

ADRIANO MACEDO DEBIAZZI

SEPSE: estudo retrospectivo dos casos atendidos no hospital veterinário de ruminantes da Universidade de São Paulo no período de janeiro de 2015 a Setembro de 2016

São Paulo, 2016

ADRIANO MACEDO DEBIAZZI

SEPSE: estudo retrospectivo dos casos atendidos no hospital veterinário de ruminantes da Universidade de São Paulo no período de janeiro de 2015 a Setembro de 2016

Monografia apresentada como Trabalho de Conclusão do Curso de Especialização em residência em clínica e cirurgia de grandes animais, opção ruminantes da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo

Orientador:

Prof. Dr. Fabio Celidonio Pogliani

São Paulo, 2016

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: DEBIAZZI, adriano macedo

SEPSE: estudo retrospectivo dos casos atendidos no hospital veterinário de ruminantes da Universidade de São Paulo no período de janeiro de 2015 a Setembro de 2016

Monografia apresentada como Trabalho de Conclusão do Curso de Especialização em residência em clínica e cirurgia de grandes animais, opção ruminantes, da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

-A todos os professores da Universidade de São Paulo, em especial aqueles do setor da clínica de ruminantes, com quem pude aprender e crescer, não só profissionalmente, mas também em todos os outros aspectos.

-Aos meus amigos da residência, que, nestes dois anos, me proporcionaram momentos únicos de convivência, amizade e aprendizado.

-A minha família, por todo o apoio, dedicação, companheirismo e ensinamentos.

-Aos funcionários do hospital, pela amizade e pelos ensinamentos que me proporcionaram.

-Aos pós-graduandos que tive o prazer de conhecer, conviver e também aprender muito.

-Aos estagiários que trabalharam comigo neste período, já que proporcionaram novas amizades e conhecimentos.

-A todos os meus outros amigos, por tudo que me proporcionam e ajudam sempre.

-Aos animais ruminantes que tive contato nesse tempo, que me deixaram tentar colocar em prática um pouco do conhecimento adquirido, além de serem companheiros de hospital, me ensinarem a todo momento, e a quem, em grande parte, minha profissão é dedicada.

RESUMO

DEBIAZZI, ADRIANO MACEDO. sepsis: estudo retrospectivo dos casos atendidos no hospital de ruminantes da Universidade de São Paulo no período de Março de 2015 até Setembro de 2016. [sepsis, a retrospective study of the cases treated at the hospital of ruminants of the University of São Paulo in the period from March 2015 to September 2016]. 2016, 38f. Trabalho de Conclusão do Curso (Especialização em clínica e cirurgia de grandes animais, opção ruminantes) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

A sepsis é a principal consequência frente a um estímulo infeccioso, resultando em altas taxas de mortalidade, com elevados custos associados. A resposta inflamatória exacerbada gera drásticas consequências sistêmicas, culminando em choque séptico e insucesso de abordagens terapêuticas. No entanto, comparando-se manifestações clínicas entre sobreviventes e não sobreviventes, diversas diferenças são evidenciadas, principalmente relacionadas a hemogasometria, perfil renal e leucograma, direcionando diagnóstico, prognóstico e tratamento. A presença de sepsis grave consiste no grande desafio clínico, pois é acompanhada de hipoperfusão tecidual marcante, com consequente aumento de lactato e possíveis quadros de acidose metabólica, neutropenia, falência renal, hepática e desidratação, que necessitam de abordagem terapêutica agressiva, como uso de vassopressores para estabilização hemodinâmica.

Palavras-chave: Sepsis grave. Acidose metabólica. Lactato. Vasopressores.

ABSTRACT

DEBIAZZI, ADRIANO MACEDO. **Sepsis, a retrospective study of the cases treated at the hospital of ruminants of the University of São Paulo in the period from March 2015 to September 2016.** [sepsis: estudo retrospectivo dos casos atendidos no período de março de 2015 até setembro de 2016]. 2016, 38f. Trabalho de Conclusão do Curso (Especialização em clínica e cirurgia de grandes animais, opção ruminantes) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016

Sepsis is the main consequence of an infectious stimulus, resulting in high mortality rates, with high associated costs. The exacerbated inflammatory response generates drastic systemic consequences, culminating in septic shock and failure of therapeutic approaches. However, comparing clinical manifestations between survivors and non-survivors, several differences are evidenced, mainly related to hemogasometry, renal profile and leukogram, directing diagnosis, prognosis and treatment. The presence of severe sepsis is a major clinical challenge, since it is accompanied by marked tissue hypoperfusion, with a consequent lactate increase and possible metabolic acidosis, neutropenia, renal and hepatic failure and dehydration conditions, which require an aggressive therapeutic approach, such as vessel pressure the use of for hemodynamic stabilization.

Keywords: Sepsis. Metabolic acidosis. Lactate. Vessel pressure.

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 01. INTRODUÇÃO..... | PÁGINA 08 |
| 02. REVISÃO DE LITERATURA | |
| 2.1. ETIOLOGIA E FATORES PRÉ-DISPONENTES..... | PÁGINA 09 |
| 2.2. FISIOPATOGENIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS..... | PÁGINA 11 |
| 2.3. DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO..... | PÁGINA 16 |
| 2.4. TRATAMENTO..... | PÁGINA 19 |
| 03. MATERIAIS E MÉTODOS..... | PÁGINA 24 |
| 04. OBJETIVOS..... | PÁGINA 25 |
| 05. RESULTADOS E DISCUSSÃO..... | PÁGINA 26 |
| 06. CONCLUSÕES..... | PÁGINA 33 |
| 07. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | PÁGINA 34 |

1.0 INTRODUÇÃO

Dentre as múltiplas doenças infecciosas que envolvem a produção de ruminantes, uma condição subsequente que é bastante evidenciada é a sepse, constituindo uma das principais causas de mortalidade em animais recém-nascidos, imunossuprimidos ou com alguma condição de base prévia. Além disso, esta disfunção pode ser o fator determinante para ocorrência de outras síndromes, de caráter metabólico/sistêmico. Para sua caracterização, são utilizados termos associados que devem ser adequadamente definidos, sendo eles: bacteremia, SIRS, Sepse, Sepse grave, choque séptico, disfunção de múltiplos órgãos e endotoxemia. O primeiro deles diz respeito à evidência da presença de bactérias na circulação sanguínea, possuindo caráter transitório, não representando uma doença ao paciente em questão. É um achado laboratorial quando é realizada a cultura do sangue. Um exemplo de tal fato é a realização da palpação retal em bovinos, onde a ocorrência de microlesões na mucosa do trato intestinal pela introdução do braço, concomitante ao ambiente contaminado, leva à exposição da vascularização aos microorganismos, sendo que, no entanto, o sistema imune do hospedeiro rapidamente consegue eliminá-los. A Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) ocorre pela exacerbação da resposta do sistema imunológico frente a uma situação desfavorável. A origem do processo não é infecciosa, podendo ser acarretada por diversos fatores como fraturas múltiplas, rabdomiólise ou no pós-cirúrgico de cirurgias amplamente invasivas. Clinicamente, a SIRS é definida quando há pelo menos duas das seguintes alterações concomitantes no exame clínico do animal: hipertermia ou hipotermia, taquicardia ou bradicardia, taquipneia e leucocitose ou leucopenia. A sepse consiste na Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica quando a origem do processo é infecciosa. Neste caso, ocorre uma falha na identificação ou na eliminação do agente infeccioso por parte do sistema imunológico. Quando, associado às alterações supracitadas, ocorrer desenvolvimento de manifestações de hipotensão ou hipoperfusão (acidose láctica, oligúria, alterações agudas do estado mental), é evidenciado o quadro de sepse grave. Persistindo-se esse quadro sistêmico, ocorre progressão para disfunção circulatória, caracterizada pela hipotensão arterial, com consequente hipovolemia, depressão do miocárdio e queda na resistência vascular. Esse processo é

denominado de choque séptico. Juntamente a esse processo, quando instituídas alterações de sepse grave, há a falência progressiva dos demais órgãos, onde a manutenção da homeostasia encontra-se totalmente comprometida. Endotoxemia é definida por sepse desencadeada pela presença de bactérias gram-negativas, que apresenta em sua parede externa endotoxinas, que originam excessiva ativação de células inflamatórias. O termo septicemia atualmente encontra-se em desuso pela vasta utilização quanto aos múltiplos significados que lhe foram atribuídos, sendo substituído pelos anteriormente destacados.(PEREIRA et al, 1996; ANDERSEN, 2003; SMITH et al, 2005; FACTEAU et al, 2009; ILAS, 2015; SINGER et al, 2016; HARRISON et al, 2016))

2.1 ETIOLOGIA E FATORES PRÉ-DISPONENTES

A sepse em ruminantes pode acontecer por qualquer microorganismo, porém, as bactérias ocupam lugar de destaque. Dentre elas, as gram-negativas são as mais importantes, pelo fato de possuir endotoxinas (polissacarídeos) que compõem a parede externa das mesmas. São estruturadas por três regiões, sendo elas: “cadeia lateral”, onde estão dispostas unidades de oligossacarídeos, que irão determinar, pelos tipos de ligação e a sequência entre eles, o antígeno específico (antígeno-O); “Lípido A”, camada mais interna formada por glucosamino-dissacarídeos, principais responsáveis pela ativação das células inflamatórias e uma região central composta de oligossacarídeos que une a camada mais interna (Lípido A) com a mais externa (Cadeia Lateral). Em relação às bactérias gram-positivas, o ácido teicóico é o componente da parede bacteriana mais importante na indução e mobilização de resposta imunológica do hospedeiro (PEREIRA JUNIOR et al., 1996; ANDERSEN, 2003; SMITH et al, 2005). As principais responsáveis pelo desencadeamento de sepse são as bactérias entéricas gram-negativas, principalmente a *Escherichia coli*, responsável por mais de 50% dos casos, seguida por *Campilobacter spp*, *Klebsiella spp*, *Salmonella spp*, *Enterobacter cloacae*, *Hafnia spp*, *Citrobacter spp*. As bactérias gram-negativas não entéricas de destaque são: *Pseudomonas aeruginosa*, *Mannhemia haemolytica* e *Acinetobacter spp*. Em relação

às gram-positivas, *staphylococcus spp* e *streptococcus spp* apresentam porcentagem significativa de isolamentos, seguidas de *Aerococcus viridans* e *Enterococcus spp*. Frente aos anaeróbicos, *Clostridium spp* é o gênero mais isolado (CEBRA et al 1996; OHTSUKA 1997; ANDERSEN 2003; ALDRIDGE et al 2005; LOFSTEDT et al 2007; HARIHARAN et al 2008; FECTEAU et al 2009; CEBRA et al 1996; OHTSUKA 1997; ANDERSEN 2003).

Animais de qualquer idade podem desenvolver sepse, sendo que, os animais recém nascidos representam um grupo de risco. Primeiramente o contato pode ocorrer pela placenta ainda no ambiente uterino. Além disso, após o nascimento, necessitam da mamada do colostro para que ocorra a transferência de imunidade passiva. Nesse momento, no ambiente intestinal, ocorre pinocitose inespecífica para que as imunoglobulinas sejam absorvidas. Assim pode ocorrer concomitantemente, migração de microorganismos patogênicos por essa via. O próprio colostro também pode representar um risco, quando de pobre qualidade ou contaminado. Soma-se a isso, o fato de até os sete a dez dias de idade apresentarem quantidades significativas de cortisol circulante, causando uma depleção da função neutrofílica. A ausência ou incompleta instalação da microbiota ruminal, gastrointestinal e respiratória, possibilita, antes que estas esteja completadas, o contato com agentes patogênicos nesse momento, podendo-se instalar um quadro séptico (FACTEAU et al, 2009).

Em animais adultos, é encontrada uma relação entre a ocorrência de sepse com disfunção hepática concomitante, já que O fígado tem função fundamental no desenvolvimento da enfermidade, pois atua como uma barreira contra a passagem de microorganismos e toxinas presentes no intestino para a circulação sistêmica. Desta forma, animais que apresentam lipidose prévia tendem a apresentarem sepse mais facilmente, assim como evolução piores pela maior e mais persistente resposta inflamatória presente. Outra condição que pré-dispõe a quadros séptico em ruminantes é a acidose ruminal, já que, quando presente, ocorre maior difusão de endotoxinas do trato gastrointestinal para a circulação sistêmica (ANDERSEN, 2003; SMITH et al, 2005).

Outro fator importante é a relação da condição imunológica do hospedeiro com a presença de microorganismos extremamente patogênicos, tendo em vista que

indivíduos imunossuprimidos permitem uma maior disseminação bacteriana e de endotoxinas na circulação (PEREIRA JUNIOR et al, 1998, ILAS, 2015).

2.2.FISIOPATOGENIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Frente à presença de um agente infeccioso, o organismo do hospedeiro desenvolve resposta inflamatória com o intuito de controlar a infecção. Juntamente com essa resposta, há também mecanismos anti-inflamatórios, com a finalidade de equilibrar a reação da mesma. Quando isto não acontece, há o desencadeamento das disfunções observadas na sepse, sepse grave e choque séptico (PEREIRA JUNIOR et al 1998; ILAS 2015).

No instante em que um foco infeccioso ou uma condição de bacteremia é instalada, há a ação de macrófagos, monócitos e células polimorfonucleares, que, mediados principalmente pela ação das endotoxinas e ácido teicóico (bactérias gram-positivas), realizam a fagocitose dos microorganismos, incrementando o consumo de oxigênio, gerando radicais livres, hidrolases e proteases, assim como ativação da via alternativa do sistema complemento. Tal fato leva a produção de fator de necrose tumoral alfa, interleucina-01, interleucina-06 e interleucina-08. Tais citocinas, associadas à produção de fator de agregação plaquetária, também sintetizados pelos macrófagos, geram a produção de ácido araquidônico, e conseqüentemente, leucotrienos, tromboxano A2 e prostaglandinas (PGE2 e PGI2). Grande parte desses metabólitos se ligam aos receptores de superfície das células endoteliais, fibroblastos, plaquetas, monócitos e células polimorfonucleares. As células endoteliais, em resposta aos mediadores primários e secundários da inflamação atraem os leucócitos polimorfonucleares para o sítio infeccioso, que ultrapassam o endotélio vascular por diapedese. Além disso, eles ativam as células T com conseqüente produção de interferon gama, interleucina-02 e interleucina-04. Todos esses eventos, além de possuírem ação direta aos microorganismos e contribuir para instalação da resposta imune específica, reativa as células fagocitárias, formando um ciclo, que se não cessado, culmina na ocorrência da síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (PEREIRA JUNIOR et al 1998; ANDERSEN 2003, SMITH, 2005; FACTEAU et al 2009; ILAS 2015).

As manifestações clínicas decorrentes do processo de sepse ocorrem tanto pela ação direta dos microorganismos e suas toxinas nos diversos órgãos alvos, quanto pela resposta inflamatória exuberante. Aquelas decorrentes do processo infeccioso podem variar de acordo com a predileção do agente à determinado sistema orgânico, enquanto que as modulados pela ativação e manutenção da ação do sistema imunológico tendem a ser mais inespecíficas (PEREIRA JUNIOR et al 1998). Desta forma, todas estão listadas à seguir.

Febre: A hipertermia resulta principalmente do aumento dos níveis de interleucina-01, mas também pela interleucina-06 e pelo fator de necrose tumoral alfa, todos possuindo ação direta no hipotálamo (SMITH, 2005).

Alterações cardiovasculares: Taquicardia, diminuição do débito cardíaco, hipotensão, depressão miocárdica e hipoperfusão. Estas são consideradas as manifestações mais graves da sepse e conseqüentemente auxiliam na definição do prognóstico e da presença de sepse grave com alterações em múltiplos órgãos. Uma das conseqüências diretas do quadro séptico é a hipovolemia, decorrentes da febre, taquipneia, diminuição da ingestão de líquidos, hipomotilidade ou atonia dos pré-estômagos, assim como primariamente pela dilatação arterial e venosa e sequestro de fluido ao espaço extravascular. Como conseqüência, observa-se aumento da frequência cardíaca e hipotensão. O aumento dos níveis séricos de fator de necrose tumoral alfa, associado à diminuição do fluxo sanguíneo coronariano e alterações nas fibras do miocárdio acarretam na depressão miocárdica, na qual observa-se redução da força de contratilidade cardíaca, assim como queda da porcentagem do volume diastólico final que é ejetado em um batimento cardíaco (fração de ejeção). Tal disfunção levará à diminuição do débito cardíaco, auxiliado pelo incremento da demanda metabólica que a sepse ocasiona. Tais condições podem ser observadas de 30 minutos à quatro horas após a exposição à toxinas bacterianas em bovinos. Conseqüentemente a estes eventos a perfusão tecidual de oxigênio torna-se reduzida, e assim, o tempo de preenchimento capilar se eleva assim como os níveis séricos de lactato, em resposta ao aumento do metabolismo anaeróbico (PEREIRA JUNIOR et al 1998; ANDERSEN 2003; Smith 2005; DELLINGER, 2012; ILAS 2015; SINGER et al, 2016).

Desidratação: Decorrente da diminuição da resistência vascular assim como do volume de plasma, já que há aumento da permeabilidade vascular com extravasamento de fluido para o espaço intersticial. Desta forma, o volume de sangue circulante torna-se diminuído. Tal manifestação é bastante marcante em bovinos, ovinos e caprinos (SMITH 2005; PUGH, 2004).

Diarréia, Hipomotilidade, Atonia dos Reservatórios Gástricos e Diminuição do Apetite: O aparecimento da diarréia está relacionado com o aumento dos níveis de prostaglandina e óxido nítrico, sendo que o primeiro é responsável pelo acúmulo de líquido na luz do intestino delgado, enquanto que o segundo exerce atividade nos músculos intestinais, levando à contrações excessivas e conseqüentemente um trânsito intestinal mais rápido. Além disso, a prostaglandina também contribue diretamente para a redução na atividade de rúmen e retículo, combinada à estimulação dos receptores alfa-2 adrenérgicos em resposta tanto aos elevados níveis de catecolaminas circulantes, quanto ao aumento da atividade simpática contribuem para o aparecimento da estase de rúmen e retículo. Como conseqüência temos um tempo de esvaziamento abomasal prolongado, com possível aparecimento de úlcera. Lesões na mucosa intestinal decorrentes da isquemia sistêmica instalada também pode ocorrer, fato que gera maior migração de microorganismos e toxinas à circulação, auxiliando na manutenção do processo inflamatório na sepse. Em detrimento a esse processo, também evidencia-se queda no consumo alimentar (PREREIRA JUNIOR et al 1998; SMITH 2005; ILAS 2015).

Disfunção Respiratória: Taquipnéia, Dispnéia e Hipoxemia: Bovinos apresentam alta sensibilidade aos efeitos das toxinas nos pulmões, mais do que outras espécies, isso porque apresentam maior quantidade de musculatura lisa nesses órgãos, capazes de produzir altas concentrações de prostanoídes e acarretar em resposta exacerbada, com aumento de permeabilidade vascular, lesão endotelial e aumento do infiltrado inflamatório. Como conseqüência, há redução da complacência pulmonar, colapso alveolar, vasoconstrição, broncoconstrição e hipertensão pulmonar, mediados principalmente pelo acúmulo de tromboxano A2. Como resultado, ocorre desequilíbrio entre a ventilação e a perfusão pulmonar,

acompanhados de taquipneia e hipoxemia. O aumento da liberação de prostaciclina acarreta em edema pulmonar. A oferta de oxigênio aos tecidos torna-se diminuída assim como o aproveitamento desta pelas células, exacerbando o quadro descrito acima. (PEREIRA JUNIOR et al 1998; ANDERSEN 2003; SMITH 2005; FECTEAU et al. 2009; ILAS 2015).

Fraqueza e letargia: Surgem como consequência da desidratação e do desbalanço eletrolítico, e torna-se progressiva à medida que o comprometimento sistêmico torna-se maior. (PUGH, 2004; ILAS; 2015).

Leucopenia, Leucocitose e Trombocitopenia: A diminuição do número de leucócitos ocorre principalmente pelo acúmulo, marginalização, aderência e ativação na superfície endotelial, em resposta direta à presença das toxinas, mais acentuadamente nos alvéolos pulmonares. A neutropenia consiste na alteração com maior relevância e gravidade, ocorrendo primariamente pelo sequestro pulmonar e outros órgãos alvos do processo infeccioso. Também pode ser observada linfopenia, ocasionada pelo aumento da concentração de corticóides endógenos. A leucocitose encontra-se presente tanto antecipadamente como posteriormente à leucopenia e é decorrente da maior resposta medular frente ao quadro clínico instalado, lançando, desta maior, maior número de células maduras na circulação. A trombocitopenia pode ser evidenciada principalmente no choque séptico, onde há um intenso sequestro de plaquetas pelos capilares do pulmão, fígado e baço. Além disso, há coagulação intravascular disseminada pelo estímulo inflamatório da coagulação, resultando em deposição de fibrina nos vasos sanguíneos. Porém, as manifestações clínicas decorrentes da coagulação intravascular disseminada, como a trombose por deposição de fibrina, não são comumente observadas em ruminantes. (ANDERSEN, 2003; SMITH, 2005; FECTEAU, 2009).

Alterações na Função Hepática: Os danos hepáticos tornam-se evidenciados principalmente em casos de sepse grave, choque séptico e disfunção de múltiplos órgãos. Estes aparecem em função da queda do fluxo sanguíneo no órgão, congestão venosa e lesão inflamatória nos hepatócitos. Clinicamente observa-se aumento das bilirrubinas séricas, principalmente a direta. Esta elevação acontece

pela perda da excreção de bilirrubina, e, desta forma, pode estar relacionada ao acréscimo da enzima gamaglutamiltransferase (ANDERSEN, 2003; ILAS, 2015; SINGER, 2016)

Comprometimento Renal: A diminuição da perfusão tecidual, acompanhada de hipovolemia e hipotensão resultam em lesão pré-renal. Isso, associado aos danos inflamatórios locais induzidos pela instalação da resposta inflamatória sistêmica geram lesões diretas caracterizadas por necrose tubular aguda e por apoptose celular, refletindo em queda na filtração glomerular consequente aumento de ureia e creatinina plasmáticas (ANDERSEN, 2003; ILAS, 2015; SINGER, 2016).

Distúrbios Metabólicos: Hiperglicemia, Hipozinemia e Hipocalcemia

A hiperglicemia corresponde a parte do processo fisiológico de resposta inflamatória. Concomitante, há aumento da produção hepática de glicose e do catabolismo protéico e lipídico devido ao aumento da secreção de insulina e da resistência periférica a ela, assim como pelo aumento das catecolaminas e glicocorticóides endógenos circulantes.

A diminuição plasmática dos níveis de zinco decorre do processo inflamatório em resposta às endotoxinas. Há estocagem de zinco pelos hepatócitos, capturando-os do plasma com a finalidade de aumentar a produção de superóxidos, que irá atuar no combate aos microorganismos pela defesa não específica.

A hipocalcemia surge da absorção intestinal das toxinas, associado ao aumento do metabolismo lipídico, já que nesse processo o cálcio é mobilizado pelos hepatócitos (PEREIRA JUNIOR et al 1998; ANDERSEN 2003; SMITH 2005; FECTEAU et al. 2009; ILAS 2015).

Equilíbrio Ácido-Básico: Acidose respiratória, metabólica, mista e alcalose metabólica

O equilíbrio ácido-básico pode estar alterado de diferentes maneiras na sepse. A acidose respiratória é decorrente da vasoconstrição instalada, enquanto que a acidose metabólica resulta da hipotensão, hipoperfusão e acúmulo de lactato sérico. No entanto, pode ser verificada, principalmente em bovinos, em grande porcentagem dos casos, alcalose metabólica em consequência do aprisionamento dos íons cloretos, causado pela estase gastrointestinal superior (ANDERSEN, 2003; SMITH, 2005; FACTEAU, 2009).

2.3 DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO

O diagnóstico precoce é de fundamental importância para que o prognóstico seja o menos desfavorável possível. Porém é um grande desafio, tanto na medicina veterinária quanto humana.

Na anamnese e no histórico do animal deve-se identificar possíveis focos infecciosos ou pre-disposição como falhas de transferência de imunidade passiva em casos de neonatos ou alguma outra condição de imunossupressão como idade (muito jovens ou com mais idade), nutrição inadequada, condições ambientais desfavoráveis e doenças concomitantes ou recentes. Achados iniciais de exame físico são suficientes para incrementar a suspeita de sepse. Quadros com possíveis infecções locais, associados a aumento ou diminuição das frequências cardíaca ou respiratória, hipertermia ou hipotermia ou pelo menos duas alterações destas direcionam o diagnóstico. Diante disso, deve-se realizar a cultura do sangue para obter o diagnóstico definitivo. Entretanto apenas 30% das amostras resultam em positivo, pelos seguintes fatores: Antibioticoterapia prévia, curso da infecção, presença de anticorpos opsonizantes e número de bactérias. Devem ser coletadas duas amostras para que as chances de isolamento sejam aumentadas. Além disso, associada a hemocultura, deve-se realizar, quando possível, cultura de outros fluidos orgânicos, como: líquido, líquido sinovial, conteúdo peritoneal e pleural. A realização da cultura de ambos aumenta para 60% as chances de isolamento (PEREIRA JUNIOR et al 1998; ANDERSEN 2003; SMITH 2005; FACTEAU et al.

2009; ILAS 2015). Além disso, outros resultados de exames laboratoriais fecham o diagnóstico. São eles:

Leucograma: Presença de Neutrofilia ou neutropenia, como também presença de mais de 01% de neutrófilos tóxicos e vacuolização dos mesmos ou ainda mais de 01% de formas imaturas, como mielócitos, metamielócitos ou neutrófilos bastonetes.

Contagem de Plaquetas: Pode estar dentro da normalidade ou apresentar-se diminuída.

Alterações de Coagulação: Podem ser visualizados anormalidades nos tempos de ativação parcial da tromboplastina, tempo de protrombina e trombina.

Dosagem de Fibrinogênio: Valores acima de 600 mg/dl ou abaixo de 200 mg/dl. (PUGH, 2004; RADOSTITS 2002; UFSM 2008; FMVZ, 2016).

Dosagem de Glicose: Valores acima de 110 mg/dl e abaixo de 50 mg/dl (PUGH, 2004; RADOSTITS 2002; UFSM 2008; FMVZ, 2016).

Proteína Sérica Total: Valores acima de 8,0 g/dl ou abaixo de 4,5 g/dl (PUGH, 2004; RADOSTITS 2002; UFSM 2008; FMVZ, 2016).

Creatinina: Valores maiores que 2 mg/dl (PUGH, 2004; RADOSTITS 2002; UFSM 2008; FMVZ, 2016).

Ureia: Valores maiores que 45 mg/dl (PUGH, 2004; RADOSTITS 2002; UFSM 2008; FMVZ, 2016).

Bilirrubina Total: Valores maiores que 0,5 mg/dl (PUGH, 2004; RADOSTITS 2002; UFSM 2008; FMVZ, 2016).

GGT: Valores maiores que 20 mg/dl (PUGH, 2004; RADOSTITS 2002; UFSM 2008; FMVZ, 2016).

Hemogasometria: Valores de ph menores que 7,35 com: Pressão de CO₂ maior do que 45 mmHG, valores de bicarbonato abaixo de 20 mmol/l, base excess menor do que -4, podendo ser observados, dependendo do quadro acidose respiratória, metabólica ou mista.

Valores de ph maiores do que 7,50, com: íons bicarbonato acima de 26 mmol/l e base excess acima de 4, com presença de alcalose metabólica.

Pressão O₂: Pode encontrar-se diminuída.

Calcio Iônico: Valores abaixo de 1,2 mmol/l, indicando estado de hipocalcemia

Anion Gap: Pode encontrar-se dentro da faixa de normalidade ou diminuído.

Íons Cloro: Valores abaixo de 95 mmol/l. Essa hipocloremia é resultado da estase ou hipomotilidade abomasal, pois a secreção de ácido clorídrico é mediada pela remoção de íons cloro da circulação, trocando estes por íons bicarbonato. Por este motivo, na grande maioria das vezes, a hipocloremia é acompanhada de alcalose metabólica, com acúmulo de íons cloro no abomaso e bicarbonato na circulação sistêmica. Também é um dos motivos que explicam o fato de ruminantes adultos apresentarem maiores índices de alcalose metabólica decorrente da sepse quando comparado a bezerros, cordeiros, cães, gatos, equinos e ser humano.

Íons Sódio: Podem ser encontrados valores abaixo de 125 mmol/l, caracterizando hiponatremia. (PUGH, 2004; RADOSTITS 2002; UFSM 2008; FMVZ, 2016).

Lactato: Valores acima dos limites máximos para a espécie em questão (2,3 mmol/l)). Apesar de existirem outras razões para o aumento do mesmo, como o desvio metabólico no ciclo de Krebs pelo congestionamento da entrada de piruvato induzido pelo catabolismo proteico, ou ainda por diminuição do seu clearance, em decorrência da diminuição do fluxo sanguíneo hepático e perda de função do órgão, a principal origem é a hipoperfusão tecidual com metabolismo anaeróbico secundário. Desta forma, o lactato consiste no principal marcador de má perfusão. (PEREIRA JUNIOR et al 1998; ANDERSEN 2003; SMITH 2005; FECTEAU et al. 2009; ILAS 2015).

O diagnóstico da sepse grave está relacionado com os achados de alterações sistêmicas encontradas, sendo que nesse sentido, os marcadores de hipotensão

com disfunção de múltiplos órgãos são os mais relevantes. Dentre eles, destacam-se: Valores de lactato acima dos limites máximos de referência; Pressão arterial diminuída; aumento drástico dos valores de creatinina; diminuição da contagem total de plaquetas e alterações de coagulação (FECTEAU et al. 2009; ILAS 2015).

O prognóstico está relacionado com os achados do exame clínico, pois, quanto maiores os achados de sepse grave, pior ele é. Desta forma, quando não há evidências de hipotensão, perda de função renal, hepática e coagulopatias, o prognóstico em relação à vida do animal é considerado reservado, enquanto que na presença destes, é ruim, com índices de mortalidade maiores de 80%. Desta forma, torna-se fundamental que o diagnóstico seja realizado o mais rápido possível, na tentativa de evitar evolução do quadro clínico (PEREIRA JUNIOR et al 1998; ANDERSEN 2003; SMITH 2005; FECTEAU et al. 2009; ILAS 2015).

2.4 TRATAMENTO

O tratamento da sepse objetiva a estabilização sistêmica do animal, sendo que, para tal finalidade, as principais medidas a serem adotadas são: Controle da infecção, equilíbrio da resposta inflamatória sistêmica e manutenção do suporte cardiorrespiratório e metabólico na fase crítica da doença.

A antibioticoterapia deve ser iniciada o mais rapidamente possível após o estabelecimento do diagnóstico, pois acarreta na diminuição dos danos causados pelos micro-organismos, além de diminuir a agressividade da resposta inflamatória. Antes, porém, deve ser coletado sangue para a realização da cultura e antibiograma. A escolha do antibiótico logicamente deve ser baseada nos resultados desses exames, mas, antes disso, instui-se a terapia com base nos dados epidemiológicos da doença, assim como na localização do foco infeccioso e no quadro sistêmico evidenciado, além da experiência prévia com o uso dos mesmos e possíveis efeitos colaterais, direcionando-se o tratamento para os possíveis patógenos envolvidos. No entanto, como é praticamente impossível a identificação do agente causador da sepse, a cobertura antibiótica deve ser de espectro total, seja com o uso de apenas

um quimioterápico ou em associação, tendo em vista que a antibioicoterapia inadequada eleva a ocorrência de mortalidade de 05 a 08 vezes. Porém o uso exagerado dos antibióticos contribue para o aparecimento de efeitos adversos dos mesmos, assim como o aumento da resistência bacteriana e aparecimento de infecções por outros agentes. Deve-se dar preferência ao uso intravenoso, de ação bactericida e na dosagem máxima para que os efeitos desejados aos microorganismos sejam evidenciados mais rapidamente. Também é importante a manutenção da concentração inibitória mínima. Além disso, o foco infeccioso deve ser controlado com lavagem, drenagem e antissepsia adequada, e, quando possível, realizada a antibioticoterapia local, como nos casos de mastites, infecções articulares, peritonites, abscessos e metrites. Com essas propriedades, os antibióticos ou associações mais utilizadas em ruminantes para tratamento de sepse são:

- Ceftiofur: Mantém concentrações plasmáticas acima das concentrações inibitórias mínimas para uma vasta gama de microorganismos, dentre eles os coliformes, responsáveis por alta porcentagem de quadros sépticos em todas as espécies de ruminantes. No entanto, não apresenta penetração em glândula mamária, e, em casos de mastite, deve-se realizar antibioticoterapia local concomitante. É de primeira escolha quando a origem do quadro septico é uterina (metrite).

-Enrofloxacin: Apresenta amplo-espectro, com ação em vasta gama de agentes infecciosos, incluindo micoplasma, e possui boa disponibilidade em vários sistemas, incluindo trato respiratório, urinário e gastro-intestinal.

-Penicilinas + aminoglicosídeos: Associação que confere amplo-espectro, sendo que a penicilina é de escolha para patógenos anaeróbicos, e, desta forma, utilizada em casos de reticulo-peritonites e clostridioses, enquanto que os aminoglicosídeos possuem boa ação para bactérias gram-negativas.

-Sulfa-trimetoprim: Utilizada para tratamentos de peritonite assim como mastites, por apresentar boa disponibilidade nesses locais e por possuir, assim como os demais, ação bactericida e amplo-espectro.

-Metronidazol: Possui eficácia importante para bactérias anaeróbicas, desta forma, é utilizado em associação a outros antibióticos em quadros septicos (ANDERSEN 2003; SMITH 2005; FECTEAU et al. 2009).

Antibióticos com ação bacteriostática também são utilizados, e dentre eles, mais comumente as tetraciclinas, os macrolídeos e o Florfenicol. ANDERSEN 2003; SMITH 2005; FECTEAU et al. 2009).

A fluidoterapia deve ser iniciada tão logo quanto seja diagnosticado o quadro séptico, pois sua função é o reestabelecimento da volemia, aumento da pré-carga cardíaca e do débito cardíaco, com consequente aumento da oferta tecidual de oxigênio, ponto chave do tratamento da sepse. Esta deve ser o mais agressiva possível, principalmente quando diagnosticado choque séptico. A solução e o modo de administração mais adequados devem ser baseados nos achados da hemogasometria e na interpretação da porcentagem de desidratação. Em pacientes com desidratação leve a moderada (05 a 08%), pode ser utilizada a via oral para a fluidoterapia de reposição e de manutenção, sendo considerado nos cálculos o volume diário de 50 ml/kg de peso para manutenção. Quando o animal encontra-se gestante ou em lactação, essa quantidade deve ser significativamente maior. Na presença de alcalemia ou com o PH dentro da normalidade, deve-se dar preferência para cristalóides que contenham quantidades significativas de anions, principalmente aquelas ricas em cloro, podendo ser utilizada solução fisiológica ou ringer simples para via intravenosa ou ainda adicionar 07 gramas de cloreto de sódio, 1,25 gramas de cloreto de potássio e 0,5 grama de cloreto de cálcio para cada litro de água e fornecer via oral. A desidratação grave requer reposição volumica urgente, e para isso, deve-se fazer uso da fluidoterapia intravenosa. A utilização de solução salina hipertônica torna-se uma opção interessante tendo em vista que promove rápida expansão do volume plasmático por promover uma diferença osmótica significativa entre o conteúdo ruminal e plasma. Para isso, é necessário o fornecimento de 4 a 5 ml/kg de solução hipersaturada em um período de 04 minutos. Após isso, deve-se fornecer 40 a 80 ml/kg de peso de água ou solução hipotônica. Dessa forma, ocorrerá migração hídrica do rúmen (principal local de armazenamento de água no ruminante), para o plasma, já que este irá encontrar-se com maior osmolaridade do que o primeiro. Na presença de acidose metabólica, que é evidenciada em casos de sepse grave ou choque séptico, as soluções alcalinizantes são prioridades. Desta forma, o uso de ringer com lactato é recomendado. A taxa de infusão deve ser de 40 ml/kg hora, estabelecendo-se a meta de 0,8 a 1,2 l/kg nas primeiras 12 a 24 horas. A reposição de bicarbonato deve

ser realizada quando o déficit de base exceder 10 mmol/L. Também é recomendado juntamente com a fluidoterapia o fornecimento de 500 de gliconato de cálcio nas primeiras 06 horas de fluidoterapia. Na presença de hipoglicemia, lipidose hepática ou cetose, é interessante o incremento de glicose na fluidoterapia, podendo ser adicionado 2,5% na solução de ringer simples, criando uma solução levemente hipersaturada. Quando a fluidoterapia não torna-se efetiva na função de reestabelecimento da volemia, especialmente quando os parâmetros hemogasométricos e o lactato permanecem aumentados, com perfusão de oxigênio baixa, torna-se fundamental o uso de vasopressores para tal função. Dentre eles, a noradrenalina e a adrenalina são as primeiras opções por possuírem menores efeitos colaterais como arritmias cardíacas. O uso deve se manter até a estabilização hemodinâmica e a diminuição dos níveis de lactato serem evidenciados (PEREIRA JUNIOR et al 1998; ANDERSEN 2003; SMITH 2005; FECTEAU et al. 2009; ILAS 2015; SINGER et al 2016; HARRISON, 2016).

O controle da inflamação também é de suma importância no paciente séptico. Desta forma, a utilização de anti-inflamatórios se faz necessária o quanto antes seja diagnosticado o processo séptico. A terapia pode ser realizada tanto com glicorticoides quanto com anti-inflamatórios não esteroidais. No entanto, a eficácia dos glicorticoides encontra-se restrita a fases iniciais de endotoxemia, sendo importante seu uso quando o diagnóstico torna-se precoce. Além disso, doses de dexametasona de 0,02 mg/kg não causam imunossupressão em ruminantes além de prevenir a leucopenia associada a sepse grave, diminuir a temperatura retal, aumentar a motilidade gastrointestinal e diminuir a frequência cardíaca, por diminuir a produção dos mediadores inflamatórios. No entanto, no decorrer do curso da doença, os anti-inflamatórios não esteroidais, capazes de inibir a síntese das ciclooxigenases, bloqueando a produção de prostaglandinas e conseqüentemente tromboxanos, tornam-se mais efetivos do que os glicorticoides, melhorando o quadro clínico de maneira mais satisfatória. Dentre as opções, o flunixin meglumine na dosagem 2,2 mg/kg é o mais efetivo deles. Porém outros fármacos como a fenilbutazona (4,4 mg/kg) e o meloxicam (0,5 mg/kg) são bastante efetivos na diminuição da resposta inflamatória (RADOSTITS 2002; ANDERSEN 2003; PUGH, 2004; SMITH, 2005; FECTEAU et al. 2009).

Outras opções terapêuticas, que vão depender de cada caso especificamente incluem: transfusões sanguíneas, quando a hemoglobina e/ou o hematócrito encontram-se abaixo da normalidade, visando um incremento na oferta tecidual de oxigênio; soluções colóides em substituição ou concomitante a fluidoterapia, objetivando expansão do volume plasmático, com conseqüente aumento da volemia; protetores gástricos (ranitidina ou omeprazol) tanto pelo uso dos anti-inflamatórios quanto para prevenção de úlceras de estresse; uso de nutrição parenteral; oxigenoterapia (05 a 10 litros por hora) (RADOSTITS 2002; ANDERSEN 2003; PUGH, 2004; SMITH, 2005; FECTEAU et al. 2009; ILAS, 2015; DELLINGER , 2016; HARRISON et al, 2016).

Ainda existem outras terapias que, estudadas em uso humano, não obtiveram resultados satisfatórios até o momento, e desta forma, não são recomendadas até o presente momento. São elas: administração de selênio, visando defesa antioxidante; uso de proteína C recombinante; imunoglobulinas e eritropoítina e dietas com glutamina e ácido-graxo ômega-03 (ILAS, 2015; DELLINGER, 2016).

3.0 MATERIAIS E MÉTODOS

Foram analisados os prontuários dos animais atendidos no hospital de ruminantes da Universidade de São Paulo no período de Março de 2015 até setembro de 2016, período que compreende o início do programa de residência, até o mês onde foram iniciadas as análises deste projeto. Foram incluídos neste estudo os animais com comprovação de sepse, tanto pelo exame físico quanto pelos exames complementares, e desta forma, analisou-se os seguintes parâmetros: temperatura retal, frequência cardíaca, frequência respiratória, PH (venoso ou arterial), pressão CO₂, concentração de bicarbonato, excesso de base, concentrações de potássio, cloro, cálcio e sódio, perfis de leucograma e hemograma, fibrinogênio plasmático, perfil renal e hepático. Além disso, todos aqueles que vieram a óbito, apresentaram evidências na necropsia de choque séptico.

4.0 OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo, com base nas análises dos dados, foram: estimar o número de animais onde o tratamento foi eficaz e o número de óbitos; estabelecer, com bases nos resultados dos exames, possíveis prognósticos além de novas abordagens diagnósticas e terapêuticas, visando a melhoria dos mesmos, assim como o incremento nas taxas de sobrevivência, não esquecendo também de que muitas das situações envolvem animais onde o objetivo principal é a produção, e, desta forma, a relação custo-benefício faz parte da rotina de atendimentos.

5.0. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No hospital de ruminantes da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo foram atendidos, no período que compreende 19 meses, 32 casos diagnosticados com sepse, em um total de 312 atendimentos (excetuando-se atendimentos externos), ou seja, um total de aproximadamente 10,26%. Dentre esses animais, 21 eram da espécie ovina, 08 da espécie caprina e 03 bovinos. Em contrapartida, desse total, 18 animais vieram á óbito enquanto que 14 sobreviveram, indicando taxas respectivas de 56% e 44%. Dados de outros trabalhos apontam índices de mortalidade variados, desde 27% (CEBRA et al,1996), até 43% (OHTSUKA 1997). No entanto, os trabalhos avaliaram bovinos com endotoxemia, e, neste caso, a grande relevância é de ovinos com quadro séptico, motivo pelo qual pode representar porcentagem de óbitos maiores do que encontradas em outros estudos. As doenças prévias que resultaram em quadro séptico foram: mastite (08), correspondendo 25% do total, trauma por mordeduras, com mesma representatividade, pneumonia (07), totalizando 22%, peritonite (04), correspondendo a 12,5%, metrite (03), com 09%, um caso de enterotoxemia e um de cistite (03% cada um). Dentre os casos de mastite, a mortalidade apresentada foi de 38%, enquanto que nos traumas por mordedura 100% dos animais evoluíram para o óbito, 43% na pneumonia, 50% na peritonite, 33% na metrite, além da mortalidade do animal que apresentou quadro de enterotoxemia. Para a determinação da etiologia, apenas 09 resultados de cultura e antibiograma foram concluídos, sendo estes dos 09 casos de mastite e da cultura de urina. Não foram feitas culturas de sangue de nenhum animal, sendo estas apenas de foco infeccioso local. Dentre os agentes etiológicos envolvidos, tem-se: em 04 casos foram isolados *Escherichia coli* (03 de mastites e 01 de cistite), representando 40% das amostras com crescimento bacteriano, e 02 amostras o agente *Staphylococcus sp.*, 20% do total, 02 para *clostridium spp.*, 01 para *streptococcus sp.*, e 01 para *enterobacter cloacae*, 10% para cada um. Esses dados vão de encontro com os obtidos por facteau et al 2009, assim como Andersen 2003, Sweeney et al, 1988, e ILAS 2015, onde descrevem que a *E. coli* é a bactéria com maior representatividade nos quadros septicos, enquanto que, dentre as bactérias gram positivas, destaque para *Staphylococcus spp.* A pequena quantidade de resultados de cultura e antibiograma

se deve a vários motivos dentre eles: momento e horário que o animal chegou ao hospital, quadro clínico inicial apresentado, abordagem antibiótica prévia. No entanto, a cultura sanguínea é bastante importante para resolução do agente e acredito que deve ser incorporada á rotina hospitalar, concomitante a cultura das secreções e lesões locais, mesmo incrementando os custos iniciais de procedimento, pois, quando elucidativas, favorecem o prognóstico e diminuem gastos com antibioticoterapia. As manifestações clínicas avaliadas foram as seguintes:

- Temperatura retal: apresentou variações de 35,8 até 41,4. Quando é analisado apenas o grupo que sobreviveu, temos intervalos menores do que os animais que vieram á óbito. No primeiro grupo, dos 14 animais, 08 apresentaram temperatura dentro da faixa de normalidade, enquanto que 06 animais apresentaram hipertermia, com valores mínimos de 39,6 e máximo de 40,1. A temperatura média para o grupo foi de 38,8. Já em relação ao segundo grupo, dos 18 pacientes, 16 apresentaram temperatura fora da faixa da normalidade, sendo que 10 apresentaram hipotermia e 06 hipertermia. Desses que mostraram diminuição de temperatura, 60% deles responderam com hipertermia que antecedeu a hipotermia. A mínima foi de 35,8 graus Celsius e máxima de 41,4 graus. A temperatura torna-se um fator de suma importância tanto para determinação do diagnóstico quanto do prognóstico, tendo em vista que o aumento das concentrações de mediadores inflamatórios (interleucina 01, 06 e fator de necrose tumoral alfa) determinam uma resposta de hipertermia, enquanto que uma evolução para choque séptico determina um pior prognóstico com temperaturas abaixo da faixa de normalidade encontradas. Isso foi evidenciado no presente estudo, tendo em vista que o grupo dos não sobreviventes apresentou variações de temperatura maiores, quando comparados com os sobreviventes.

-Frequência Cardíaca: Mostrou-se elevada em 84% dos pacientes avaliados, ou seja, em 27 deles. No entanto, no grupo não sobrevivente, as taxas de aumento mostraram-se maiores do que os sobreviventes. Os ovinos apresentaram variações de 104 até 164 batimentos por minuto. Naqueles onde o tratamento mostrou-se eficaz, a variação foi de máximas frequências foi de 104 até 144, enquanto que no

outro, de 128 a 164. Porém, o importante de ser ressaltado que, no grupo sobrevivente, o parâmetro atingiu a normalidade após 01 a 02 dias de início de tratamento, enquanto que naqueles não sobreviventes, a frequência manteve-se aumentada até o óbito em 12 dos 18 animais. Desta forma, uma possível conclusão para tal fato é que o tratamento não mostrou-se eficaz naqueles animais que vieram à óbito, seja no âmbito de resistência bacteriana aos antibióticos escolhidos, na contenção da resposta inflamatória pelos anti-inflamatórios administrados, e, principalmente, no reestabelecimento da volemia, com consequente retirada do quadro de hipotensão e hipoperfusão tecidual. Em humanos, os pacientes onde a fluidoterapia inicial agressiva não apresenta resposta satisfatória, torna-se fundamental o uso de vasopressores para incrementar a volemia e perfusão tecidual. No entanto, são usados parâmetros mais precisos para tal avaliação, como lactato, em comparação inicial e após 06 horas de infusão, pressão arterial média, pressão venosa central e saturação de oxigênio venoso central. No entanto, em animais de produção a mensuração do lactato torna-se possível, assim como o acompanhamento pelo exame físico e pela hemogasometria. O lactato não foi mensurado em nenhum dos 32 animais em quadro séptico do presente estudo.

-Desidratação: Apresentou respostas bastantes distintas nas avaliações, sendo desde aqueles sem evidências de desidratação até desidratação moderada (8%). Essas diferentes respostas foram observadas nos dois grupos, tanto aqueles com comprometimento sistêmico importante, assim como aqueles com menor grau de gravidade. No entanto, 72% dos animais apresentou algum grau da manifestação, o que reforça os dados de literatura de que é uma manifestação clínica impactante em ruminantes. Além disso, independente do grau apresentando, a fluidoterapia consiste em um das principais abordagens terapêuticas, e deve ser realizada de maneira agressiva de qualquer maneira, tendo em vista que a hipovolemia, hipotensão e hipoperfusão acontecem por diversos fatores mencionados anteriormente.

Alterações Gastrointestinais: Essas alterações são marcadamente visualizadas em ruminantes. Tal afirmação foi evidenciada no presente estudo, onde 88% dos animais apresentaram diminuição da intensidade e frequência de movimentos ruminais, com 66% evidenciando atonia do órgão. No entanto, não foi estabelecer relação entre gravidade do quadro e grau da manifestação, pelo fato da presença da

toxina na circulação acarretar nas alterações nesse sistema, que gera consequências ao organismo como um todo.

-Alterações respiratórias: Em 100% dos quadros sépticos avaliados nesse estudo ocorreu taquipneia, com frequência respiratória variando de 36 movimentos por minuto até 84. Nos animais sobreviventes, a variação foi de 36 até 56, enquanto que nos não sobreviventes essa variação ocorreu no intervalo entre 44 até 84. No entanto, comparando a porcentagem de animais dispnéicos, com movimentos respiratórios curtos associados á taquipneia, no segundo grupo, 67% apresentaram dificuldade respiratória, enquanto que no primeiro, 29%. Além disso, 06 pacientes (19% do total e 33% do grupo) apresentaram edema pulmonar, todos eles não sobreviventes. Como relatado na literatura, as alterações respiratórias são marcadamente visíveis em ruminantes, mesmo em diferentes níveis da doença. No entanto, nestes animais, a presença de dispneia e do edema pulmonar estiveram associados a quadros mais impactantes da doença com presença de sepse grave, podendo ser um indicador de prognóstico ou da necessidade de abordagem terapêutica mais agressiva como utilização de medicamentos vasoativos.

-Alterações de hemograma e leucograma: Notadamente, a maior resposta de leucograma no estudo foi marcada pela presença de leucocitose (68%), enquanto que 44% apresentaram leucopenia, sendo desses 14 animais, 04 apresentaram leucopenia após leucocitose e 10 diretamente como única resposta. O total de leucócitos variou de 600 a 32.453. A variação do número de neutrófilos foi a mais significativa, que se deu no intervalo entre 128 até 29.600. A linfopenia esteve presente em 38% dos casos. Dentre os animais que apresentaram leucocitose por neutrofilia, aqueles que tiveram esta como única resposta, 11 (61%) pertencem ao grupo dos sobreviventes e 07 (39%) dos não sobreviventes, enquanto que dos 14 animais que obtiveram leucopenia em algum momento, 11 (79%) vieram à óbito. Dos 04 possuíram as duas respostas, em todos eles a neutrofilia antecipou a neutropenia, e 03 (75%) morreram. Dos 12 casos que apresentaram linfopenia, 08 (66%) sobreviveram e 04(34%) não. Desta forma, pôde-se concluir que a resposta de neutrófilos possuiu a maior relevância dentre dos leucócitos, onde um quadro de neutropenia resultou em um prognóstico e desfecho pior do que aqueles com neutrofilia, já que o primeiro é marcado por uma acentuada resposta inflamatória com sequestro presente, agravando o quadro clínico. Não foram observadas

presença de neutrófilos batonetes ou outras formas imaturas destas células em nenhum dos 32 casos analisados. A contagem de plaquetas não foi um exame de rotina solicitado, e, portanto não entrou nesta avaliação. No entanto pode ser importante para diagnóstico, prognóstico e conduta terapêutica, e pode fazer parte da rotina de exames frente a um quadro séptico. Em relação á hemoglobina, 08 (25%) animais apresentaram valores abaixo da referência, sendo 05 (63%) pertencentes aos sobreviventes e 37% ao outro grupo. No entanto, apesar de não ter se revelado um importante marcador prognóstico, quando presente, a adoção de condutas terapêuticas como transfusão sanguínea pode melhorar ainda mais esses índices.

-Alteração Renal: o aumento dos níveis séricos de ureia e creatinina foi observado em 04 animais (12,5%), sendo que todos eles vieram á óbito. Os valores de creatinina variaram de 0,7 até 5,8, sendo que no grupo dos sobreviventes essa variação foi de 0,7 a 1,6 e nos não sobreviventes, foi de 1,2 a 5,8. Já a ureia, a variação foi de 14,3 a 37 no primeiro grupo, enquanto que no segundo de 16,4 até 96,7. Esses valores nos permitem avaliar que a presença de azotemia complica o quadro séptico de maneira bastante impactante enquanto sua ausência não significa necessariamente bom prognóstico. Esses índices de mortalidades obtidos na presença de alteração renal pode também indicar a necessidade de condutas terapêuticas mais agressivas como a utilização de vasoativo concomitante a fluidoterapia para uma resposta de perfusão renal melhor, enquanto que a escolha do antibiótico e a avaliação da utilização do anti-inflamatório devem ser cuidadosamente analisadas.

-Perfil Hepático: Dos 32 diagnósticos de sepse incluídos neste estudo, 07 (22%) apresentaram alteração nos padrões de AST, GGT e ou bilirrubinas, sendo que 04 (57%) deles apresentaram elevação apenas de aspartato aminotransferase, enquanto que os outros 03 (43%) mostraram elevação de gama glutamil tranferase associado ao aumento sérico de bilirrubinas total e direta. Esses dados de certa maneira vão de encontro com apresentados por outros autores, onde é mostrado que alterações hepáticas não ocorrem frequentemente na sepse. No entanto, divergem quanto ao perfil encontrado, já que a maioria apresentou lesão refletida em hepatócitos, com elevação de AST sérica, diferente de outras citações que abordam primariamente comprometimento de excreção e bilirrubina, com elevação de

níveis séricos desta associado a GGT. Porém, destes, 03 vieram à óbito, sendo que 02 deles faziam parte do grupo com elevação de AST, justificando que a elevação desta ocorre mais tardiamente na Sepse por lesão isquêmica no órgão. Porém, com os dados de perfis hepáticos encontrados nesse estudo, não permite uma mensuração de prognóstico frente as evidências de lesão hepática, pelas divergências de resultados além do baixo número analisado.

-Hemogasometria: dentre os 32 animais analisados, 27 deles apresentaram alterações de ph sanguíneo, representando 84%. Esta variação ocorreu na faixa entre 7,16 até 7,62, sendo que a acidemia apareceu em 12 animais, onde 10 (83%) vieram à óbito. 19 animais apresentaram alcalose, sendo que 04 deles, após alcalose inicial, evoluíram para quadro de acidose. Dos 15 animais que apresentaram apenas alcalemia, 08 (53%) não sobreviveram. Em comparação entre os grupos, os dos sobreviventes foi marcado, em sua maioria, por alcalose metabólica, decorrente provavelmente da estase gastrointestinal instalada. A resposta compensatória ocorreu em parte dos animais com aumento da pressão de gás carbônico. Dentre os animais com acidemia, o anion gap apresentou-se elevado em 58%, provavelmente pelo acúmulo de lactato circulante decorrente da hipoperfusão tecidual. Tal fato revelou ser um marcador importante de sepsis grave com prognóstico pobre, onde a taxa de mortalidade foi bastante alta. A mensuração do lactato torna-se importante como auxiliar no diagnóstico e prognóstico concomitante com esses achados. O base excess encontrou-se entre -14 e 09, sendo que, em todos os casos com acidemia presente neste estudo, estava abaixo de -4. O bicarbonato variou de 12 até 29. Além disso, 21 animais apresentaram hipocalcemia (66%) e 14 (44%) hipocloremia. A hemogasometria revelou-se com um fundamental exame complementar a ser solicitado perante suspeita de quadro séptico, já que auxilia tanto na abordagem terapêutica a ser instituída, assim como no diagnóstico e prognóstico da enfermidade.

-Tratamento: o tratamento instituído baseou-se na tríade antibiótico, anti-inflamatório e fluidoterapia. Nos casos onde mastite foi a infecção primária diagnosticada, os antibióticos sistêmicos mais utilizados foram: enrofloxacin, na dosagem de 7,5 mg/kg durante 10 dias, protocolo utilizado 04 vezes, penicilina (50000 U.I./kg) associada à gentamicina 6 mg/kg) durante 10 dias (03 casos) e ceftiofur (2,2mg/kg) em conjunto com gentamicina (6 mg/kg) por sete dias (01 caso). Em relação à

antibioticoterapia local, foram utilizados sulfa+ trimetoprin ou gentamicina em todos os casos. Os traumas por mordedura foram tratados em sua totalidade com penicilina (50.000 U.I) em associação á gentamicina (6 mg/kg) por 10 dias, onde em 03 vezes foi associado o metronidazol no protocolo (70 mg/kg) por 03 dias. Não foram realizadas culturas desses animais. Frente aos quadros broncopneumônicos, a enrofloxacina, máxima dosagem foi a escolha para 03 casos enquanto que em outros 02 o ceftiofur, em 01 deles utilizou-se tetraciclina (20 mg/kg) por 07 dias, e a penicilina concomitante à gentamicina no caso restante. Nos casos de peritonite, o tratamento de eleição foi ceftiofur com gentamicina ou penicilina junto com gentamicina. Por fim, o caso de cistite foi tratado com enrofloxacina. Dentre os resultados das culturas e antibiograma, em 03 situações o microorganismo em questão apresentou resistência ao antibiótico de escolha, sendo que o animal envolvido veio a óbito em todas elas. O anti-inflamatório de eleição foi o flunixin-meglumine em todos os casos, na dosagem de 2,2 mg/kg, dividido em duas aplicações ao dia, durante de 03 a 05 dias. A escolha da fluidoterapia foi baseada nos achados de hemogasometria, com ringer mais lactato em situações com prevalência de acidemia, ringer simples ou cloreto de sódio 0,9% em casos com presente alcalose metabólica. Na ausência desses quadros, deu-se preferência por soluções não alcalinizantes. A reposição de cálcio foi realizada em 11 animais, além de reposição de bicarbonato em 07 deles. O uso de ranitidina como protetor gástrico foi observada 12 animais, além do uso de dipirona em 13 deles. Já a transfusão sanguínea foi feita em 03 pacientes, assim como a transfusão de plasma em 02 deles. A oxigenoterapia foi necessária em 08 situações. Outras opções terapêuticas utilizadas foram: uso de dexametasona (0,2 mg/kg) em 07 animais, cloridrato de bromexina (0,5 mg/kg) em 04 animais além da limpeza local com iodo, água oxigenada e clorexidine degermante nos casos cabíveis. Nos casos com tratamentos bem sucedidos, observou-se resposta benéfica significativa no período de um a três dias após o início do tratamento, enquanto em 61% dos outros na avaliação clínica consta melhora inicial, com diminuição de hipertermia, de taquipneia e taquicardia, porém transitórias, com progressão do quadro sistêmico e óbito subsequente. Nos não sobreviventes não notou-se também resposta significativas nos leucogramas e hemogasometria.

06. CONCLUSÕES

A sepse apresenta-se como um grande desafio terapêutico e prognóstico, ainda mais quando leva-se em consideração animais onde a relação custo-benefício do tratamento nunca pode ser esquecida, como nos ruminantes. No entanto, o presente trabalho mostrou que a conduta terapêutica utilizada foi eficaz em grande parte dos animais com baixo comprometimento sistêmico, sem presença de sepse grave e quando diagnosticado precocemente. Porém, as taxas de cura naqueles com quadro grave, presença de disfunção de múltiplos órgãos e marcantes falhas sistêmicas foram extremamente baixas. Desta forma, este trabalho permite concluir que:

- O exame físico detalhado é fundamental para o diagnóstico precoce da sepse.
- O leucograma deve estar sempre presente para a conclusão do diagnóstico e estimar o prognóstico.
- A hemogasometria é fundamental para estabelecimento do diagnóstico, prognóstico e tratamento.
- A hemocultura deve ser realizada sempre que haja suspeita de quadro séptico, para incremento do diagnóstico.
- Mensuração dos níveis de lactato sérico são de extrema relevância para diagnóstico de sepse grave e prognóstico da mesma.
- Uso de vasopressores deve ser incorporado quando a fluidoterapia agressiva inicial for incapaz de estabilizar hemodinamicamente o animal.

Além disso, mais estudos tornam-se necessários para melhores abordagens do paciente séptico, tendo em vista a alta mortalidade e o impacto financeiro que a sepse causa.

07. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, J.L. et.al. Administration of bacterial lipopolysaccharide elicits circulating tumor necrosis, fator-alpha in neonatal calves, J. Clin. Microbiol., 28, 998-1001, 1990.

ANDERSEN, PH. Bovine Endotoxicosis – Some Aspects of Relevance to Production Diseases. A Review. Acta vet. Scand, suppl. 98, 141-155, 2003

CEBRA, CK et al. Naturally Occuring Acute Coliform Mastitis in Holstein Cattle. Journal of Veterinary Internal Medicine, Vol 10, no 04 (July-August), pp 252-257 1996.

DELLINGER, R. P. et. al. Campanha de Sobrevivência à sepse: Diretrizes internacionais para tratamento de sepse grave e choque séptico. Critical Care Medicine e Intensive Care Medicine, 2012.

FACTEAU, G. et al. Septicemia and Meningitis in the Newborn Calf. Vet. Clin. Food Anim., 25, 195-208, 2009

HARRISON, JM et. al. Expression of von Willebrand factor, pulmonary intravascular macrophages, and Toll-like receptors in lungs of septic foals. J. Vet. Sci, jun, 2016

Instituto Latino-Americano para Estudos da Sepse. Sepse: Um problema de saúde pública. Instituto Latino-Americano para Estudos da Sepse. 90p., Brasília

PEREIRA, JUNIOR GA et al. Fisiopatologia da sepse e suas implicações terapêuticas. Medicina, Ribeirão Preto, 31: 349-362, jul:/set.1998.

LINDE, Z. WT. et. al. Severe sepsis epidemiology: Sampling, selection, and society. Crit Care, 08, 222-226, 2004.

OHTSUKA, H. et al. Evaluation of Blood Acid – Base Balance after Experimental Administration of Endotoxin in Adult Cow. J. Vet. Med. Sci., 59, 06, 483-485, January, 1997.

OHTSUKA, H. et. al. Metabolic Alkalosis in Coliform Mastitis. J. Vet. Med. Sci., 59, 06, 471-472, 1997.

PUGH; D. G. Clínica de ovinos e caprinos. 1. Ed. São Paulo: Roca, 2004.

RADOSTITS; O:M; et. al. Clínica Veterinária: um tratado de doenças de bovinos, ovinos, suínos, caprinos e equinos. 9a edição, Guanabara Koogan, São Paulo, 2002.

SINGER, M. et. al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock. American Medical Association. 315, 08, February, 2016.

SMITH, G. Supportive Therapy of the Toxic Cow, Vet. Clin. Food Anim., 21, 595-614, August, 2005.

SWEENEY, R. W. et. al. Hepatic Failure in Dairy Cattle Following Mastitis or Metritis. Journal of Veterinary Internal Medicine, 02, 80-84, 1988.

VAN MERIT, ASJPAM. Fever, Anorexia and forestomach hypomotility in ruminants. Vet Res Commun, 11, 407- 422, 1987.