

SEPSE EM FELINOS

Fernanda Chicharo Chacar¹
Priscylla Tatiana Chalfun Guimarães-Okamoto²
Alessandra Melchert²
Vanessa Kutz de Arruda¹
Daniel Diola Bento¹
Denis Carvalho Costa¹

RESUMO

Sepse, definida pela síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) secundária a um agente infeccioso, é uma afecção comum em felinos e está relacionada a altos índices de morbidade e mortalidade nesta espécie. Suas principais causas em gatos são piotórax e peritonite séptica. Devido às suas peculiaridades anatomofisiológicas, os felinos reagem de maneira singular a sepsse, apresentando bradicardia, hipotensão e hipotermia, sinais que compõem a “tríade da morte dos felinos”. Os principais mediadores inflamatórios da sepsse nesta espécie são TNF, IL-10, IL-6 e CXCL-8. O diagnóstico de sepsse ou sepsse grave é baseado principalmente nos achados clínicos. O tratamento desta síndrome na espécie felina deve ser baseado na técnica de “Terapia guiada por metas” (*Goal-directed-therapy*), que envolve o manejo e monitoramento intensivo da hemodinâmica em pacientes de alto risco. Embora a sepsse cause altos índices de morbimortalidade em felinos, poucos estudos a cerca de sua etiologia, fisiopatologia, alterações hemodinâmicas e metabólicas estão disponíveis. Maiores esforços da comunidade veterinária são necessários para a compreensão desta complexa síndrome em gatos, pelas suas peculiaridades e o aumento da casuística destes animais no Brasil nos últimos tempos.

Palavras-chave: SRIS, gatos, choque séptico, fisiopatologia

SEPSIS IN CATS

ABSTRACT

Sepsis, defined as the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) due to an infectious agent, is a common condition in cats and it is related to high morbidity and high mortality in this specie. Its main causes are pyothorax and septic peritonitis in felines. Due to its anatomical and physiological peculiarities, cats react uniquely to sepsis, presenting bradycardia, hypotension and hypothermia, signs that compound the "Shock triad in cats." The main inflammatory mediators of sepsis in this specie are TNF, IL-10, IL-6 and CXCL-8. The diagnosis of sepsis or severe sepsis is mainly based on clinical findings. The treatment of this syndrome in feline specie should be based on the “Goal-directed therapy”, wich involves intensive monitoring and aggressive management of hemodynamics in patients at high risk. Although sepsis causes high rates of morbidity and mortality in cats, few studies about the etiology, pathophysiology, hemodynamic and metabolic changes are available. Greater efforts are needed by the veterinary community to understand this complex syndrome in cats, due to its peculiarities and due to its increase population in Brazil in the last times.

Key-words: SIRS, cats, septic shock, pathophysiology

¹ Residente do Departamento de Clínica Veterinária, Clínica Médica de Pequenos Animais, FMVZ-Unesp-Botucatu

² Professora Assistente Doutora do Departamento de Clínica Veterinária de Pequenos Animais, FMVZ-Unesp-Botucatu - Correspondência

SEPSIS EN FELINOS

RESUMEN

La sepsis, definido como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) secundario a un agente infeccioso, es una condición común en gatos y se relaciona con una alta morbilidad y mortalidad en esta especie. Sus causas principales son piotórax y peritonitis séptica. Debido a su anatomía y peculiaridades fisiológicas, los gatos reaccionan únicamente a la sepsis, con signos de bradicardia, hipotensión e hipotermia, conocida como "tríada de la muerte de los gatos." Los principales mediadores inflamatorios de la sepsis en esta clase son el TNF, IL-10, IL-6 y 8-CXCL. El diagnóstico de la sepsis o sepsis severa se basa principalmente en los hallazgos clínicos. El tratamiento de este síndrome en especies felinas se debe basar en la técnica de "metas de la terapia guiada" (objetivo dirigido a la terapia), lo que implica un manejo intensivo y el control de la hemodinámica en los pacientes de alto riesgo. A pesar de la sepsis provocar altas tasas de mortalidad en los gatos, pocos estudios acerca de la etiología, fisiopatología, hemodinámica y los cambios metabólicos están disponibles. Se requieren mayores esfuerzos de la comunidad veterinaria para entender este complejo síndrome en los gatos, debido a sus peculiaridades y el aumento del tamaño de la muestra de estos animales en Brasil en los últimos tiempos.

Palabras clave: SRIS, gatos, shock séptico, fisiopatología

INTRODUÇÃO

A Sepse, definida pela síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) secundária a um agente infeccioso, é uma afecção comum em felinos, e está relacionada a altos índices de morbidade e mortalidade (29% a 79%) nesta espécie (1). Peritonite séptica, abscessos hepáticos, piotórax, bacteremia, pneumonia, endocardite, pielonefrite, piometra, pancreatite séptica e meningite tem sido apontadas como causas de sepse em gatos (2, 3). Contração esplênica ineficaz, pulmões de menor complacência e mais sensíveis à hipoxemia, fibras vagais associadas às simpáticas, reação adrenérgica débil e maior suscetibilidade à hipotermia, são propriedades anatomofisiológicas dos felinos, que conferem-lhes resposta peculiar à sepse, quando comparada às demais espécies (4, 5).

O diagnóstico da sepse no paciente felino é desafiador, devido à singularidade e inespecificidade de seus sinais clínicos nesta espécie. O seu reconhecimento precoce, aliado à instituição de antibióticos adequados e cuidados intensivos de suporte para a manutenção da perfusão tecidual, são referidos como componentes críticos da terapia, e de prognóstico (3). Embora seja, sabidamente, uma importante causa de mortalidade em gatos, há poucos estudos a respeito da sepse em felinos (2, 4). Diante desta dificuldade, o presente estudo objetiva revisar os aspectos da sepse na espécie felina, além de discutir as principais diferenças de sua fisiopatologia em comparação às espécies humana e canina.

NOMENCLATURA E CONCEITOS ATUAIS

Sepse (putrefação), na Grécia Antiga, referia-se à enfermidade ou morte (6). Apesar de há muito ser descrita na ciência médica, o conceito atual de sepse foi concebido somente em 1992, quando a ACCP (*The American College of Chest Physicians*) e SCCM (*Society of Critical Care Medicine*) publicaram o consenso intitulado "Definições de Sepse e Falência de Órgãos e Diretrizes para o Uso de Terapias Inovadoras na Sepse", no qual denominaram

sepsis como síndrome da resposta inflamatória sistêmica secundária a bactérias, vírus, fungos ou parasitos (7).

A Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS), por sua vez, é a manifestação clínica da reação inflamatória decorrente de eventos infecciosos (sepsis) ou não infecciosos (trauma, queimaduras, “heatstroke”, pancreatite, doenças imunomediadas) (8).

As manifestações clínicas previstas na SRIS são taquicardia ou bradicardia, taquipnéia, febre ou hipotermia, leucocitose ou leucopenia (3). O paciente felino em SRIS apresenta, no mínimo, três dos quatro parâmetros acima descritos, ou seja, temperatura retal acima de 39,7°C ou menor que 37,8°C; frequência cardíaca maior que 225 batimentos por minutos (bpm) ou menor que 140 bpm; frequência respiratória maior que 40 movimentos respiratórios por minuto (mpm); leucocitose maior que 19.500/ μ L ou leucopenia abaixo de 5.000/ μ L (4).

Em 2001, a comunidade científica realizou um segundo consenso a cerca das definições em sepsis. O reconhecimento da SRIS passou a ser realizado não somente com base nas manifestações clínicas e parâmetros físicos, mas em associação aos sinais biológicos de inflamação, parâmetros hemodinâmicos, sinais de alteração da perfusão tecidual e sinais de disfunção orgânica. Criou-se então, o sistema PIRO (predisposição, infecção, resposta e disfunção orgânica) para estadiamento da sepsis, que utiliza parâmetros clínicos e laboratoriais para classificar o paciente, além de avaliar o risco e prever o prognóstico, bem como facilitar os estudos a partir de um grupo mais homogêneo de pacientes (9).

A predisposição à sepsis relacionada à raça ou sexo, não foi verificada em felinos. No entanto, em cães, raças como Rottweilers e Doberman, predispostas a parvovirose, possuem leucócitos mais reativos, apresentando maior resposta inflamatória. Os gatos positivos para o Vírus da Imunodeficiência Felina (FIV) e para o Vírus da Leucemia Felina (FeLV), ou que estejam em quimioterapia, são predispostos à sepsis. Infecções em felinos como piotórax, peritonite séptica, endocardite, pielonefrite, osteomielite, piometra e trauma por mordedura são as causas mais frequentes de sepsis (3). Felinos apresentam hipotermia, bradicardia, hipotensão, taquipnéia e anemia em resposta à sepsis (4). A disfunção orgânica mais evidente em felinos é pulmonar, ao contrário dos cães, nos quais é gastrointestinal (3).

A disfunção orgânica, ou síndrome de disfunção múltipla de órgãos (SDMO) é caracterizada pela presença de alteração na função de órgãos num paciente com enfermidade aguda de maneira tal que a homeostase não possa ser mantida sem intervenção médica (10).

A sepsis grave é descrita como sepsis associada à disfunção orgânica, hipoperfusão ou hipotensão. O choque séptico refere-se à falência circulatória aguda caracterizada por hipotensão arterial persistente, refratária a reposição volumétrica por fluidos (4). A resposta dos gatos ao choque séptico é diferente das demais espécies. Eles apresentam hipotensão, bradicardia e hipotermia, sinais que caracterizam a “tríade da morte dos felinos” (11).

FISIOPATOLOGIA

A Sepsis é uma afecção comum nos pacientes felinos e tem sido associada a índices significativos de morbidade e mortalidade nesta espécie. Há poucos estudos sobre a fisiopatologia desta síndrome em gatos (2).

Os principais fatores envolvidos na sepsis são os agentes etiológicos e a resposta do hospedeiro, a qual pode favorecer a progressão da sepsis, caso haja presença de superantígenos e resistência à opsonização, à fagocitose e aos antibióticos (12).

A fisiopatologia da sepsis é complexa. Participam o sistema imune, os mecanismos inflamatórios e a cascata de coagulação, com conseqüente interferência na homeostasia. A evolução da sepsis ocorre em cinco fases, iniciada pela agressão local, causada por antígeno, seguida da reação do hospedeiro. Posteriormente, ocorre a sistematização da inflamação. O predomínio de mediadores pró-inflamatórios ocasionam a SRIS e suas manifestações clínicas

características. Esta, por sua vez, leva a ativação simultânea de mecanismos compensatórios de contrarregulação (CARS-Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome). Por fim, ocorre a dissonância imunológica, definida pelo desequilíbrio entre os processos pró e antiinflamatórios. Este desequilíbrio promove a progressão da resposta imunológica à infecção, envolvendo desta forma, demais órgãos e tecidos saudáveis, o que pode culminar na Síndrome da Disfunção Múltipla de órgãos (SDMO) (13).

Resposta Imunoinflamatória e Coagulação

A resposta imunológica do hospedeiro à infecção é uma associação entre a resposta adquirida e a inata. A primeira está relacionada diretamente com a memória imunológica, isto é, os receptores antígenos-específicos são criados a partir do contato com patógenos em momentos anteriores. A imunidade inata, por sua vez, está associada à resposta do hospedeiro contra componentes moleculares específicos de patógenos invasores, tais como os LPS (lipopolissacarídeos), peptídeoglicanos, glicolípídeos e RNA de vírus (14).

Acredita-se que a resposta imune inata desempenhe papel fundamental na sinalização da inflamação e, portanto, no início da reação imunoinflamatória. Cerca de sessenta por cento dos casos de sepse nas Unidades de Terapia Intensiva humanas são causadas por bactérias gram-negativas, as quais produzem endotoxinas (LPS). Uma proteína plasmática específica, LBP (*LPS-binding protein*), associa-se à LPS, formando um complexo, e liga-se ao receptor de membrana de células endoteliais, e de macrófagos, componentes da resposta imune inata. Inicia-se, então, a transdução de sinais inflamatórios intracelulares por intermédio de um mecanismo receptor específico: TLR (*Toll-like receptor*) (14). Os TLRs são atualmente reconhecidos como os principais receptores das células do sistema imune inato para patógenos microbianos. Recentemente também foram encontrados em vários órgãos, a exemplo dos rins. A distribuição celular e o papel dessas proteínas ainda são pouco conhecidos, mesmo em medicina (15).

Uma vez iniciada a resposta inflamatória, o endotélio vascular desempenha papel fundamental, dirigindo os elementos celulares, especialmente os leucócitos, para o sítio da infecção (14). Os leucócitos, juntamente às células residentes, liberam citocinas, tais como a interleucina-1 (IL-1), o fator de necrose tumoral (TNF- α), a IL-8 e quimiocinas, que por sua vez, promovem o recrutamento de mais leucócitos para o sítio inflamatório, bem como sua ativação, com conseqüente aumento da atividade microbicida (16). As citocinas, glicoproteínas solúveis de baixo peso molecular, são elementos chave na resposta inflamatória da sepse. Elas são reguladas por mediadores pró e antiinflamatórios (17).

O TNF- α é um mediador produzido na fase inicial da resposta inflamatória em resposta a vários estímulos. Esta citocina ativa a cascata de inflamação, promovendo permeabilidade das células endoteliais, liberação de neutrófilos pela medula óssea, apoptose linfocitária, redução das proteínas de fase aguda e piroxia. Em estudo realizado em felinos sépticos, a endotoxina LPS induziu a produção de TNF. No entanto, a concentração plasmática desta citocina não foi relacionada a um prognóstico ruim nesta espécie, ao contrário dos cães com parvovirose, cuja concentração de TNF está relacionada à mortalidade (1). Em humanos, a redução dos níveis séricos de TNF- α está associado ao aumento da sobrevivência no choque séptico. Esta citocina, e a IL-1 β , estimulam a liberação sistêmica de IL-6 e IL-8, amplificando, desse modo, a resposta inflamatória (17). Gatos sépticos possuem maior produção de IL-1 β do que aqueles com SRIS ou saudáveis. A atividade plasmática desta interleucina está associada à mortalidade em felinos e, portanto, a um prognóstico desfavorável. Desta forma a interleucina IL-1 β deve ser avaliada como um biomarcador de sepse nesta espécie (1). A IL-8 é um potente agente quimiotático e ativador de neutrófilos, capaz de ampliar a resposta inflamatória pela indução da liberação de radicais livres e

enzimas proteolíticas. No foco infeccioso, a IL-8 leva ao recrutamento de neutrófilos para o local, contribuindo para a eliminação dos micro-organismos (16).

Em felinos, a endotoxina LPS além de induzir à produção de TNF, também acarretou o aumento dos mediadores próinflamatórios IL-10, IL-6 e CXCL-8. Estas duas últimas são mediadores inflamatórios tardios na sepse e são produzidos em resposta aos mediadores iniciais, como TNF- α e IL-1 β , e às LPSs, podendo persistir no plasma por longos períodos. A IL-6 ainda está envolvida nas manifestações clínicas da sepse, como pirexia, produção de imunoglobulinas pelos linfócitos B, disfunção na barreira gastrointestinal e alteração homeostática (2). Além disto, esta interleucina promove a reprogramação da expressão gênica hepática, a chamada “resposta de fase aguda”, caracterizada pela produção de proteínas de fase aguda como a proteína C reativa e a supressão das proteínas negativas de fase aguda, como a albumina (12).

O aumento na concentração sérica deste mediador está relacionado a um prognóstico ruim tanto em felinos, quanto em caninos sépticos, no entanto, maiores estudos são necessários para realmente determinar se a IL-6 pode funcionar como um biomarcador para sepse em gato (1). O principal papel da quimiocina CXCL-8 é recrutar e ativar neutrófilos. Altas concentrações séricas deste mediador, e também da IL-6, estão relacionados com um prognóstico ruim em humanos sépticos. Em felinos, entretanto, não é conclusivo que esta quimiocina possa ser utilizada como um biomarcador prognóstico, sendo necessários maiores estudos (1).

O óxido nítrico (NO) está presente, normalmente, no miocárdio e no endotélio vascular. Ele é gerado pela enzima NO sintetase constitutiva. A exposição à endotoxina lipopolissacáridea (LPS) ou ao mediador TNF leva a indução da isoforma cálcio-independente NO sintetase, denominada NO sintetase induzida, a qual promove produção intensa de NO, contribuindo assim para a vasodilatação e resistência aos vasoconstritores do choque séptico. A endotoxina também induz síntese de NO no músculo liso venoso, além do miocárdio, contribuindo para a diminuição do retorno venoso e disfunção do miocárdio⁶. Além de causar depressão miocárdica, o NO também pode ocasionar injúrias pulmonares pela formação de peroxinitrito, um agente oxidante, por estímulo de mediadores inflamatórios; efeitos não oxidantes do NO podem levar a lesão pulmonar aguda. No intestino, em condições inflamatórias, a superprodução de NO leva à lesão da mucosa, hiperemia e quebra da barreira, propiciando à translocação bacteriana. Desta maneira o processo séptico pode se iniciar ou perpetuar-se (18).

Dentre as citocinas antiinflamatórias, a IL-10 inibe a liberação dos mediadores próinflamatórios, como IL-1 β , IL-6 e TNF- α , a partir de monócitos/macrófagos, impedindo desta forma, possíveis danos teciduais. A IL-10 induz a produção de outras citocinas antiinflamatórias, a exemplo do IL-1 β RA, receptor antagonista da IL-1, mediador próinflamatório. Estudos vem apontando o uso da IL-10 como uma alternativa na terapia contra a sepse (17).

Além das citocinas, os mediadores lipídicos, (prostaglandinas, fator de ativação plaquetário e leucotrienos) e os componentes plasmáticos (cininas, fatores da coagulação e complemento) também participam da fisiopatologia da sepse (16).

As prostaglandinas (PGs) promovem vasodilatação em resposta à hipóxia (19); o fator de ativação plaquetário é um potente vasodilatador na maioria dos vasos, mas causa vasoconstrição nos vasos pulmonares, renais e coronários. Outros efeitos incluem: aumento da permeabilidade vascular, estímulo à agregação plaquetária, ativação da liberação de histamina e serotonina, promoção da agregação neutrofílica e sua degranulação, hipotensão e depressão miocárdica; o ácido araquidônico é liberado dos fosfolípidos celulares e participa da via da ciclooxigenase ou da via da lipooxigenase, resultando na formação de prostaglandinas e tromboxano, ou leucotrienos, respectivamente (20). O fator XII (fator de

Hageman) é ativado por endotoxinas, e desencadeia a cascata de coagulação, com conseqüente hipóxia tecidual e liberação de prostaglandinas, as quais amplificam o processo inflamatório. O fator XII também ativa a cascata das cininas que contribuem para a gênese dos sinais da inflamação. Este mesmo fator ainda é capaz de acionar o sistema fibrinolítico, responsável por manter a balança homeostática “coagulação-fibrinólise”, pela ativação da plasmina tecidual (AP-t), numa tentativa de impedir danos maiores aos tecidos (19).

A endotoxina, entre outros mediadores proinflamatórios, como fator de necrose tumoral (TNF- α), lipoproteínas e fator de crescimento, podem estimular a expressão de outro fator, denominado fator III ou fator tecidual, nas células endoteliais e nos monócitos circulantes. Sua liberação intravascular é o mecanismo primário da inflamação, indutor da cascata de coagulação (21). Em felinos, a endotoxina LPS não está associada às alterações de coagulação (2).

O fator tecidual, em evidência nos quadros de sepse, é o principal inibidor da formação de trombina, tanto em condições fisiológicas, como patológicas. A anti-trombina III é uma protease inibidora, produzida no fígado e encontrada no plasma, e em menor proporção, na superfície das células endoteliais e plaquetas. Sua redução em humanos e animais em sepse está correlacionada à morbidade e menor sobrevida (21).

A inflamação aguda, tal qual é vista na sepse, acarreta a ativação sistêmica da cascata de coagulação e pode ocasionar coagulação intravascular disseminada (CID), na qual ocorre oclusão dos vasos sanguíneos devido à formação de trombos; acredita-se que esta condição esteja relacionada à Síndrome da Disfunção Múltipla de Órgãos (SDMO). A ativação persistente do sistema de coagulação pode levar ao consumo de plaquetas e de fatores de coagulação. O aumento da ativação destes fatores promove efeitos próinflamatórios, como aumento das citocinas e ativação dos leucócitos, da mesma forma que a ativação de fatores anti-coagulantes leva a efeitos antiinflamatórios, incluindo a redução de citocinas e menor adesão leucocitária (21).

A coagulação intravascular disseminada (CID) acarreta um estado protrombótico, mas, devido ao consumo dos fatores de coagulação e de plaquetas, o paciente apresenta simultaneamente tendências hemorrágicas (21). Sepse e SRIS são as causas mais comuns de coagulação intravascular disseminada (CID) em cães e humanos (22). No entanto, em felinos, é o linfoma. Outras causas menos freqüentes nesta espécie incluem carcinoma, pancreatite, sepse e enfermidades infecciosas. Em gatos, CID está associada a altos índices de mortalidade (23).

Alterações Metabólicas e Síndrome de Disfunção Múltipla de Órgãos (SDMO)

A Síndrome de Disfunção Múltipla de Órgãos (SDMO) é caracterizada pela falência de dois ou mais órgãos, com conseqüente incapacidade da manutenção da homeostase, sem intervenção médica (24).

Os mecanismos precisos que levam à disfunção orgânica na sepse não estão completamente elucidados, e podem ser classificados em sistêmicos e órgão-específicos (12).

Entre os mecanismos sistêmicos destacam-se as alterações na função vascular e no metabolismo da glicose. A função vascular é afetada pela combinação de inúmeros fatores, como hipovolemia e vasoplegia, os quais, por sua vez, são influenciados principalmente pela produção excessiva de óxido nítrico, ativação dos canais de potássio e alterações nos níveis de hormônios, como a vasopressina e o cortisol (12). O cortisol é liberado pela estimulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) em situações estressantes ao organismo, como na sepse, e exerce efeitos cardiovasculares sobre a pressão arterial, ao aumentar a síntese e expressão de receptores adrenérgicos; imunológicos, pela produção de citocinas e mediadores antiinflamatórios; metabólicos, tais como hiperglicemia, ao estimular a gliconeogênese

hepática, ao inibir a utilização periférica de glicose, ao promover lipólise e ao induzir à resistência insulínica (13).

O comprometimento da síntese e liberação do cortisol, ou/e a resistência periférica aos seus efeitos é atualmente denominada CIRCI (Critical Illness–Related Corticosteroid Insufficiency) (13) e ocorre em felinos sépticos ou com SRIS secundária a trauma (25). A falha do organismo em responder adequadamente ao estresse indica injúria no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, o que pode comprometer a capacidade do paciente em lidar com a enfermidade, neste caso, seps (26).

Alterações metabólicas, como hiperglicemia e hiperlactatemia, estão relacionadas à seps em felinos, causada por endotoxina LPS (2). No paciente crítico, a hiperglicemia é causada pela ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal que aumenta a produção hepática de glicose e inibe a captação de glicose mediada pela insulina para o músculo esquelético (27). A hiperlactatemia é decorrente da oferta inadequada de oxigênio aos tecidos devido à queda do fluxo sanguíneo nos capilares e da redução do débito cardíaco, o que contribui para o aumento do metabolismo anaeróbico (12). Em gatos, a concentração sérica de lactato é de 1,2 a 3,7 mmol/L (28).

Quanto aos mecanismos órgão-específicos, o sistema cardiovascular é um dos mais afetados na seps grave e no choque séptico, devido à depressão miocárdica pelo efeito das citocinas, óxido nítrico, entre outros (12). Os pulmões são envolvidos precocemente no processo inflamatório que ocorre na seps, especialmente em felinos (2). Nesta espécie, seps grave tem sido associada à Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) em achados de necropsia (29). Desta forma, pode-se dizer que os pulmões são considerados o “órgão do choque em gatos”, ao contrário dos cães, que apresentam primariamente lesão em trato gastrointestinal. Os felinos em seps são particularmente sensíveis à sobrecarga de volume, ao edema pulmonar e à efusão pleural. O comprometimento pulmonar está associado ao aumento da permeabilidade vascular, a disfunção miocárdica e a redução da pressão oncótica devido a hipoalbuminemia (3).

O sistema hepatoesplênico pode ser acometido diretamente, podendo ainda afetar outros sistemas à distância, pela produção hepática das proteínas de fase aguda. Os achados clínicos de disfunção hepática ocorrem tardiamente na seps, e quando presentes são indicativos de mau prognóstico (12). A avaliação histopatológica de felinos com seps ocasionada por endotoxina LPS revela necrose hepática centrolobular (2).

A hipoperfusão renal e a lesão inflamatória na seps resultam em isquemia e disfunção tubular renal. Ocorre oligúria progressiva, com queda da taxa de filtração glomerular, com conseqüente elevação de creatinina. A instalação do quadro de insuficiência renal aumenta muito a morbimortalidade (30).

O cérebro é sensível à presença dos micro-organismos e à inflamação. O sistema nervoso simpático e a via antiinflamatória colinérgica afetam outros órgãos e sistemas pela estimulação neuroendócrina (12).

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O diagnóstico de seps ou seps grave é baseado principalmente nos achados clínicos (4). Os sinais clínicos clássicos descritos na fase inicial da seps, denominada hiperdinâmica, são: taquicardia, febre e mucosas congestas. A fase tardia, ou hipodinâmica, é caracterizada por vasoconstrição, mucosas hipocoradas, tempo de preenchimento capilar prolongado e déficit de pulso, e é a mais frequentemente observada nos felinos em seps (4). Os gatos também apresentam resposta clínica peculiar ao choque séptico, apresentando hipotensão, bradicardia e hipotermia, sinais que caracterizam a “tríade da morte dos felinos” (11).

A bradicardia ocorre porque, na maioria das espécies, a queda no débito cardíaco é compensada pela taquicardia pela ativação simpática, via barorreceptores; nos felinos, no entanto, quando os barorreceptores detectam estiramento arterial inadequados, tanto as fibras vagais como as simpáticas são estimuladas simultaneamente. Uma vez que o débito cardíaco depende de fatores como frequência cardíaca e contratilidade, o mecanismo compensatório do choque é bloqueado. Felinos hipotérmicos, com a temperatura retal abaixo de 34°C, possuem o centro termorregulatório ineficiente, e desta forma, os mecanismos para geração de calor não ocorrem, a exemplo da vasoconstrição periférica, que é substituída pela vasodilatação, o que implica na contínua “perda” de calor. A taxa metabólica reduzida, leva ao comprometimento ainda maior da produção de calor pelos mecanismos endógenos celulares. A hipotermia grave também deprime o SNC, de forma que o hipotálamo fica insensível à queda da temperatura. Quando esta fica abaixo de 31°C, a termorregulação é completamente afetada. A acidose metabólica decorrente da hipotermia interfere na função miocárdica. Em felinos hipotérmicos, a reação adrenérgica é insuficiente, pois ocorre redução da resposta dos receptores alfa 1 devido às mudanças em sua conformação a baixas temperaturas. A liberação de catecolaminas é, então, reduzida, comprometendo assim a contratilidade, além de acarretar vasodilatação. A vasodilatação associada à bradicardia resultará em hipotensão, que por sua vez agravará ainda mais a bradicardia e a hipotermia (31).

Além das manifestações clínicas, o diagnóstico de sepse ou sepse grave também pode ser realizado por meio de análises hematológicas e mensuração da concentração sérica de endotoxinas. Quanto às alterações laboratoriais esperadas em felinos com sepse, a anemia é um achado comum relacionado às doenças inflamatórias nesta espécie. A icterícia pode ocorrer e provavelmente se deve à hemólise (4). Também se verifica neutrofilia, eosinopenia, hiponatremia, hipocloremia, hipocalcemia e hiperbilirrubinemia (1). A hipoalbuminemia ocorre devido à permeabilidade vascular e à mudança nas vias de síntese hepática, em função das proteínas de fase aguda (4). Leucocitose com desvio a esquerda e alterações de coagulação, como elevação no tempo de protrombina, também são alterações previstas nos felinos em sepse. Dosagens plasmáticas de TNF, IL-10, IL-6 e CXCL-8 podem ser utilizadas para o diagnóstico da sepse em gatos, além de possuírem valor prognóstico nesta espécie (25).

Para o tratamento da sepse em felinos, deve-se considerar a “terapia guiada por metas” (*goal-directed-therapy*), que envolve o manejo e monitoramento intensivo da hemodinâmica em pacientes de alto risco (32). Os gatos que permanecem hipotensos mesmo após reposição volêmica e estabilização da temperatura, podem necessitar de administração de catecolaminas exógenas. O fármaco de primeira escolha neste caso é a dopamina (2,5 a 15 µg/kg/min, IV). A dobutamina também exerce efeito inotrópico e cronotrópico positivo, melhora o débito cardíaco e a oferta de oxigênio, porém, felinos mantidos em infusão contínua (2 a 20 µg/kg/min, IV) com este vasopressor por mais de 24 horas, devem ser monitorados de perto devido ao risco de convulsões. Naqueles arresponsivos à terapia com dopamina ou dobutamina, noradrenalina (0,1 a 3 µg/kg/min, IV) deve ser considerada (3). Em humanos, recomenda-se o uso da vasopressina (0,03 unidades/min). Indica-se também a utilização da hidrocortisona no choque séptico quando há hipotensão refratária à reposição de fluido e a vasopressores. A dose máxima recomendada é de 300 mg/dia (33).

A suplementação de oxigênio em felinos pode ser feita por meio de gaiolas ou máscaras (3) (Figura 1), porém, em casos severos, faz-se necessário a ventilação com pressão positiva (Figura 2).



Figura 1. Felino, SRD, 10 anos, em choque séptico recebendo oxigenoterapia com auxílio de máscara.



Figura 2. Felino, SRD, 10 anos, em choque séptico recebendo oxigenoterapia com auxílio de ambú.

Nestes casos, a intervenção precoce é o ideal, evitando assim, que o animal fique agônico. Felinos em sepse podem desenvolver edema pulmonar e efusão pleural, e a auscultação crepitante só é percebida quando o edema é grave (34).

Felinos em sepse podem apresentar coagulopatia. A transfusão sanguínea promove melhor oxigenação dos tecidos, além de repor fatores de coagulação e fornecer suporte coloidal, devendo ser considerada nesta espécie quando houver sinais de hipóxia e hematócrito $<20\%$. A administração de plasma é indicada em gatos com tempo de coagulação aumentado (3). As particularidades da espécie felina devem ser sempre lembradas ao instituir a terapia transfusional, visto o risco de reações potencialmente fatais em gatos, mesmo durante a primeira transfusão (35).

Um componente crítico da terapia do paciente felino séptico é a eliminação do foco infeccioso. A administração intravenosa de antibióticos de amplo espectro é indicada até a obtenção dos resultados da cultura e antibiograma (3). Em medicina veterinária são comuns as associações entre enrofloxacina e ampicilina, ou o uso de cefalosporinas de primeira, segunda e terceira geração. Metronidazol ou clindamicina podem ser adicionados para o espectro anaeróbico (32). Deve-se atentar para a administração parenteral de enrofloxacina, pois em felinos, este antibiótico pode causar degeneração da retina, levando à cegueira (36).

SEPSE: O QUE HÁ DE NOVO?

As diretrizes para a sepse e choque séptico, publicadas em 2008 (“*Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock*”), foram revisadas recentemente pelo Instituto Latino Americano da Sepse, mantendo-se o sistema “GRADE” para graduação da qualidade da evidência e poder da recomendação. Este sistema classifica as recomendações terapêuticas em “forte”, aplicadas à maioria dos pacientes, e “fraca”, as quais devem ser sugeridas considerando-se circunstâncias individuais dos pacientes (Campanha Sobrevivendo a Sepse, diretrizes atualizadas, Instituto Latino Americano da Sepse) (37).

Desta forma, em medicina, segundo o Instituto Latino Americano da Sepse, as recomendações terapêuticas fortes atuais são: mensuração do lactato, realização de culturas, antibioticoterapia intravenosa, controle do foco infeccioso e reanimação inicial, por meio da reposição volêmica e drogas vasoativas. Todas estas medidas devem ser tomadas nas primeiras 6 horas após o diagnóstico de sepse, baseando-se na terapia guiada por metas (37).

Especialmente quanto à reposição volêmica, recomenda-se o uso de cristalóides e coloides, naturais ou artificiais, não havendo evidência favorável a um tipo específico de fluido, inclusive a terapia vasopressora pode ser indicada para manter a perfusão nos casos de hipotensão grave, mesmo no decorrer da ressuscitação volêmica. Os vasopressores de primeira escolha no choque séptico são a norepinefrina ou dopamina, e esta não deve ser utilizada em dose baixa objetivando-se efeito renoprotetor (37).

O manejo do paciente em sepse no período de manutenção, isto é, das 6 às 24 horas pós-diagnóstico, compreende insulinoaterapia para o controle de hiperglicemia em pacientes com sepse grave/choque séptico (recomendação forte), estratégia de ventilação mecânica com volume corrente limitado para pacientes com LPA (lesão pulmonar aguda)/SDRS (síndrome do desconforto respiratório sistêmico) (recomendação forte) e o uso de baixa dosagem de corticoide (recomendação fraca) (37).

Em estudos realizados com felinos sépticos não observou-se insuficiência adrenal relativa, ou seja, CIRCI, portanto, atualmente em medicina veterinária, não há recomendação para o emprego de corticoterapia em pacientes com choque séptico (38).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A sepse ainda é a maior causa de morte em unidades de terapia intensiva humanas. Em medicina veterinária, também se verificam altos índices de morbimortalidade, no entanto, poucos estudos se dedicam à sua compreensão em animais. A extrapolação dos dados obtidos da medicina muitas vezes não condiz com a realidade dos pacientes veterinários de diferentes espécies, dentre elas, a felina.

Os gatos possuem particularidades anatomofisiológicas que lhes conferem resposta clínica singular à sepse, apresentando-se frequentemente em estado hipodinâmico, caracterizado principalmente por bradicardia, hipotermia e hipotensão, ao contrário dos caninos, e inclusive, dos humanos, os quais manifestam febre, taquicardia, mucosas congestionadas e rápido tempo de preenchimento capilar, sinais da fase clássica hiperdinâmica da sepse. O diagnóstico da sepse em felinos pode ser desafiador e exige do clínico veterinário o conhecimento a cerca desta síndrome e seus respectivos efeitos nesta espécie. O reconhecimento precoce da sepse possibilita a instituição prévia de antibióticos e cuidados intensivos para a manutenção da perfusão, o que tem sido apontado como componente crítico da terapia.

Espera-se que maiores estudos sobre sepse sejam realizados, inclusive na espécie felina, a fim de se compreender mais claramente os mecanismos desta complexa síndrome e reduzir seus índices de mortalidade.

REFERÊNCIAS

1. Declue AE, Williams KJ, Sharp C, Haak C, Lechner E, Reiner CR. Systemic response to low-dose endotoxin infusion in cats. *Vet Immunol Immunopathol.* 2009;132:167-74.
2. Declue AE, Delgado C, Chang C, Sharp CR. Clinical and immunologic assessment of sepsis and the systemic inflammatory response syndrome in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 2011;7:890-7.
3. Otto CM. A fresh look at identifying sepsis in cats [Internet]. 2012 [cited 2012 Jul 09]. Available from: <http://veterinarymedicine.dvm360/vetmed/ArticlesStandard/Article/detail/685811>
4. Brady CA, Otto CM, Van Winkle TJ, King LG. Severe sepsis in cats: 29 cases (1986–1998). *J Am Vet Med Assoc.* 2000;4:531-5.
5. Rabelo RC. Fluidoterapia no paciente felino grave. *Anais do 29º Congresso Brasileiro da Anclivepa; Maceió. Maceió: Anclivepa; 2008. p.1-4.*
6. Salles MJC, Sprovieri SRS, Bedrikow R, Pereira AC, Cardenuto PRC, Azevedo TM, et al. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica/sepse - revisão e estudo da terminologia e fisiopatologia. *Rev Assoc Med Bras.* 1999;1:86-92.
7. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest.* 1992;6:1642-55.
8. Silverstein D. SRIS, MODS, and sepsis in small animals [Internet]. Rimini; 2006 [cited 2006 Jul 09]. Available from: http://www.ivis.org/proceedings/scivac/2006/silverstein2_en.pdf?LA=1
9. Rabello LSCF, Rosolem MM, Leal JV, Soares M, Lisboa T, Salluh JIF. Entendendo o conceito PIRO: da teoria à prática clínica – Parte 1. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2009;21:425-31.
10. Moura HV, Pomerantzeff PMA, Gomes WJ. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica na circulação extracorpórea: papel das interleucinas. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2001;4:376-87.
11. Redaell R. Choque em felinos [trabalho de conclusão de curso]. Porto Alegre: Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2005.
12. Henkin CS, Coelho JC, Paganella MC, Siqueira RM, Dias FS. Sepse: uma visão atual. *Sci Med.* 2009;3:135-45.
13. Hospital Universidade de Coimbra. Manual do grupo sépsis. 2ª ed. Coimbra: HUC; 2011.

14. Snowden C, Kirkman E. The pathophysiology of sepsis. *Br J Anaesth*. 2002;1:11-4.
15. El-Achkar T, Huang X, Plotkin Z, Sandoval RM, Rhodes GJ, Dagher P. Sepsis induces changes in the expression and distribution of Toll-like receptor 4 in the rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;5:1034-43.
16. Benjamin CF. Atualização sobre mediadores e modelos experimentais de sepse. *Medicina Ribeirão Preto*. 2001;1:18-26.
17. Ramnath RD, Weing S, He M, Sun J, Zhang H, Bawa MS, et al. Inflammatory mediators in sepsis: Cytokines, chemokines, adhesion molecules and gases. *J Organ Dysfunct*. 2006;2:80-92.
18. Knobel E. Óxido nítrico e sepse. *Arq Bras Cardiol*. 1996;4:263-6.
19. Fracasso JF. Contribuição ao entendimento da patogenia da sepse. *Rev Cienc Farm Basica Apl*. 2008;2:119-27.
20. Paixão N. Sepse e síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS). In: Rabelo RC, Crowe Junior DT. *Fundamentos de terapia intensiva veterinária em pequenos animais: condutas no paciente crítico*. Rio de Janeiro: L.F. Livros de Veterinária Ltda; 2005. p.113-26.
21. Hopper K, Bateman S. An updated view of hemostasis: mechanisms of hemostatic dysfunction associated with sepsis. *J Vet Emerg Crit Care*. 2005;2:83-91.
22. Hackner SG. Disseminated intravascular coagulation: an update for the clinician [Internet]. 2012 [cited 2012 Jul 09]. Available from: <http://www.cuvs.org/pdf/article-disseminated-intravascular-coagulation.pdf>
23. Estrin MA, Wehausen CE, Lessen CR, Lee JA. disseminated intravascular coagulation in cats. *J Vet Intern Med*. 2006;6:1334-9.
24. Griffiths B, Anderson ID. Sepsis, SRIS and MODS. *Surgery*. 2009;10:446-9.
25. Durkan S, Laforcade A, Rozanski E, Rush J. Suspected relative adrenal insufficiency in a critically ill cat. *J Vet Emerg Crit Care*. 2007;2:197-201.
26. Martin LG. Critical illness-related corticosteroid insufficiency in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2011;4:197-201.
27. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2001;4:533-51.
28. Josien A. Etablissement de valeurs usuelles de lactatemie chez le chat [these]. Toulouse: Unisersité de Toulouse, École Nationale Vétérinaire; 2006.
29. Declue AE, Cohn LA. Acute respiratory distress syndrome in dogs and cats: a review of clinical findings and pathophysiology. *J Vet Emerg Crit Care*. 2007;4:340-7.

30. Pereira Júnior GA, Marson F, Abeid M, Ostini FM, Souza SH, Basile-Filho A. Fisiopatologia da sepse e suas implicações terapêuticas. *Medicina Ribeirão Preto*. 1998;31:349-62.
31. Kirby R. Feline shock and resuscitation [Internet]. In: Proceedings of the 30° World Small Animal Veterinary Association Congress; 2005, Cidade do México. Cidade do México: WSAVA; 2005 [cited 2014 Jul 11]. Available from: <http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2005&PID=10945&O=Generic>
32. Butler AL. Goal-directed therapy in small animal critical illness. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2011;41:817-38.
33. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;1:296-327.
34. Kirby R. The cat is not a small dog in ICU: parts I and II [Internet]. In: Proceedings of the 29° World Small Animal Veterinary Association Congress; 2004, Grecia. Grecia: WSAVA; 2004 [cited 2014 Jul 11]. Available from: www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2004&PID=pr008592&Print=1&OGeneric
35. Pimenta MM, Lanini LM, Rabelo RC. Terapia transfusional em felinos. *J Latinoam Med Vet Emerg Cuid Intensivo*. 2010;4:424-50.
36. Gelatt KN, Van Der Woerd A, Ketring KL, Andrew SE, Brooks DE, Biros DJ, et al. Enrofloxacin-associated retinal degeneration in cats. *Vet Ophthalmol*. 2001;4:99-106.
37. Instituto Latino Americano da Sepse. Campanha “Sobrevivendo à sepse” [Internet]. 2010 [acesso 2012 Jul 09]. Disponível em: <http://www.sepsisnet.org>
38. Cooke K. Sepsis: cats always have to be different [Internet]. In: Annual of the 83ª Conference Florida Veterinary Medical Association; 2012, Florida. Florida: FVMA; 2012 [cited 2014 Jul 11]. Available from: http://www.fvmace.org/FVMA_83rd_Annual_Conference/Proceedings/Sepsis.html

Recebido em: 28/09/2012

Aceito em: 07/04/2014