo P, 89 em SS e 12 em SO. A ocorrência de sepse foi de 78%. Nos pacientes com sepse (SS), a disfunção orgânica mais prevalente foi a hemostática, seguida da hepática, neurológica, cardiovascular e renal. A disfunção renal foi a mais prevalente no grupo SO, aumentando em 31 vezes o risco de mortalidade. A quantidade de disfunções no mesmo paciente foi significativamente maior no grupo SO, com mais de 50% dos pacientes apresentando 3 ou mais disfunções. A disfunção cardiovascular aumenta em 8 vezes a chance de óbito e a presença de 4 disfunções aumenta em até 20 vezes a chance de óbito. Nossos resultados inferem uma dinâmica da morbidade e mortalidade da sepse similar a descrita em humanos, onde o tipo e quantidade de disfunções orgânicas presentes são mais importantes que o tipo de infecção e a presença de uma resposta inflamatória sistêmica para predizer morbidade e mortalidade. As disfunções orgânicas estudadas são preditores de mortalidade na sepse em cães e acreditamos que os critérios clínicos definidos no último consenso (Sepsis-3) pela medicina, possam ser extrapolados para a espécie canina.

**Palavras-chave:** *cães, SOFA, SDMO, lactato, SRIS*

### **ABSTRACT**

Sepsis is a syndrome of organ dysfunction recognized in dogs, but clinically and statistically little known in this species. Thus, this study proposes to determine, from bitches with pyometra: incidence of sepsis; mortality; risk factors for the development of sepsis; as well as, the prevalence, quantity and risk factors of organ dysfunctions for mortality in sepsis. The

study was developed in the period from 2017 to 2019 from bitches admitted to the Veterinary Hospital of UFRRJ with ultrasound diagnosis suggestive of pyometra. The studied variables (epidemiological, clinical and laboratory) were collected on the patient's admission. All dogs were surgically treated and followed for 90 days. Death was considered until the fourteenth day. The criteria for identifying organ dysfunction were: SBP via doppler <90 mmHg; Glasgow Coma Scale  $\leq 13$  points; platelet counts <200,000 cell /  $\mu\text{l}$ ; total serum bilirubin > 0.5 mg / dl and serum creatinine > 1.7 mg / dl. Bitches without dysfunction were allocated to the pyometra group (P); with one or more dysfunctions and survivors in the sepsis survivors (SS) group; with one or more dysfunctions and non-survivors in the sepsis deaths (SO) group. 130 bitches with an average of  $8 \pm 4$  years and  $14 \pm 10$  kg were included, with 29 bitches allocated in group P, 89 in SS and 12 in SO. Sepsis was 78%. In patients with sepsis (SS), the most prevalent organ dysfunction was hemostatic, followed by liver, neurological, cardiovascular and renal. Renal dysfunction was the most prevalent in the SO group, increasing the risk of mortality by 31 times. The number of dysfunctions in the same patient was significantly higher in the SO group, with more than 50% of patients presenting 3 or more dysfunctions. Cardiovascular dysfunction increases the chance of death by 8 times and the presence of 4 disorders increases the chance of death by up to 20 times. Our results infer a sepsis morbidity and mortality dynamics similar to that described in humans, where the type and amount of organic dysfunctions present are more important than the type of infection and the presence of a systemic inflammatory response to predict morbidity and mortality. The organic dysfunctions studied are predictors of mortality in sepsis in dogs and we believe that the clinical criteria defined in the last consensus (Sepsis-3) by medicine, can be extrapolated to the canine species. ***Risk factors for mortality and organ dysfunction in dogs with sepsis caused by pyometra, 2020.***

*Key words: dogs, SOFA, MODS, lactate, SIRS*

## INTRODUÇÃO

A sepse é uma síndrome de disfunção orgânica com alta prevalência, morbidade e mortalidade em humanos (SINGER et al., 2016; WHO, 2017a; WHO, 2017b), reconhecida em cães (JOHSON et al., 2004; ABRAHAM; SINGER, 2006; OSTERBUR et al., 2015; BARBOSA et al., 2016), porém clínica e estatisticamente pouco conhecida nesta espécie. Estudos retrospectivos e prospectivos em cães são escassos, com populações pouco consistentes.

O último consenso (Sepsis-3) demonstrou a grande importância de estudos multicêntricos retrospectivos e prospectivos no entendimento da gênese da sepse e na determinação de diretrizes e recomendações. Na Medicina Veterinária, devido a dificuldades logísticas, interação com várias espécies, discrepância de tecnificação e razões econômicas não existem forças-tarefas ou estudos que permitam a implementação de consenso baseado em evidências. Mesmo a incidência da sepse em animais é desconhecida, variando entre 20% a 70% para cães nas mais diferentes metodologias e populações (HAUPTMAN et al., 1997; DE LAFORCADE et al., 2003; BENTLEY et al., 2007; KENNEY et al., 2010).

O entendimento da sepse vem mudando ao longo dos anos e a definição simplista voltada apenas para a resposta inflamatória sistêmica na presença de infecção, já não cabe mais (SINGER et al., 2016). A sepse agora é reconhecida como uma síndrome que provoca grandes modificações em vias não imunológicas, como cardiovascular, neuronal, autonômica, hormonal, bioenergética, metabólica e coagulação, que têm significado prognóstico (SINGER et al., 2016). O foco no rápido reconhecimento das disfunções orgânicas induzidas pela sepse, para instituição precoce de tratamento é consistente, visto que mesmo um grau modesto de disfunção orgânica na suspeita de infecção, está associado a uma mortalidade hospitalar superior a 10% (ANGUS; VAN DER POLL, 2013; SINGER et al., 2016).

Diante desses desafios e novas perspectivas, este estudo tem a proposição de determinar, a partir de cadelas portadoras de piometra: incidência da sepse; mortalidade; fatores de risco para seu desenvolvimento; bem como, a prevalência, quantidade e fatores de risco das disfunções orgânicas para a mortalidade na sepse

## **MATERIAL E MÉTODOS**

O estudo foi realizado no Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro com dados retrospectivos do período de maio de 2017 a março de 2018 e prospectivamente de abril de 2018 a dezembro de 2019 (CEUA-IV-UFRRJ n.3269190418). O critério de admissão de pacientes foi cadelas com alterações ultrassonográficas sugestivas de piometra (FERREIRA et al., 2000). Animais que apresentavam comorbidades com

possível repercussão sistêmica foram excluídos. Todos os animais foram admitidos, avaliados, tratados e acompanhados pelos mesmos pesquisadores (AJRP e VCTL).

Na admissão do paciente foi realizada a coleta do histórico e anamnese com o tutor, referenciando as seguintes informações: idade, raça, peso, histórico de doenças e reprodutivo, comorbidades e medicações em uso. Informações sobre apetite, fezes e urina, bem como alterações de comportamento foram registradas. A seguir realizou-se o exame clínico inferindo o escore corporal (Body Condition Score of World Small Animal Veterinary Association, 2013) e estado mental, por meio da Escala de Coma de Glasgow Pediátrica modificada para cães (ANDRADE et al., 2010 – quadro 2). As variáveis fisiológicas tais como frequência cardíaca (FC - bpm), respiratória (*f* - mpm), pressão arterial via doppler (PAS - mmHg), temperatura retal (° Celsius), coloração de mucosa (hipocorada, normocorada ou hiperêmica) e tempo de preenchimento capilar (TPC – segundos) foram aferidas e registradas como achados de admissão. A seguir, uma alíquota de 10 mL de sangue venoso, a partir de punção da veia jugular, foi coletada para mensuração do lactato plasmático<sup>1</sup> (LAC – mmol/L) e glicose plasmática<sup>2</sup> (GLI – mg/dL); o restante da amostra foi encaminhado para realização do hemograma e outras análises laboratoriais, tais como: hematimetria, leucometria, contagem de plaquetas, creatinina sérica, bilirrubina total, alanina transaminase - ALT, fosfatase alcalina - Falc, gama glutamil transferase - GGT, proteína total plasmática, fibrinogênio, albumina sérica e ferro plasmático.

Ao finalizar o exame clínico de admissão, todos os animais foram canulados com cateter intravenoso de diâmetro adequado. A ressuscitação volêmica e medicamentos de suporte, bem como a antibioticoterapia foram iniciadas imediatamente, conforme a necessidade e gravidade do paciente (RHODES et al., 2016). Todas as cadelas foram submetidas ao procedimento cirúrgico de ovário-histerectomia - OSH, conforme técnica descrita por Fossum (2014) após a estabilização volêmica e metabólica e, se possível, no mesmo dia. O exsudato uterino foi coletado para realização de cultura microbiológica e antibiograma. A medicação pós-operatória foi instituída individualmente, adequando-se a morbidade do paciente. Todos os animais foram acompanhados por 90 dias. Considerou-se como sobreviventes aqueles que não vieram a óbito ou eutanásia nos primeiros 14 dias pós

---

<sup>1</sup>Accutrend Plus Roche® Aparelho Monitor

<sup>2</sup>FreeStyle® Optium Neo

cirurgia. Animais submetidos a eutanásia por razões financeiras não foram incluídos no estudo.

**Quadro 2:** *Escala de coma de Glasgow pediátrica modificada para cães*, utilizada para avaliação do nível de consciência e disfunção neurológica em cadelas portadoras de piometra admitidas no Hospital Veterinário da UFRRJ, Seropédica, Brasil. Período de maio de 2017 a dezembro de 2019.

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

Adaptado de Andrade et al., 2010.

Para a classificação dos pacientes com sepse e identificação de disfunções orgânicas, utilizou-se os critérios descritos no quadro 3. Pacientes com uma ou mais disfunções foram classificados com sepse. Considerou-se hiperlactatemia valores de lactato plasmático superior a 2,5 mmol/L e hipoglicemia valores inferiores a 80 mg/dL, sendo tais alterações registradas.

O porte racial foi estratificado em pequeno (raças de até 15 kg), médio (raças de 15 a 25 kg), grande (raças acima de 25 kg) e SRD (animais sem raça definida) (Confederação Brasileira de Cinofilia- CBKC, 2019); a faixa etária também foi estratificada em jovens (até 2 anos de idade), adultos (de 3 a 7 anos) e idosos (acima de 7 anos). Todos os animais foram tratados cirurgicamente (ovário-histerectomia), com antibioticoterapia e tratamento de suporte individualizado, conforme a necessidade do paciente.



**Quadro 3** – Critérios para *identificação da sepse e disfunção de órgãos* em cadelas portadoras de piometra admitidas no Hospital Veterinário da UFRRJ, Seropédica, Brasil. Período de maio de 2017 a dezembro de 2019.

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

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

### **Análise Estatística**

Os animais incluídos no estudo foram alocados em três grupos: piometra (sem disfunção orgânica), sepse sobreviventes (pelo menos uma disfunção e sobreviventes até o 14º dia) e sepse óbitos (pelo menos uma disfunção e com óbito até o 14º dia). As variáveis epidemiológicas foram descritas em frequências absolutas e relativas. Os demais resultados foram submetidos ao teste de normalidade de Shapiro Willk, com dados paramétricos descritos em média e desvio padrão ( $X \pm DP$ ) e dados não paramétricos em mediana e intervalo ( $M[mín-máx]$ ). Para a comparação entre grupos utilizou-se ANOVA de uma via seguido do teste Dunn ou Kruskal Wallis. Para a determinação dos fatores de risco para o desenvolvimento da sepse em cadelas portadoras de piometra e fatores de risco de mortalidade em cadelas com sepse, as variáveis foram submetidas a tabelas de contingenciamento seguido do teste  $X^2$ , *odds ratio* e seus respectivos intervalos de confiança (OR- IC). Todas as análises estatísticas foram realizadas por meio do Programa SigmaStat 11.0, considerando  $p \leq 0,05$ .

## **RESULTADOS**

Durante o período foram admitidas 133 cadelas com diagnóstico ultrassonográfico de piometra; duas cadelas foram excluídas após diagnóstico de linfoma e uma por apresentar tumor de ovário. Assim, 130 cadelas foram incluídas no estudo, com idade média de  $8 \pm 4$

anos e 14±10 kg. Seguindo o critério de definição de disfunção orgânica (quadro 3), 101 cadelas apresentaram pelo menos uma disfunção, sendo classificadas com sepse; destas 12 vieram a óbito em até 14 dias – alocadas, portanto, no grupo sepse óbitos (SO) e as demais no grupo sepse sobreviventes (SS, n=89). Vinte e nove cadelas não apresentaram disfunção de órgãos e foram alocadas no grupo piometra (P).

**Tabela 1: Características epidemiológicas e reprodutivas** de 130 cadelas portadoras de piometra admitidas no Hospital Veterinário da UFRRJ, Seropédica, Brasil. Período de maio de 2017 a dezembro de 2019.

	TODOS (n=130)	PIOMETRA (n = 29)	SEPSE SOBREVIVENTES (n = 89)	SEPSE ÓBITOS (n = 12)	<i>p</i>	
Idade (anos)	8 ± 4	7 ± 4	8 ± 4	9 ± 3	0,250	
Peso (kg)	14,0 ± 9,7	14,3 ± 9,2	13,8 ± 9,7	16,0± 11,3	0,815	
Porte racial <sup>1</sup>	<i>P</i>	48 (37%)	13 (45%)	31 (35%)	4 (33%)	0,605
	<i>M</i>	13 (10%)	4 (14%)	7 (8%)	2 (17%)	0,473
	<i>G</i>	12 (9%)	4 (14%)	7 (8%)	1 (8%)	0,630
	<i>SRD</i>	57 (44%)	8 (27%)	44 (49%)	5 (42%)	0,120
Escore corporal <sup>2</sup>	3 [1–5]	3 [2–4]	3 [2–5]	3 [1–5]	0,791	
<i>piometra fechada</i>	43 (33)	14 (48%)	25 (28%)	4 (33%)	0,146	
<i>piometra aberta</i>	87 (67)	15 (52%)	64 (72%)	8 (67%)	0,146	
Último cio (dias)	30 [3–320]	35 [4–150]	30 [3–320]	30 0[4–180]	0,866	
Gestação	35 (27%)	10/26 (38%)	23/84 (27%)	2 (17%)	0,347	
Pseudociese	28 (21%)	3/26 (11%)	21/84 (25%)	4/11 (36%)	0,203	
Aborto	5 (4%)	1 (4%)	4/84 (5%)	0/11 (0%)	0,756	
<b>Inapetência</b>	93 (71%)	<b>6 (21%)<sup>b,c</sup></b>	<b>76 (85%)<sup>a</sup></b>	<b>11 (92%)<sup>a</sup></b>	<b>&lt;0,001</b>	
Disúria	31 (24%)	5 (17%)	23 (26%)	3 (25%)	0,640	
Diarreia	25 (19%)	7 (24%)	16 (18%)	2 (17%)	0,758	

(a) diferença significativa em relação ao grupo piometra; (b) diferença significativa em relação ao grupo sepse sobreviventes; (c) diferença significativa em relação ao grupo sepse óbitos;

<sup>1</sup>Confederação Brasileira de Cinofilia- CBKC.org;

<sup>2</sup>Body Condition Score of World Small Animal Veterinary Association, 2013.

A ocorrência de sepse foi de 78%, sendo a mortalidade na população estudada de 9%. Não foi observada diferença estatística na idade, peso e porte entre os grupos (tabela 1). Em relação à apresentação clínica da piometra (cérvis aberta ou fechada), o tipo aberta apresentou maior incidência em todos os grupos. Dentre as informações referidas pelos

tutores, a ocorrência inapetência foi significativamente maior (<0,001) nos animais com sepse (SS e SO).

Em relação ao exame clínico na admissão (tabela 2), a FC foi significativamente maior e a pressão arterial e estado mental foram significativamente menores nas cadelas que vieram a óbito (SO) em relação às que sobreviveram (grupos P e SS). Não houve diferença no lactato mensurado entre os três grupos; o grupo piometra apresentou 9/12 (75%) cadelas com hiperlactemia, o grupo SS 45/58 (77%) e o grupo SO 6/6 (100%).

**Tabela 2: Exame físico** admissional de 130 cadelas portadoras de piometra admitidas no Hospital Veterinário da UFRRJ, Seropédica, Brasil. Período de maio de 2017 a dezembro de 2019.

	TODOS (n=130)	PIOMETRA (n = 29)	SEPSE SOBREVIVENTE S (n = 89)	SEPSE ÓBITOS (n = 12)	p
<b>FC (bpm)</b>	126 ± 25	<b>122± 25<sup>c</sup></b>	<b>125 ± 25<sup>c</sup></b>	<b>144 ± 25<sup>a,b</sup></b>	<b>0,013</b>
f (mpm)	40 [16–88]	40 [16–80]	40 [16–88]	40 [24–75]	0,776
<b>PAS (mmHg)</b>	123 [40–180]	<b>130 [100–165]<sup>c</sup></b>	<b>123 [40–180]<sup>c</sup></b>	<b>90 [60–145]<sup>a,b</sup></b>	<b>0,005</b>
TR (°C)	38,5 [32,7–40,8]	38,5 [36,5–40,8]	38,5 [36,5–40,2]	38,2 [32,7–40,3]	0,487
TPC (s)	2 [1–5]	2 [1–4]	2 [1–5]	3 [1–5]	0,081
<b>Glasgow<sup>1</sup></b>	15 [10–15]	<b>15 [15–15]<sup>b,c</sup></b>	<b>15 [10–15]<sup>a</sup></b>	<b>13 [11–15]<sup>a</sup></b>	<b>&lt;0,001</b>

<sup>1</sup>Andrade et al., 2010 – Escala de coma de Glasgow pediátrica modificada para cães < 13 pontos; FC: frequência cardíaca; f: frequência respiratória; PAS: pressão arterial sistólica; TR: temperatura retal; TPC: tempo de preenchimento capilar

Os três grupos apresentaram valores médios sugestivos de anemia leve. A leucocitose também foi observada em todos os grupos, sendo esta significativa entre SS e SO. Todos os grupos apresentaram neutrofilia e monocitose, estatisticamente maior no grupo SO. A plaquetometria foi significativamente menor e as concentrações de fosfatase alcalina e bilirrubina total maiores nas cadelas com sepse (SS e SO). A creatinina foi maior nos pacientes que vieram a óbito (tabela 3).

**Tabela 3:** Resultados dos *exames laboratoriais* admissionais de 130 cadelas portadoras de piometra admitidas no Hospital Veterinário da UFRRJ, Seropédica, Brasil. Período de maio de 2017 a dezembro de 2019.

	TODOS (n=130)	PIOMETRA (n = 29)	SEPSE SOBREVIVENTES (n = 89)	SEPSE ÓBITOS (n = 12)	REF <sup>1</sup>	<i>p</i>
Lactato (mmol/L)	3,3 [1,2–18,1] (n=76)	3,2 [1,9–4,3] (n=12)	3,2 [1,2–18,1] (n=58)	4,4 [2,9–5,8] (n=6)	< 2,5	0,134
Glicemia (mg/dL)	86 [17 – 195]	90 [65–129]	84 [25–180]	115 [17–195]	80-120	0,129
He (x10 <sup>6</sup> céls/μL)	4,8 [2,1–8,6]	4,8 [2,1–8,1]	4,9 [2,4–8,0]	5,0 [2,9–8,6]	5,5 – 8,5	0,917
Hb (g/dL)	10,8 [5,0–17,2]	10,8 [5,0–16,5]	10,8 [5,4–17,2]	11,0 [5,8–16,9]	12,0 – 18,0	0,978
Ht (%)	32 [18–57]	32 [18–57]	32 [17–50]	32 [18–48]	37,0 – 55,0	0,948
<b>Leucócitos (/μL)</b>	26.750 [1.200–165.500]	27.800 [7.000–90.300]	<b>25.300 [1.200–165.500]<sup>c</sup></b>	<b>40.750 [8.100–146.200]<sup>b</sup></b>	6–17 x10 <sup>3</sup>	<b>0,035</b>
Bastonetes (%)	1 [0–30]	1 [0–26]	1 [0–19]	3 [0–30]	0 – 3	0,136
Segmentados (/μL)	20.744 [352 – 84.920]	19.380 [2.100–58.716]	20.022 [352–84.920]	32.600 [5.751–84.796]	3–11,4 x10 <sup>3</sup>	0,056
Linfócitos (/μL)	2.403 [0–148.950]	3.035 [1.046–9.158]	2.235 [0–148.950]	4.102 [891–16.900]	1.000 – 4.800	0,014
<b>Monócitos (/μL)</b>	1.136 [12–19.500]	<b>1.005 [82–7.616]<sup>c</sup></b>	<b>1.068 [12–11.242]<sup>c</sup></b>	<b>4.733 [776–19.500]<sup>a,b</sup></b>	150 – 1.350	<b>0,020</b>
<b>Eosinófilos (/μL)</b>	416 [0–6.188]	<b>714 [0–6.188]<sup>b,c</sup></b>	<b>362 [0–4.914]<sup>a</sup></b>	<b>0 [0–918]<sup>a</sup></b>	100 - 750	<b>0,006</b>
<b>Plaquetas (céls/μL)</b>	188 [20–848]	<b>316 [203–654]<sup>b,c</sup></b>	<b>144 [20–848]<sup>a</sup></b>	<b>162 [32–276]<sup>a</sup></b>	200 – 500 x10 <sup>3</sup>	<b>&lt;0,001</b>
Proteínas totais (g/dL)	7,5 [4,8–11,4]	7,4 [5,5–9,8]	7,5 [4,8–11,4]	8,3 [6,4–10,4]	5,4 – 7,5	0,593
Fibrinogênio (g/dL)	0,4 [0,1–1,2]	0,6 [0,2–0,8]	0,4 [0,1–1,2]	0,4 [0,2–0,8]	0,2 – 0,4	0,889
Albumina (g/dL)	1,9 [1,1–3,9]	2,1 [1,1–3,9]	2,0 [1,1–3,2]	1,7 [1,2–2,3]	2,3 – 3,1	0,112
<b>F.Alc (U/L)</b>	155 [16–1078]	<b>91 [26–403]<sup>b,c</sup></b>	<b>167 [16–1078]<sup>a</sup></b>	<b>216 [139–452]<sup>a</sup></b>	1,0–114,0	<b>0,002</b>
ALT (U/L)	29 [5–373]	23 [6–139]	32 [7–373]	25 [5–40]	10,0–109,0	0,182
<b>Bilirrubina total (mg/dL)</b>	0,5 [0,1–2,7]	<b>0,3 [0,1–0,4]<sup>b,c</sup></b>	<b>0,5 [0,2–2,3]<sup>a</sup></b>	<b>0,7 [0,2–2,7]<sup>a</sup></b>	0,10–0,50	<b>&lt;0,001</b>
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0,9 [0,3–11]	<b>0,8 [0,3–1,1]<sup>c</sup></b>	<b>0,9 [0,3–4,6]<sup>c</sup></b>	<b>2,3 [0,5–11]<sup>a,b</sup></b>	0,5 – 1,7	<b>&lt;0,001</b>
Ferro (mg/dL)	109,2 ± 50,0	103,7±38,2	110,4±53,8	109,2±35,6	30,0–180,0	0,911

(a) diferença significativa em relação ao grupo piometra;

(b) diferença significativa em relação ao grupo sepse sobreviventes;

(c) diferença significativa em relação ao grupo sepse óbitos;

He: hemácia; Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito; F.Alc: fosfatase alcalina; ALT: alanina aminotransferase; Bil.total: bilirrubina total;

<sup>1</sup> MEYER; HARVEY, 2004

Em relação as disfunções observadas (tabela 4), a quantidade de disfunções no mesmo paciente foi significativamente maior nas cadelas que vieram a óbito, com uma mediana de quatro disfunções por animal. Dos pacientes que sobreviveram, 50% apresentaram somente uma disfunção, enquanto que mais de 50% dos que vieram a óbito apresentaram três ou mais disfunções. Nos sobreviventes, a disfunção hemostática foi a mais prevalente (65%), seguida da hepática (46%), neurológica (35%), cardiovascular (18%) e renal (13%). Nas cadelas que vieram a óbito, a disfunção mais prevalente foi a renal (83%), seguida da hemostática (75%), neurológica (67%) e cardiovascular e hepática (58%).

**Tabela 4:** Mediana e intervalo da pontuação e frequência absoluta e relativa das *disfunções orgânicas* observadas em 130 cadelas portadoras de piometra admitidas no Hospital Veterinário da UFRRJ, Seropédica, Brasil. Período de maio de 2017 a dezembro de 2019.

	<b>PIOMETRA</b> <b>(n = 29)</b>	<b>SEPSE</b> <b>SOBREVIVENTE</b> <b>S</b> <b>(n = 89)</b>	<b>SEPSE</b> <b>ÓBITOS</b> <b>(n = 12)</b>
<b>Disfunção</b>			
<i>hemostática</i>	0	58 (65%)	9 (75%)
<i>neurológica</i>	0	31 (35%)	8 (67%)
<i>cardiovascular</i>	0	16 (18%)	7 (58%)
<i>renal</i>	0	12 (13%)	10 (83%)
<i>hepática</i>	0	41 (46%)	7 (58%)
<b>Qtde de disfunções</b>	<b>0<sup>b,c</sup></b>	<b>2 [1 – 5]<sup>a,c</sup></b>	<b>4 [1 – 5]<sup>a,b</sup></b>
1	0	44 (50%)	1 (8%)
2	0	28 (32%)	2 (17%)
3	0	12 (13%)	2 (17%)
4	0	3 (3%)	5 (41%)
5	0	2 (2%)	2 (17%)

(a) diferença significativa em relação ao grupo piometra; (b) diferença significativa em relação ao grupo sepse sobreviventes; (c) diferença significativa em relação ao grupo sepse óbitos. p<0,001.

Dentre as variáveis epidemiológicas estudadas, não foi observado nenhum fator de risco para o desenvolvimento da sepse (tabela 5). Quando avaliado o fator de risco para mortalidade na sepse, observou-se que a presença de disfunção cardiovascular aumenta em 8 vezes a chance de óbito; a disfunção renal em 31 vezes a chance de óbito e a presença de 4 disfunções aumenta em até 20 vezes a chance de óbito (tabela 6).

**Tabela 5:** Fatores de risco para o *desenvolvimento de sepse* observados em 130 cadelas portadoras de piometra, admitidas no Hospital Veterinário da UFRRJ, Seropédica, Brasil. Período de maio de 2017 a dezembro de 2019.

Variáveis	PIOMETRA n=29	SEPSE (VIVOS+MORTOS) N=101	OR	95% IC	p
jovem < 2anos	6 (21%)	8 (8%)	0,337	[0,106 – 1,068]	0,115
adulto (3–7 anos)	11 (38%)	30 (31%)	0,711	[0,300 – 1,688]	0,584
idoso (> 7 anos)	12 (41%)	61 (61%)	2,274	[0,979 – 5,282]	0,085
porte P	13 (45%)	35 (35%)	0,653	[0,282 – 1,510]	0,434
M	4 (14%)	9 (9%)	0,611	[0,174 – 2,151]	0,674
G	4 (14%)	8 (8%)	0,538	[0,150 – 1,931]	0,549
SRD	8 (27%)	49 (48%)	2,474	[1,003 – 6,102]	0,073
piometra fechada	14 (48%)	29 (29%)	0,432	[0,185 – 1,006]	0,080
piometra aberta	15 (52%)	72 (71%)	2,317	[0,994 – 5,402]	0,080
tumor de mama	2 (7%)	18 (18%)	2,928	[0,638 – 13,440]	0,252
outras comorbidades	5 (17%)	15 (15%)	0,837	[0,276 – 2,537]	0,982
escore corporal* > 3	7 (24%)	24 (24%)	0,980	[0,373 – 2,574]	0,837
escore corporal* ≤ 3	22 (76%)	77 (76%)	1,021	[0,388 – 2,682]	0,837

\* Body Condition Score of World Small Animal Veterinary Association, 2013

**Tabela 6:** Fatores de risco para a *mortalidade na sepse* observados em 130 cadelas portadoras de piometra admitidas no Hospital Veterinário da UFRRJ, Seropédica, Brasil. Período de maio de 2017 a dezembro de 2019.

Variáveis	SEPSE VIVOS n=89	SEPSE MORTOS n=12	OR	95% IC	p
<b>Epidemiológicas</b>					
Jovem < 2anos	8 (9%)	0 (0%)	0,000	-	0,590
Adulto (3–7 anos)	27 (31%)	3 (25%)	0,741	0,186 – 2,954	1,000
Idoso (> 7 anos)	52 (60%)	9 (75%)	2,019	0,510 – 7,987	0,362
porte pequeno	31 (35%)	4 (33%)	0,935	0,261 – 3,354	0,825
porte médio	7 (8%)	2 (17%)	2,343	0,427 – 12,864	0,642
porte grande	7 (8%)	1 (8%)	1,065	0,119 – 9,494	0,608
SRD	44 (49%)	5 (42%)	0,731	0,216 – 2,476	0,843
<b>Clínicas</b>					
piometra fechada	25 (28%)	4 (33%)	1,280	0,354 – 4,632	0,970
piometra aberta	64 (72%)	8 (67%)	0,781	0,216 – 2,827	0,970
tumor de mama	17 (19%)	1 (8%)	0,385	0,0465 – 3,189	0,608
outras comorbidades	14 (16%)	1 (8%)	0,487	0,0582 – 4,078	0,807
escore corporal > 3	21 (24%)	3 (25%)	1,079	0,267 – 4,356	0,800
escore corporal ≤ 3	68 (76%)	9 (75%)	0,926	0,230 – 3,739	0,800
inapetência	76 (85%)	11(92%)	1,882	0,224 – 15,833	0,884
disúria	23 (26%)	3 (25%)	0,957	0,238 – 3,841	0,773
diarréia	16 (18%)	2 (17%)	0,913	0,182 – 4,573	0,772
frequência cardíaca > 120 bpm	54 (61%)	11 (92%)	7,130	0,881 – 57,690	0,075
hipotermia (TR < 38,2°C)	30 (34%)	6 (50%)	1,967	0,584 – 6,621	0,432
hipoglicemia (< 80 mg/dL)	48 (54%)	8 (67%)	0,686	0,191 – 2,458	0,756
hiperlactatemia (> 2,5 mmol/L)	45 (n=58) (77%)	6 (n=6) (100%)	-	-	0,333
leucopenia (> 6000 céls/μL)	6 (7%)	0 (0%)	0,000	-	0,782
leucocitose (< 17000 céls/μL)	63 (71%)	11 (92%)	4,540	0,557 – 36,978	0,235
hipoalbuminemia (> 2 g/dL)	68 (76%)	11 (92%)	-	-	0,204
ferro plasmático < 30,0 mg/dL	4 (4%)	0 (0%)	0,000	-	1,000
<b>Tipo de disfunção</b>					
<i>neurológica</i>	31 (35%)	8 (67%)	3,742	1,044 – 13,418	0,070
<i>cardiovascular</i>	<b>16 (18%)</b>	7 (58%)	<b>7,875</b>	2,057 – 30,153	<b>0,003</b>
<i>hepática</i>	41 (46%)	7 (58%)	2,732	0,531 – 14,055	0,294
<i>hemostática</i>	58 (65%)	9 (75%)	1,603	0,404 – 6,358	0,725
<i>renal</i>	<b>12 (13%)</b>	10 (83%)	<b>31,250</b>	6,087 – 160,442	<b>&lt;0,001</b>
<b>Quantidade de disfunções</b>					
<b>1</b>	44 (50%)	1 (8%)	<b>0,093</b>	0,0115 – 0,751	<b>0,017</b>
<b>2</b>	28 (32%)	2 (17%)	0,436	0,0895 – 2,121	0,474
<b>3</b>	12 (13%)	2 (17%)	1,283	0,250 – 6,586	0,884
<b>4</b>	3 (3%)	5 (41%)	<b>20,476</b>	4,030 – 104,038	<b>&lt;0,001</b>
<b>5</b>	2 (2%)	2 (17%)	8,700	1,102 – 68,694	0,106

## DISCUSSÃO

Este estudo observacional desenvolvido em cadelas portadoras de piometra apresenta resultados que inferem uma dinâmica da morbidade e mortalidade da sepse similar a descrita em humanos e enfatizada no último consenso Sepsis-3 (SINGER et al., 2016): o tipo e quantidade de disfunções orgânicas presentes é mais importante que o tipo de infecção e a presença de uma resposta inflamatória sistêmica, para prever morbidade e mortalidade. Seguindo os critérios de sepse de - *presença de pelo menos uma disfunção orgânica, associada a um foco infeccioso suspeito ou comprovado* - a ocorrência de sepse em cadelas com piometra foi de 78%. A inconsistência nos critérios de identificação da sepse, de tamanho e tipo de populações e metodologia de avaliação tornam muito difícil a comparação da **mortalidade** pela sepse com outros trabalhos. Quando relacionada a doença primária, a mortalidade foi de 9%.

A população estudada consistiu de animais idosos (56%) e adultos (31%), sendo baixa a ocorrência de cães jovens (11%). De fato, este resultado era esperado uma vez que a piometra está correlacionada também a cães adultos e idosos (EGENVALL et al., 2001; HAGMAN et al., 2011; SANT'ANNA et al., 2014; HANGMAN 2018). Desta forma, usando como o modelo a piometra fica difícil determinar uma **correlação da idade** com a presença da sepse, gravidade e mortalidade, como é bem demonstrado em humanos (ROWE;McKOY, 2017). Embora a piometra fechada tenha sido descrita como de pior prognóstico (JOHNSON, 2006; JIPTEAN et al., 2017), não há relação deste fato com o desenvolvimento da sepse e mortalidade. Ainda que exista o argumento de que a ausência de exsudato vaginal dificulte a percepção da morbidade pelo tutor, também é relatado pelos tutores a confusão do exsudato com o sangramento do cio, uma vez que o tempo médio da manifestação da piometra é de 30 dias após o estro (SANT'ANNA et al., 2014).

A alteração clínica mais referida pelos tutores foi a **inapetência** (71%). De fato, inapetência e prostração, são os sinais clínicos comumente relatados a piometra em cães (SMITH et al., 2006; HAGMAN et al., 2011; JIPTEAN et al., 2014; HANGMAN 2018). A inapetência demonstrou estar significativamente relacionada a sepse e também pode estar relacionada a **disfunção neurológica**, a qual também foi significativamente presente nas cadelas com sepse na admissão (Escala de Glasgow, tabela 2). Esta correlação já foi descrita em humanos, sendo alta a incidência de inapetência e hiporexia, principalmente em populações idosas (ROWE; McKOY, 2017). Estas e outras alterações neurológicas e



comportamentais, mensuradas pela Escala de Coma de Glasgow, são significativas a ponto de serem valores preditivos para sepse e mortalidade em humanos e para sepse em cães, como foi confirmado estatisticamente neste estudo.

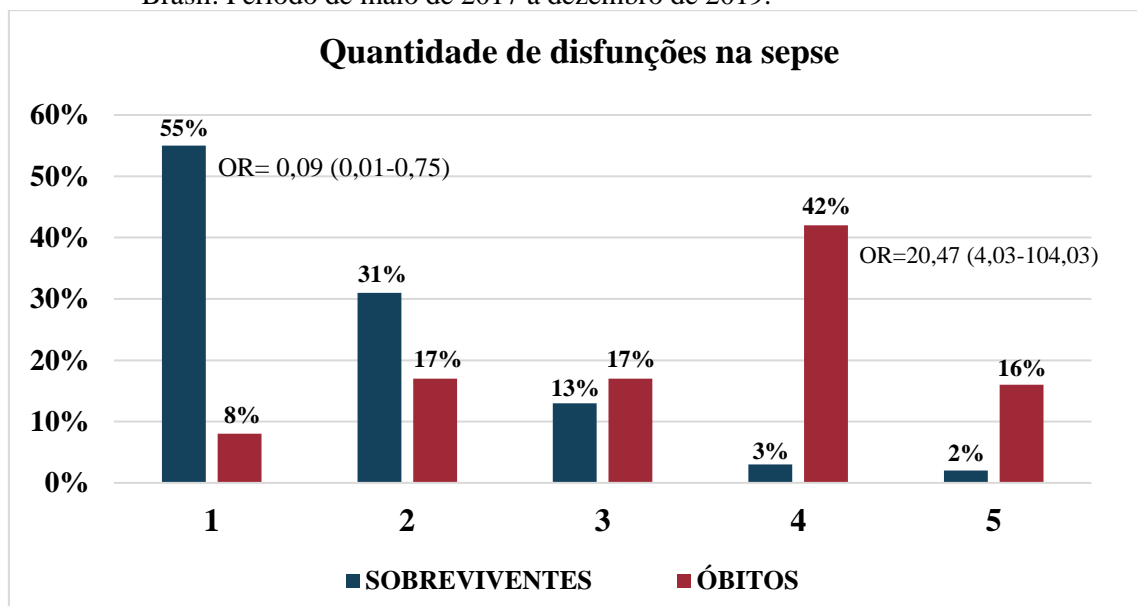
A maioria dos estudos de sepse em cães utilizam o **critério SIRS** (taquicardia, taquipneia, hipo ou hipertermia e leucopenia ou leucocitose) para a identificação da sepse. Nossos resultados demonstraram que estas alterações podem estar presentes na piometra sem sepse, como parte de uma resposta inflamatória sistêmica (FRANSSON et al., 2004; HAGMAN et al., 2012; HAAS et al., 2016; KARLSSON et al., 2016; WALTERS et al., 2017). Como observado, todos os grupos apresentaram taquicardia e taquipneia – o que em cães pode ser referido também ao estresse – e leucocitose. Ainda em 1997, Hauptman e colaboradores avaliaram o uso do critério SIRS para identificar a sepse em cães, demonstrando uma alta sensibilidade, porém baixa especificidade, o que traz uma elevada ocorrência de falso-positivo. Todos os grupos também apresentaram alterações hematológicas como anemia e alterações na leucometria (leucocitose, neutrofilia, monocitose) que estão relacionadas a uma resposta inflamatória fisiológica e não necessariamente exacerbada (PRAKASH, 2012, TACKE et al., 2016, WEIS; GANZ, 2019; FRY, 2010; HAGMAN et al., 2012). Entretanto, deve-se destacar a intensidade da leucocitose com neutrofilia e monocitose significativamente maior em SO. A leucometria apresenta melhor fator de prognóstico quando avaliada de maneira seriada, antes e depois da instituição do tratamento (JIPTEAN et al., 2014; ALVES et al., 2019).

As concentrações de ferro plasmático não diferiram entre os grupos e não se pode estabelecer uma relação com a sepse no momento da admissão. O ferro é melhor entendido em processos inflamatórios quando mensurado de forma seriada, conforme demonstrado por Torrente et al., 2015 em cães. Embora a hepcidina – regulador negativo da concentração de ferro no plasma - aumente em resposta a muitos insultos que ocorrem em pacientes críticos, ela diminui durante qualquer estresse hepático, como na sepse (PIETRANGELO et al., 2011; GANZ, 2013 TACKE et al., 2016).

Em relação as disfunções orgânicas, assim como em humanos (VICENT et al., 1996; SINGER et al., 2016), foi possível observar uma correlação positiva da **quantidade de disfunções e mortalidade**. Isto pode ser facilmente entendido quando se observa que, entre as cadelas que sobreviveram, 50% só apresentaram uma disfunção orgânica; enquanto que no grupo SO, 92% apresentaram mais de duas disfunções, classificado pelo Sepsis- 3 como Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos (SDMOs) (SINGER et al., 2016). Kenney e colaboradores (2010) observaram que, em cães com ruptura intestinal,

a mortalidade é significativamente maior em cães com SDMO (75%) que em cães sem ou somente uma disfunção (25%). Ateca e colaboradores (2014), em cães com ferida por mordedura, descreve um aumento da mortalidade de 9% com uma disfunção, para acima de 60%, com três ou mais disfunções. Estudos retrospectivos e prospectivos com humanos admitidos em UTI descrevem um incremento na mortalidade de 10% na identificação um sistema disfuncional (ANGUS; VAN DER POLL, 2013; SINGER et al., 2016), chegando a quase 100% com a disfunção de quatro sistemas orgânicos (DIETCH; GOODMAN, 1999; GUIDET et al., 2005; RAITH et al., 2017)

**Figura 1: Quantidade de disfunções orgânicas** observadas na admissão em 130 cadelas portadoras de piometra admitidas no Hospital Veterinário da UFRRJ, Seropédica, Brasil. Período de maio de 2017 a dezembro de 2019.



A disfunção mais observada em ambos os grupos foi a **disfunção hemostática**. Ainda que a região geográfica do estudo seja endêmica para erliquiose canina, cuja trombocitopenia é o principal achado na avaliação hematológica (Santos et al, 2009), esta alteração foi significativamente maior (<0,001) nas cadelas com sepse. Llewellyn e colaboradores (2017) estudaram especificamente esta disfunção e observaram, que na sepse, além da trombocitopenia, ocorre um aumento do volume, tamanho e concentração das plaquetas, inferindo um consumo e plaquetopiose agudos. Nossos resultados e os trabalhos de Bentley et al., (2013) e Llewellyn et al., (2017), entre outros (DE LAFORCADE et al., 2003), destacam o valor preditivo da disfunção hemostática para

sepsis, mas não para a mortalidade na sepsis, como descrito para humanos (MIHAJLOVIC et al., 2015; KOYAMA et al., 2018).

A alta mortalidade de pacientes com **disfunção cardiovascular** foi comprovada neste estudo e em outros em cães e humanos (GUIDET et al., 2005; KENNEY et al., 2010; LANDESBURG et al., 2012; SHANKAR, et al, 2016). De fato, as cadelas que vieram a óbito apresentaram não somente valores significativamente menores de PAS como também maiores valores de FC na admissão, demonstrando uma taquicardia compensatória ineficaz. Estes sinais clínicos são característicos da fase hipodinâmica da sepsis. A taquicardia e hipotensão também foram associadas a maior mortalidade em cães com peritonite séptica (BENTLEY et al., 2007), feridas por mordedura (ATECA et al, 2014), ruptura intestinal (KENNEY et al., 2017) e parvovirose (ALVES et al., 2019). Pelos nossos resultados, descreve-se um risco de óbito oito vezes maior em cadelas com disfunção cardiovascular. A disfunção cardiovascular sempre é destacada nos estudos devido a sua influência direta na disfunção microcirculatória, citotóxica e microssomal – teorizados atualmente como precursores de todas as demais disfunções (LUSH & KVIETS, 2000; AIRD 2003; INCE et al., 2005).

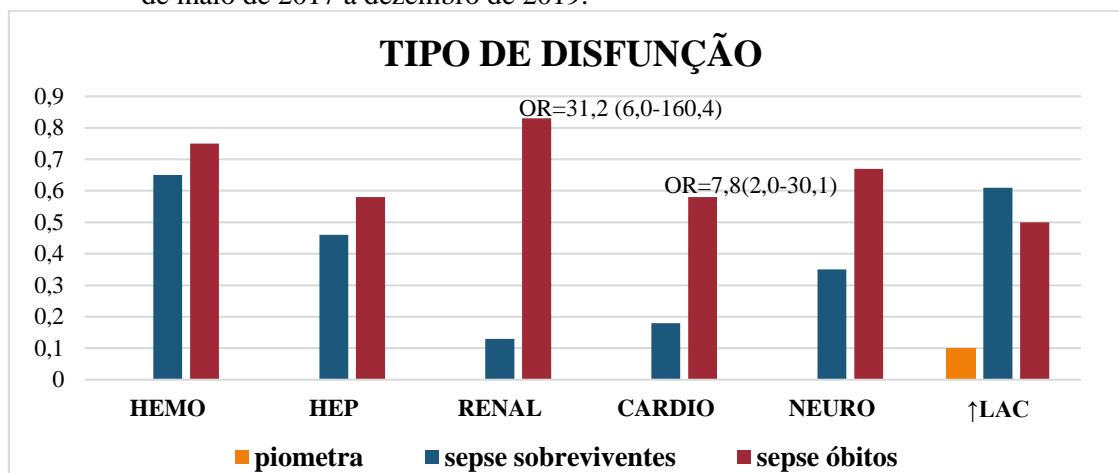
A **hiperlactemia** foi uma alteração de alta incidência em todos os grupos, não tendo, portanto valor preditivo para sepsis ou mortalidade na sepsis. O lactato plasmático tem origem multifatorial, podendo aumentar também em situações fisiológicas de estresse transitórias (CHRUSCH et al., 2000; HERNANDEZ et al., 2019) e, devido ao uso do critério SRIS para a definição da sepsis na maioria dos estudos com piometra, é difícil determinar e comparar com estudos prévios se esta hiperlactemia inicial observada é fator da infecção ou da disfunção microcirculatória. Bentley et al., (2007) também não encontrou diferença estatística dos valores de lactato na admissão, entre cães com peritonite séptica sobreviventes e não sobreviventes; enquanto que Giunti e colaboradores (2015) encontraram esta diferença em cães com SRIS; o lactato não foi associado a mortalidade em cães com parvovirose (ALVES et al., 2019). Como exemplificado, estes e outros trabalhos são contraditórios entre si (HAGMAN et al., 2009; VOLPATO et al., 2012; JIPTEAN et al., 2014; ZOLLO et al., 2017). Um fator a ser questionado é valor de corte para a espécie; Rabelo (2007), por exemplo, observou que o ponto crítico relacionada a mortalidade em pacientes na sala de emergência foi de 3,2mmol/L, não sendo específico para pacientes sépticos. Desta forma, até que se tenha uma evidência científica concreta, somente a depuração do lactato, ao longo do tempo, permanece como valor prognóstico (ZOLLO et al., 2017).

As concentrações séricas de bilirrubina foram significativamente maiores nos grupos com sepse, caracterizando a hiperbilirrubinemia presente na sepse – ou **disfunção hepática**. De fato, a incidência de disfunção hepática foi similar entre os sobreviventes e óbitos (46% x 58%), porém esta disfunção não apresenta maior risco de morte, similar ao que foi observado por Kenney e colaboradores (2010) em cães com ruptura intestinal. A hiperbilirrubinemia também pode ser observada em casos de hemólise, mas esta alteração não é característica da piometra (HAGMAN et al., 2012) e, associada ao aumento da fosfatase alcalina nas cadelas com sepse, pode-se determinar com segurança um caráter colestático da disfunção hepática na sepse (KOBASCHI et al., 2012; LAWRENCE; STEINER, 2017).

A concentração sérica de creatinina, marcador da **disfunção renal**, foi significativamente maior nos pacientes que vieram a óbito, onde 83% apresentaram esta disfunção – o que determinou 31 vezes mais chance de óbito. Este resultado surpreende pois, é diferente do reportado para a espécie humana (SINGBARTL et al., 2012) e outros trabalhos em cães (KENNEY et al., 2010). Em cães, diversas doenças infecciosas são reconhecidas como fator de risco para injúria renal aguda (VAN DER BERG et al., 2018). Um estudo comparativo de cadelas com piometra e saudáveis submetidas a OSH demonstrou que 50% das cadelas com piometra apresentaram proteinúria leve e transitória, porém relacionada a presença de nefrite tubulointersticial e glomeruloesclerose (MADDENS et al., 2011). Em humanos, a disfunção renal já é considerada um problema de saúde pública por ser um fator de risco para a doença renal crônica e predispor o paciente a hemodiálise e transplante (SINGBARTL et al., 2012). Como bem discutido por Keir & Kellum (2015), a incidência da IRA em humanos com sepse é muito superior a descrita em cães, em parte pela veterinária não dar importância a elevações sutis na creatinina ou pela ausência de mensuração do débito urinário. Estudo de Harrison e colaboradores (2012) demonstrou que, em cães hospitalizados admitidos com azotemia, um aumento maior que 0,3 mg/dL da creatinina é preditivo para mortalidade em 30 e 90 dias. Além disso, a creatinina é um marcador inespecífico e com baixa especificidade, capaz de identificar a injúria renal aguda somente após a perda de 75% da função renal (COBRIN et al., 2013; KEIR et al., 2015; VAN DER BERG et al., 2018) e, especificamente na sepse, já se demonstrou que a produção de creatinina fica diminuída, limitando o seu uso como indicador precoce de IRA (DOI et al., 2009). Deve-se ressaltar que diversos estudos descrevem que a fisiopatogenia da piometra e o seu principal agente etiológico - *E. coli* - desencadeiam uma intensa formação de

imunocomplexos na corrente sanguínea (KALENSKI ET AL., 2012; HAGMAN, 2012); os quais potencialmente se precipitam no glomérulo e favorecem a lesão do tecido renal (FALDYNA et al., 2001; HAGMAN et al., 2006). Somado a presença de outras disfunções orgânicas que também podem, indiretamente, sobrecarregar ou dificultar a função renal, talvez permita justificar a exorbitante chance de morte observada na associação piometra-disfunção renal-SDMOs.

**Figura 2: Tipo de disfunção orgânica** observada na admissão em 130 cadelas portadoras de piometra admitidas no Hospital Veterinário da UFRRJ, Seropédica, Brasil. Período de maio de 2017 a dezembro de 2019.



Diversas **limitações** do estudo devem ser destacadas. Ao discutir a sepse somente em cadelas com piometra, apesar de homogeneizar o processo infeccioso, a população estudada se limita a cães adultos/idosos e fêmeas. O dimorfismo sexual na sepse é bem descrito em humanos, onde a morbidade e mortalidade é maior em homens que mulheres e reconhecido o fator imunossupressor dos hormônios sexuais masculinos e imuno protetor dos hormônios femininos, entre outros aspectos (SCHRODER et al., 1998; TAKASHI et al., 2012). Não foi possível confirmar o foco infeccioso (cultura do exsudato purulento) em todos os pacientes, porém todas as cadelas admitidas no estudo apresentaram exsudato uterino purulento, sendo a infecção suspeita, conforme validado no Sepsis-3. Também não foi possível determinar se alguma das disfunções apresentadas pelas cadelas eram crônicas (subclínicas). Como a disfunção orgânica na sepse pode acontecer em qualquer momento durante o curso da doença (ATECA et al. 2014; SEYMOUR et al., 2016), entende-se que alguns pacientes podem ter desenvolvido ou retrocedido no tipo e na quantidade de disfunções a curto prazo, sendo o cenário ideal o acompanhamento do paciente por vários dias.

Os **desafios** do estudo da sepse na Medicina Veterinária são abissais. Existem diferenças fisiológicas entre hospedeiros e patógenos, ausência de definição da síndrome para animais, heterogeneidade dos termos clínicos, discrepância da capacidade técnica de diagnóstico e tratamento entre instituições, limitação de recursos técnicos e financeiros disponíveis, uso indiscriminado e inadequado de antibioticoterapia, dificuldade financeira e emocional da manutenção de pacientes com complicações, ausência de mecanismos de acompanhamento da morbidade e mortalidade após a alta. Entretanto pequenos passos como este estudo devem ser iniciados para o fortalecimento da disseminação do conhecimento, identificação e quantificação precisa da sepse, realização de pesquisas inclusivas e estabelecimento de diretrizes sobre a sepse.

## CONCLUSÃO

Diante destes resultados podemos concluir que: os critérios SRIS não constituem boa ferramenta diagnóstica da sepse em cadelas com piometra; as disfunções orgânicas estudadas (neurológica, hemostática, cardiovascular, hepática e renal) são preditores de mortalidade na sepse em cães, e; as disfunções cardiovascular e renal aumentam significativamente (8x e 31x, respectivamente) a mortalidade do paciente. Desta forma, acreditamos que os critérios clínicos definidos no último consenso (Sepsis-3, SINGER et al., 2016) devem ser extrapolados para a espécie canina. O escore SOFA (Sequential [sepsis-related] Organ Failure Assessment – VICENT et al., 1996) apresenta grande potencial para a identificação e prognóstico da sepse na espécie canina.

## REFERÊNCIAS

AIRD, W.C. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. **Blood**, v.101, n.10, p. 3765-3777, 2003.

ALVES, A.D.R.; CUBEL GARCIA, R.C.N; CRUZ, O.G.; PINTO, M.A.; AMADO LEON, L.A. Quantitativa real-time PCR for differential diagnostics of parvovirus B19 infection in acute liver failure patients. **Expert Review of Molecular Diagnostics**, v.19, n.3, p.259-266, 2019.

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

ANGUS, D.C. VAN DER POLL, T. Severe sepsis and septic shock. **The New England Journal of Medicine**, v.369, n.9, p. 840-851, 2013.

ATECA, L.B.; DROBATZ, K.J.; KING, L.G. Organ dysfunction and mortality risk factors in severe canine bite wound trauma. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v.24, n.6, p.705-714, 2014.

BARBOSA, B.C.; ALVES, F.S.; BEIER, S.L.; FALEIROS, R.R.; FREITAS, P.M.C. Fisiopatologia e terapia do cão com sepse: revisão. *Publicações em Medicina Veterinária – PUBVET*, v.10, n.1, p.13-20, Jan. 2016.

BENTLEY, A.M.; MATHEW, P.D.; CULP, W.T.N.; OTTO, C.M. Alterations in the hemostatic profiles of dogs with naturally occurring septic peritonitis. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 23, n.1, p. 14–22, 2013.

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

CHRUSCH, C.; BANDS, C.; BOSE, D.; LI, X.; JACOBS, H.; DUKE, K.; BAUTISTA, E.; ESCHUN, G.; LIGHT, R.B.; MINK, S.N. Impaired hepatic extraction and increased splanchnic production contribute to lactic acidosis in canine sepsis. **American Journal Respiratory and Critical Care Medicine**, v.161, n.2, p.517-526, 2000.

COBRIN, A.R.; BLOIS, S.L.; KRUTH, S.A.; ABRAMS-OGG, A.C.G.; DEWEY, C. Biomarkers in the assessment of acute and chronic kidney diseases in the dog and cat. **Journal of Small Animal Practice**, v. 54, n.12, p. 647-655, 2013.

DEITCH, E.A.; GOODMAN, E.R. Prevention of multiple organ failure. **Surgical Clinics of North America**, v.79, n.6, p. 1471-14881, 1999.

DOI, K.; YUEN, P.S.; EISNER C.; HU, X.; LEELAHAVANICHKUL, A.; SCHNERMANN, J.; STAR, R.A. Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.20, p.1217–1221, 2009.

EGENVALL, A.; HAGMAN, R.; BONNETT, B. N.; HEDHAMMAR, A.K.; OLSON, P.; LAGERSTEDT, A. Breed Risk of Pyometra in Insured Dogs in Sweden, **The Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.15, p.530–538, 2001.

FALDYNA, M.; LAZNICKA, A.; TOMAN, M. Immunosuppression in bitches with pyometra. **The Journal of Small Animal Practice**, v.42, p.5–10, 2001.

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

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

FRANSSON, B.A.; KARLSTAM, E.; BERGSTROM, A.; LAGERSTEDT, A.; PARK, J.S.; EVANS, M.A.; RAGLE, C.A. C-reactive Protein in the Differentiation of Pyometra From Cystic Endometrial Hyperplasia/Mucometra in Dogs. **The American Animal Hospital Association**, v.40, p.391-399, 2004.

FRY, M.M. Anemia of inflammatory, neoplastic, renal and endocrine diseases. In: **Schalm's Veterinary Hematology**, D. J. Weiss, Ames, IA, USA, 6 ed, p.246-250, 2010.

GANZ, T. Systemic iron homeostasis. **Physiological Reviews**, v.93, p.1721–1741, 2013.

GIUNTI, M.; TROIA, R.; BERGAMINI, P.F.; DONDI, F. 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**, v.25, n.2, p.226-233, 2015.

GUIDET, B.; AEGERTER, P.; GAUZIT, R.; MESHAKA, P.; DREYFUSS, D.; CUBRÉA STUDY GROUP. Incidence and impact of organ dysfunctions associated with sepsis. **Chest**, v.127, n.3, p.942-951, 2005.

HAAS, M.; KAUP, F.J.; NEUMANN, S. Canine pyometra: a model for the analysis of serum CXCL8 in inflammation. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v.73, n.3, p.375-381, 2016.

HAGMAN, R. Clinical and molecular characteristics of pyometra in female dogs. **Reproduction in Domestic Animals**, v.6, p.323-325, 2012.

HAGMAN, R.; KINDAHL, H.; LAGERSTEDT, A. Pyometra in Bitches Induces Elevated Plasma Endotoxin and Prostaglandin F<sub>2α</sub>Metabolite Levels. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v.47, n.55, 2006.

HAGMAN, R.; LAGERSTEDT, A.S.; HEDHAMMAR, Å.; EGENVALL, A. A breed-matched case-control study of potential risk-factors for canine pyometra. **Theriogenology**, v. 75, n.7, p.1251-1257, 2011.

HAGMAN, R.; Pyometra in Small Animals. **The Veterinary Clinics of North American. Small Animal Practices**, v.48, n.4, p.639-661, jul. 2018.

HAGMAN, R.; REEZIGT, B.J.; BERGSTROM, L.H.; KARLSTAM, E. Blood lactate levels in 31 female dogs with pyometra. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v.51, n.2, 2009.  
HARISON, E.; LANGSTON, C.; PALMA, D.; LAMB, K. Acute azotemia as a predictor of mortality in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.26, n.5, p.1093-1098, 2012.

HAUPTMAN, J. G.; WALSHAW, R.; OLIVIER, N. B. Evaluation of the sensitivity and specificity of diagnostic criteria for sepsis in dogs. **Veterinary Surgery**, v. 26, n. 5, p. 393-397, 1997.

HERNANDEZ, G.; BELLOMO, R.; BAKKER, J. The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis. **Intensive Care Medicine**, v.45, p.82–85, 2019.

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

JIPTEAN, S.; HOLST, B.S.; HÖGLUND, O.V.; PETTERSSON, A.; OLSSON, U.; STRAGE E.; SÖDERSTEN, F.; HAGMAN, R. Serum insulin-like growth factor-I, iron, C-reactive protein, and serum amyloid A for prediction of outcome in dogs with pyometra. **Theriogenology**, v.82, p.43-48, 2014.



JITPEAN, S.; AMBROSEN, A.; EMANUELSON, U.; HAGMAN, R. Closed cervix is associated with more severe illness in dogs with pyometra. **BMC Veterinary Research**, v.13, n.11, 2016.

JOHNSON, C.A. Distúrbios do sistema reprodutivo. In: **NELSON & COUTO Medicina Interna de Pequenos Animais**, Elsevier, Rio de Janeiro, 3.ed, p.840-844. 2006.

KALENSKI, T.A.; REINOLDES, A.; KITSIS, M.; FAUSTINO, M.; TALIB, M.S.F.; CORTOPASSI, S.R.G. Identificação das bactérias envolvidas na sepse grave de fêmeas caninas com piometra submetidas a ovário- histerectomia terapêutica. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.49, p.130-138, 2012.

KARLSSON, I.; HAGMAN, R.; JOHANNISSON, A.; WANG, L.; SODERSTEN F.; WERNERSSON, S. Multiplex cytokine analysis in dogs with pyometra suggests involvement of KC-like chemokine in canine bacterial sepsis. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, 170, p.41-46, 2016.

KAWASAKI, T.; CHAUDRY, I.H. The effects of estrogen on various organs: therapeutic approach for sepsis, trauma, and reperfusion injury. Part 2: liver, intestine, spleen, and kidney. **Journal of Anesthesia**, v.26, n.6, p.892–899, 2012.

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

KENNEY, E. M.; ROZANSKY, E. A.; RUSH, J. E.; DE LAFORCADE, A.M.; BERG, J.R.; SILVERSTEIN, D.C.; MONTEALEGRE, C.D.; JUTKOWITZ, L.A.; OVBEY, D.H.; BOYSEN, S.R.; SHAW, S.P. Association between outcome and organ system dysfunction in dogs with sepsis: 114 cases (2003-2007). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.236, p. 83-87, 2010.

KOBASHI, H.; TOSHIMORI, J.; YAMAMOTO, K. Sepsis-associated liver injury: Incidence, classification and the clinical significance. **Hepatology Research**, v.43, n.3, p.255–266, 2013.

KOYAMA, K.; KATAYAMA, S.; MURONOI, T.; TONAI, K.; GOTO, Y.; KOINUMA, T.; SHIMA, J.; NUNOMIYA S. Time course of immature platelet count and its relation to thrombocytopenia and mortality in patients with sepsis. **PLoS One**, v.13, n.1, 2018.

LANDESBERG, G.; GILON, D.; MEROZ, Y.; GEORGIEVA, M.; LEVIN, P.D.; GOODMAN, S.; AVIDAN, A.; BEERI, R.; WEISSMAN, C.; JAFFE, A.S.; SPRUNG, C. L. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. **European Heart Journal**, v.33, p. 895–90, 2012.

LAWRENCE, A.Y.; STEINER, J.M. Laboratory Evaluation of the Liver. **Veterinary Clinics: Small Animals Practice**, v.47, n.3, p.539–553, 2017.

LLEWELLYN, E.A.; TODD, J.M.; SHARKEY, L.C.; RENDAHL, A. A pilot study evaluating the prognostic utility of platelet indices in dogs with septic peritonitis. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v.27, n.5, p.569-578, 2017.

LUSH, C.W.; KVIETYS, P.R. Microvascular Dysfunction in Sepsis. **Microcirculation**, v.7, n.2, p.83–101, 2000.

MADDENS, B., HEIENE, R.; SMETS, P.; SVENSSON, M.; ARESU, L.; VAN DER LUGT, J.; DAMINET, S.; MEYER, E. Evaluation of Kidney Injury in Dogs with Pyometra Based on Proteinuria, Renal Histomorphology, and Urinary Biomarkers. **The Journal Veterinary Internal Medicine**, v.25, p.1075–1083, 2011.

MIHAJLOVIC, D.; LENDAK, D.; MITIC, G.; CEBOVIC, T.; DRASKOVIC, B.; NOVAKOV, A.; BRKIC, S. Prognostic value of hemostasis-related parameters for prediction of organ dysfunction and mortality in sepsis. **Turkish Journal of Medical Science**, v.45, n.1, p.93-8, 2015.

PIETRANGELO, A.; CALEFFI, A.; CORRADINI, E. Non-HFE hepatic iron overload. **Seminal Liver Disease**, v.31, p.302–318, 2011.

PRAKASH D. Anemia in the ICU: anemia of chronic disease versus anemia of acute illness. **Critical Care Clinics**, v.28, n.3, p.333–43, 2012.

RABELO, R.C.; FRAGÍO, C.A. RICO Score – Parâmetros clínico-laboratoriais de cães atendidos em sala de urgência (HV - Universidade Complutense de Madri) e associação prognóstica com sobrevida às 24 horas, 7 dias e 28 dias. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.35, n.2, p.686–688, 2007.

RAITH, E.P.; UDY, A.A.; BAILEY, M.; MCGLOUGHLIN, S.; MACISAAC, C.; BELLOMO, R.; PILCHER, D.V.; FOR THE AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND INTENSIVE CARE SOCIETY (ANZICS) CENTRE FOR OUTCOMES AND RESOURCE EVALUATION (CORE). Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. **Journal of the American Medical Association**, EUA, v.317, n.3, p. 290-300, 2017.

RHODES, A.; EVANS, L.E.; ALHAZZANI, W.; LEVY, M.M.; ANTONELLI, M.; FERRER, R.; KUMAR, A.; SEVRANSKY, J.E.; SPRUNG, C.L.; NUNNALLY, M.E.; ROCHWERG, B.; RUBENFELD, G.D.; ANGUS, D.C.; ANNANE, D.; BEALE, R.J.; BELLINGHAN, G.J.; BERNARD, G.R.; CHICHE, J.D.; COOPERSMITH, C.; DE BACKER, D.P.; FRENCH, C.J.; FUJISHIMA, S.; GERLACH, H.; HIDALGO, J.L.; HOLLENBERG, S.M.; JONES, A.E.; KARNAD, D.R.; KLEINPELL, R.M.; KOH, Y.; LISBOA, T.C.; MACHADO, F.R.; MARINI, J.J.; MARSHALL, J.C.; MAZUSKI, J.E.; MCINTYRE, L.A.; MCLEAN, A.S.; MEHTA, S. MORENO, R.P.; MYBURGH, J.; NAVALESI, P.; NISHIDA, O.; OSBORN, T.M.; PERNER, A.; PLUNKETT, C.M.; RANIERI, M. SCHORR, C.A.; SECKEL, M.; SEYMOUR, C.W.; SHIEH, L.; SHUKRI, K.A.; SIMPSON, S.Q.; SINGER, M.; THOMPSON, B.T.; TOWNSEND, S.R.; VAN DER POLL, T.; VINCENT, J.L.; WIERSINGA, W.J.; ZIMMERMAN, J.L.; DELLINGER, R.P. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. **Intensive Care Medicine**, v. 43, n. 3, p. 304-377, 2017.

ROWE, T.A.; MCKOY, J.M. Sepsis in Older Adults. **Infectious Disease Clinics of North America**, v.31, p. 731–742, 2017.

SANT'ANNA, M.C.; GIORDANO, L.G.P.; FLAIBAN, K.K.M.C.; MULLER, E.E.; MARTINS, M.I.M.; Prognostic markers of canine pyometra. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 66, n.6, Dec. 2014.

SCHRODER, J.; KAHLKE, V.; STAUBACH, K.H.; ZABEL, P.; STUBER, F. Gender differences in human sepsis. **Archive Surgery**, v.133, p.1200–1205, 1998.

SEYMOUR, C. W.; LIU, V. X.; IWASHYNA, T. J. BRUNKHORST, F.M.; REA, T.D.; SCHERAG, A.; RUBENFELD, G.; KAHN, J.M.; SHANKAR-HARI, M.; SINGER, M.; DEUTSCHMAN, C.S.; ESCOBAR, G.J.; ANGUS, D.C. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **Journal of the American Medical Association**, v. 315, n. 8, p. 762-774, 2016.

SHANKAR, H.M.; PHILLIPS, G.S.; LEVY, M.L.; SEYMOUR, C.W.; LIU, V.X.; DEUTSCHMAN C.S.; ANGUS, D.C.; RUBENFELD, G.D.; SINGER, M.; SEPSIS DEFINITIONS TASK FORCE. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **Journal of the American Medical Association**, v.315, n.8, p. 775-787, 2016.

SINGBARTL, K.; KELLUM, J.A. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. **Kidney International**, v.81, n.9, p.819–825, 2012.

SINGER, M.; DEUTSCHMAN, C. S.; SEYMOUR, C. W.; 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.; VAN DER POLL, T.; VINCENT, J.L.; ANGUS, D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **Journal of the American Medical Association**, v. 315, n. 8, p. 801-810, 2016.

SMITH, F.O. Canine pyometra. **Theriogenology**, v.66, p.610-612, 2006.

TACKE, F.; NURALDEEN, R.; KOCH, A.; STRATHMANN, K.; HUTSCHENREUTER, G.; TRAUTWEIN, C.; STRNAD, P. Iron parameters determine the prognosis of critically ill patients. **Critical Care Medicine**, v.44, n.6, p.1049–58, 2016.

VAN DEN BERG, C.W.; RITSMA, L.; AVRAMUT, M.C.; WIERSMA, L.E.; VAN DEN BERG, B.M.; LEUNING, D.G.; LIEVERS, E.; KONING, M.; VANSAMBROUCK, J.M.; KOSTER, A.J.; HOWDEN, S.E.; TAKASATO, M.; LITTLE, M.H.; RABELINK, T.J. Renal Subcapsular Transplantation of PSC-Derived Kidney Organoids Induces Neo-vasculogenesis and Significant Glomerular and Tubular Maturation In Vivo. **Stem Cell Reports**, v.10, n.3, p.751-765, 2018.

VINCENT, J.L.; MORENO, R.; TAKALA, J.; TAKALA, J.; WILLATTS, S.; DE MENDONÇA, A.; BRUINING, H.; REINHART, C.K.; SUTER, P.M.; THIJS, L.G. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. **Intensive Care Medicine**, v.22, p.707-710, 1996.

VOLPATO, R.; MARTINS, I.; RAMOS, R.S.; TSUNEMI, R.; LAUFER-AMORON, R.; LOPES, M.D. Imunoistoquímica de útero e cérvix de cadelas com diagnóstico de piometra. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.64, p.1109-1117, 2012.

WALTERS, A.M.; O'BRIEN, M.A.; SELMIC, L.E.; MCMICHAEL, M.A. Comparison of clinical findings between dogs with suspected anaphylaxis and dogs with confirmed

sepsis. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.251, n.6, p.681–688, 2017.

WEISS, G.; GANZ, T.; GOODNOUGH, L.T. Anemia of inflammation. **Blood**, v.133, n.1, p.40–50, 2019.

WHO - World Health Organization. Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: early implementation 2017-2018. In: **World Health Organization**, Geneva, 2018.

WHO – World Health Organization. Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis. **Seventieth World Health Assembly** – Provisional Agenda item 12.2. p. 1-6, 2017a.

WHO – World Health Organization. Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis. In: **Governing Body Matters: key issues arising out of the Seventieth World Health Assembly and the 140th and the 141st sessions of the WHO Executive Board**. Provisional Agenda item 10.1. p. 4-5, 2017b.

ZOLLO, A.M.; AYOUB, A.L.; PRITTIE, J.E.; JEPSON, R.D.; LAMB, K.E.; FOX, P.R. Utility of admission lactate concentration, lactate variables, and shock index in outcome assessment in dogs diagnosed with shock. **The Journal of Veterinary and Emergency Critical Care**, v.29, n.5, p. 505-513, 2019.

## ANEXO 1



### CERTIFICADO

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

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

Finalidade da Proposta: [Pesquisa \(Acadêmica\)](#)

Vigência da Proposta: de [06/2018](#) a [12/2019](#) Área: [Medicina E Cirurgia Veterinária](#)

Origem: [Animais de proprietários](#)

Espécie: [Cães](#)

sexo: [Fêmeas](#)

idade: [1 a 15 anos](#)

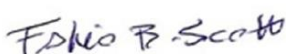
N: [50](#)

Linhagem: [sem raça definida](#)

Peso: [3 a 45 kg](#)

Local do experimento: Hospital Veterinário de Pequenos Animais da UFRRJ

Seropédica, 22 de junho de 2019



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



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

## ANEXO 2



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

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

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

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

Prezado Sr. (Sra.),

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

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

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

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

Raça: \_\_\_\_\_ Pelagem: \_\_\_\_\_

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

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

Endereço: \_\_\_\_\_

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

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

Assinatura do Pesquisador

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Tutor