

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 06/01/2025.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP

CÂMPUS DE JABOTICABAL

**AVALIAÇÃO DA PERFUSÃO ABDOMINAL E
BIOMARCADORES PARA DIAGNÓSTICO PRECOCE DE
SEPSE E LESÃO HEPÁTICA EM CADELAS COM
PIOMETRA**

Beatriz Gasser

Médica Veterinária

2023

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL

**AVALIAÇÃO DA PERFUSÃO ABDOMINAL E
BIOMARCADORES PARA DIAGNÓSTICO PRECOCE DE
SEPSE E LESÃO HEPÁTICA EM CADELAS COM
PIOMETRA**

Discente: Beatriz Gasser

Orientador: Prof. Dr. Marcus Antônio Rossi Feliciano

**Tese apresentada à Faculdade de Ciências
Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus de
Jaboticabal, como parte das exigências para
a obtenção do título de Doutora em Ciências
Veterinárias.**

2023

G251a	Gasser, Beatriz Avaliação da perfusão abdominal e biomarcadores para diagnóstico precoce de sepse e lesão hepática em cadelas com piometra / Beatriz Gasser. -- Jaboticabal, 2023 56 p. : il., tabs., fotos Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal Orientador: Marcus Antônio Rossi Feliciano Coorientador: Ricardo Andrés Ramirez Uscategui 1. Ultrassonografia veterinária. 2. Falência de múltiplos órgãos. 3. Choque séptico. 4. Ultrassonografia Doppler. 5. Infecção. I. Título.
-------	--

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: AVALIAÇÃO DA PERFUSÃO ABDOMINAL E BIOMARCADORES PARA
DIAGNÓSTICO PRECOCE DE SEPSE E LESÃO HEPÁTICA EM CADELAS COM
PIOMETRA

AUTORA: BEATRIZ GASSER

ORIENTADOR: MARCUS ANTÔNIO ROSSI FELICIANO

COORIENTADOR: RICARDO ANDRES RAMIREZ USCATEGUI

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em Cirurgia Veterinária,
área: Saúde Animal pela Comissão Examinadora:

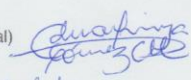
Prof. Dr. MARCUS ANTÔNIO ROSSI FELICIANO (Participação Presencial)
Diagnostico por Imagem / Universidade de Sao Paulo USP FZEA PirassunungaSP



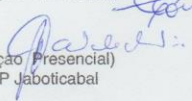
Profa. Dra. DANUTA PULZ DOICHE (Participação Presencial)
Depto. de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV UNESP Jaboticabal



Pesquisadora Dra. EDNA MIREYA GÓMES ORTIZ (Participação Presencial)
Médica Veterinária Autônoma / Jaboticabal/SP



Prof. Dr. CARLOS AUGUSTO ARAÚJO VALADÃO (Participação Presencial)
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV UNESP Jaboticabal



Prof. Dr. PAULO FERNANDES MARCUSO (Participação Presencial)
Depto. Clínica Veterinária / FMVZ Unesp Botucatu



Jaboticabal, 06 de janeiro de 2023

Impacto esperado: Esta tese aborda a sepse como tema frequente e atual, de relevância mundial tanto na medicina quanto na veterinária e a piometra, uma infecção comum na espécie canina. Almeja-se que seus resultados sejam usados para a detecção precoce de alterações na perfusão e resposta inflamatória na sepse, visando agilizar o tratamento do paciente, reduzindo o risco de sequelas e óbito.

Expected impact: This thesis addresses sepsis as a frequent and current topic, of worldwide relevance both in medicine and in veterinary medicine, and pyometra, a common infection in dogs. It is hoped that its results will be used for the early detection of alterations in perfusion and inflammatory response in sepsis, aiming to speed up patient treatment, reducing the risk of sequelae and death.

DADOS CURRICULARES DA AUTORA

Beatriz Gasser - nascida em Campinas (SP), 07 de janeiro de 1991. Graduada em Medicina Veterinária pela Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", câmpus de Jaboticabal (2010 - 2015). Especialista Lato Sensu na Modalidade Residência no Programa de Medicina Veterinária e Saúde pelo MEC/SUS, na área de Reprodução Animal e Obstetrícia Veterinária da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", UNESP/Jaboticabal (2015 - 2017). Mestre pelo programa de Medicina Veterinária, na área de Ultrassonografia e Reprodução Animal da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", UNESP/Jaboticabal (2017 - 2019). Atualmente é doutoranda do programa de Ciências Veterinárias, atuando na linha de pesquisa novas técnicas ultrassonográficas para avaliação de disfunções orgânicas oriundas da sepse, sob orientação do Prof. Dr. Marcus Feliciano e coorientação do Prof. Dr. Ricardo Andres Ramirez Uscategui.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, aos meus pais, Sandra e Walter, por sempre estarem disponíveis e não medirem esforços para ajudar no que for e permitir que eu alcançasse meus objetivos. Ao meu irmão Erich (Eiri) e minha cunhada Camila (Camis), por todo apoio e encorajamento em todos os momentos. Ao meu namorado Diego (Tofu) por estar sempre presente, dando apoio e me aconselhando nos momentos difíceis, por perder finais de semana para anestesiá-los os animais do grupo controle, sempre fazendo seu melhor e até mesmo usando seus próprios materiais para garantir a segurança dos animais. Agradeço aos meus orientadores Ricardo e Marcus, por acreditarem em mim, pela parceria e amizade que tornaram tudo possível.

Agradeço aos funcionários do HV por sempre estarem dispostos e ajudaram durante a execução do projeto, sem eles definitivamente eu não teria conseguido, especialmente ao Arnildo e Josi, por sempre me fornecerem os materiais esterilizados para que eu pudesse utilizar nos finais de semana e terem o trabalho de lavar tudo na segunda-feira, além de me ouvirem e ajudarem nos dias difíceis. Ao Marcelo (que também me ajudou com os materiais da esterilização) e Fabinho, por confiarem no meu projeto e indicarem à amigos que trouxeram cadelas para participar e compor o grupo controle. À Maria Luísa e Lidiane que autorizaram a utilização do setor de Silvestres nos finais de semana, à Isildinha, Marina e Rose, que ajudaram com os materiais, ao Fred do Lab, pelas análises da hemogaso.

Agradeço ao Júlio, do Laboratório Novolabvet, pela parceria e disponibilidade em receber minhas amostras para realizar o histopatológico. Aos residentes que contribuíram e “dançaram conforme a música” nos dias de coleta que atrapalhava a rotina, Aninha, Jennifer, Paulinha, Nath, Fer, Pedro, Nayara e Giovanna. À equipe de pós-graduandos que tinha que sair correndo nos dias de coleta para descer e me ajudar: Luíz, Pri, Igor, Bruna e Rafael e ao prof. Jeffrey e os membros da APA pela disponibilização do centro cirúrgico e por toda ajuda.

Por último, mas não menos importante, agradeço à todas as cadelas e proprietários por confiarem em mim e possibilitarem a execução do projeto que contribuirá em melhorar o diagnóstico e atendimento de tantos outros no futuro.

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq: bolsa produtividade 305182/2020-0 e CNPq: bolsa de pós-graduação 140307/2019-2



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de Jaboticabal



CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o projeto de pesquisa intitulado **"Avaliação da perfusão renal, hepática e intestinal de cães em sepse por meio da ultrassonografia contrastada e Doppler"**, protocolo nº 06499/19, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Marcus Antonio Rossi Feliciano, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao Filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, no decreto 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), da FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS, UNESP - CÂMPUS DE JABOTICABAL-SP, em reunião ordinária de 13 de junho de 2019.

Vigência do Projeto	30/06/2019 a 30/11/2020
Espécie / Linhagem	<i>Canis familiaris</i>
Nº de animais	50 cães com sepse e 10 saudáveis
Peso / Idade	Adultos e idosos, pesos variados
Sexo	Machos e fêmeas
Origem	Animais trazidos para consulta no setor de Obstetrícia Veterinária

Jaboticabal, 13 de junho de 2019.

Fabiana Pilarski
Prof.ª Dr.ª Fabiana Pilarski
Coordenadora – CEUA

Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias
Via de Acesso Prof. Paulo Donato Castellane, s/n CEP 14884-900 - Jaboticabal/ SP - Brasil
tel 16 3209 7100 www.fcav.unesp.br

AVALIAÇÃO DA PERFUSÃO ABDOMINAL E BIOMARCADORES PARA DIAGNÓSTICO PRECOCE DE SEPSE E LESÃO HEPÁTICA EM CADELAS COM PIOMETRA

RESUMO – A sepse ocasiona alta morbimortalidade, principalmente devido ao desenvolvimento da síndrome de disfunção multiorgânica (MODS), complicação decorrente principalmente de má perfusão tecidual. As técnicas utilizadas atualmente para o diagnóstico precoce destas alterações são pouco acuradas, invasivas, de alto risco ou não têm sido provadas em animais. Por estes motivos, este projeto de doutorado objetivou avaliar a perfusão abdominal e intestinal, pelas técnicas de ultrassonografia contrastada (CEUS) e Doppler, os parâmetros físicos, hematológicos e os biomarcadores inflamatórios, de função hepática e renal em cadelas saudáveis e cadelas com piometra, comparar estas variáveis entre os grupos, pacientes em sepse ou não determinada pelos critérios da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) ou Sequential Organ Failure Assessment (SOFA); correlacionar estas variáveis com os achados do exame histopatológico hepático; com o intuito de desenvolver critérios acurados para o diagnóstico da sepse, das alterações de perfusão intestinal e lesão hepática na espécie canina. Assim, foram utilizadas 17 cadelas com piometra de origem espontânea e 10 cadelas saudáveis, em cada uma delas foram avaliados os parâmetros de perfusão abdominal e intestinal, por meio das técnicas CEUS e Doppler espectral, os parâmetros fisiológicos e laboratoriais rotineiramente utilizados para a monitoração da sepse, função hepática e renal, assim como análise histopatológica de biópsia hepática por Trucut. Após realizar todas estas avaliações, observou-se que a piometra causa redução no volume do fluxo sanguíneo, no pico da velocidade sistólica e no índice de resistividade da aorta abdominal avaliados pelo Doppler espectral; que os pacientes em sepse identificados pelo SOFA apresentaram apenas menor pressão arterial sistólica (PAS), enquanto que os animais em sepse identificados pelo escore SIRS apresentaram menor PAS, picos de velocidade sistólica, volume de fluxo sanguíneo e índices de resistividade da aorta abdominal, assim como na avaliação CEUS maiores intensidades do pico de contraste em pixels do parênquima duodenal. As variáveis identificadas como marcadores de sepse foram: baixa temperatura, leucocitose, neutrofilia, hipoalbuminemia, hiperglobulinemia, aumento da fosfatase alcalina, da relação creatinina-proteína urinária e redução da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, com estas variáveis o critério diagnóstico foi alteração de no mínimo quatro parâmetros resultando em sensibilidade de 92%, especificidade 87%, valor preditivo positivo 85% e valor preditivo negativo 93%, sendo estes resultados similares aos critérios SIRS com infecção confirmada (75%, 93%, 90% e 82%; respectivamente) e superiores a escala SOFA (75%, 100%, 100% e 63%; respectivamente), e a SIRS sem infecção confirmada (75%, 33%, 47%, 63%; respectivamente). Diante disso, determinou-se que a infecção e em pior grau a sepse ocasiona redução do fluxo sanguíneo abdominal, com aumento da perfusão intestinal, adicionalmente que o critério proposto permite a identificação acurada da sepse, o que possibilita uma abordagem mais assertiva da sepse na espécie canina.

Palavras-chave: CEUS, disfunção orgânica, Doppler, resposta inflamatória ultrassonografia

EVALUATION OF ABDOMINAL PERFUSION AND BIOMARKERS FOR EARLY DIAGNOSIS OF SEPSIS AND LIVER INJURY IN BITCHES WITH PIOMETRA

ABSTRACT – Sepsis causes high morbidity and mortality, mainly due to the development of multiorgan dysfunction syndrome (MODS), a complication mainly due to poor tissue perfusion. The techniques currently used for the early diagnosis of these alterations are inaccurate, invasive, high risk or have not been proven in animals. For these reasons, this doctoral project aimed to evaluate abdominal and intestinal perfusion by contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and Doppler techniques, physical, hematological parameters and inflammatory biomarkers, liver and kidney function in healthy bitches and bitches with pyometra, compare these variables between groups, between patients with sepsis or not determined by the criteria of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) or Sequential Organ Failure Assessment (SOFA); to correlate these variables with the findings of the liver histopathological examination; aiming to develop accurate criteria for the diagnosis of sepsis, alterations in intestinal perfusion and liver injury in dogs. Thus, 17 bitches with spontaneous pyometra and 10 healthy bitches were used, in each of them the parameters of abdominal and intestinal perfusion were evaluated using the CEUS and spectral Doppler techniques, the physiological and laboratory parameters routinely used for monitoring sepsis, liver and kidney function, as well as histopathological analysis of liver biopsy by Trucut. After performing all these evaluations, it was observed that pyometra causes a reduction in blood flow volume, peak systolic velocity and abdominal aorta resistivity index evaluated by spectral Doppler; that sepsis patients identified by SOFA had only lower systolic arterial pressure (SAP), while sepsis animals identified by the SIRS score had lower SAP, peak systolic velocity, blood flow volume and abdominal aorta resistivity indices, as well as higher peak contrast intensities in pixels in the CEUS evaluation of duodenal parenchyma. The variables identified as sepsis indicators were: low temperature, leukocytosis, neutrophilia, hypoalbuminemia, hyperglobulinemia, increased alkaline phosphatase, urinary creatinine-protein ratio and reduction in the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio, with these variables the diagnostic criterion was a change of at least four parameters resulting in sensitivity of 92%, specificity 87%, positive predictive value 85% and negative predictive value 93%, these results being similar to the SIRS criteria with confirmed infection (75%, 93%, 90% and 82%; respectively) and above the SOFA scale (75%, 100%, 100% and 63%; respectively), and the SIRS without confirmed infection (75%, 33%, 47%, 63%; respectively). In view of this, it was determined that infection and, to a worse degree, sepsis, causes a reduction in abdominal blood flow, with an increase in intestinal perfusion, in addition that the proposed criterion allows the accurate identification of sepsis, which enables a more assertive approach to sepsis in the canine species.

Keywords: CEUS, Doppler, organ dysfunction, inflammatory response, ultrasonography

CAPÍTULO 1 – Considerações Gerais

Introdução

A sepse é uma condição clínica que gera alta morbimortalidade em humanos e animais, sendo sua incidência estimada por volta de 6 a 10% na espécie canina, com taxa de sobrevivência entre 25 e 50% (Otto, 2007). Esta afecção ocasiona complicações decorrentes principalmente de má perfusão tecidual e pode conduzir ao desenvolvimento da síndrome de disfunção multiorgânica (MODS) que afeta aproximadamente 50% dos cães com sepse e aumenta a taxa de mortalidade de 25% para 70% (Kenney et al., 2010).

Dentre as disfunções orgânicas documentadas em cães, estima-se que a lesão renal aguda (LRA) ocorra em 12% dos pacientes com sepse, dos quais apenas 14% sobrevivem; a disfunção hepática em 20-49% dos pacientes, com taxa de sobrevivência de 38%; e a disfunção gastrointestinal em 59% dos pacientes internados em estado grave (Bakker et al., 2004; Reintam et al., 2009; Kenney et al., 2010; Keir e Kellum, 2015), ademais, se reconhece que a sepse compromete a função da barreira intestinal, ocasionando translocação bacteriana e piorando significativamente o quadro clínico (Gatt et al., 2007).

Diversos métodos foram propostos na medicina para a identificação da sepse na rotina hospitalar, dentre eles os critérios de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e o *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) (Evans et al., 2021). Na medicina veterinária, o critério SIRS avalia a resposta inflamatória do paciente à infecção e apresenta alta sensibilidade (97%), mas baixa especificidade (64%) (Hauptman et al., 1997). Além de pouco específico, o critério SIRS não utiliza marcadores para avaliar disfunções orgânicas. Diante disso, foi proposto o escore SOFA, que tenta identificar a disfunção renal, hepática, circulatória, pulmonar, do sistema nervoso central e da coagulação oriundas da sepse. Este escore já foi estudado como fator prognóstico de cães em estado crítico (Ripanti et al., 2012), no entanto esta escala não avalia a função de outros sistemas orgânicos e os estudos na veterinária não avaliaram sua capacidade para identificar sepse nem lesões orgânicas, na espécie canina.

Neste contexto, considerando a indiscutível importância da função intestinal e a dificuldade de identificação de alterações neste sistema, a avaliação da perfusão intestinal por meio da ultrassonografia contrastada (CEUS) tem sido considerada uma técnica diagnóstica promissora, uma vez que permite detectar alterações na vascularização e microcirculação, imperceptíveis por outros métodos, de forma não invasiva e segura (Girlich et al., 2011). Embora a técnica CEUS ainda se encontre em fase experimental, estudos preliminares já descreveram sua acurácia na identificação de afecções intestinais em humanos e caninos (Medellin et al., 2018; Linta et al., 2021), mas nenhum deles em quadros de sepse.

Além disso, a identificação precoce das alterações orgânicas na sepse permite a instituição do tratamento mais rápido, melhorando o prognóstico e reduzindo as taxas de mortalidade (Evans et al., 2021). No entanto, sabe-se que os critérios para diagnóstico de sepse apresentam limitações na medicina veterinária; por exemplo o SIRS avalia apenas a resposta inflamatória e apresenta baixa especificidade por utilizar parâmetros subjetivos e que se alteram sob diversas circunstâncias, como frequência cardíaca e respiratória, que podem aumentar simplesmente por estresse (Hauptman et al., 1997); já o SOFA, apesar de ter sido estudado com uma escala adaptada para cães (Ripanti et al., 2012), apresenta aplicabilidade controversa na avaliação da disfunção orgânica na sepse, visto que utiliza marcadores tardios e com baixa sensibilidade nos pacientes em sepse (Cobrin et al., 2013; Bastos et al., 1993; Schlesinger e Rubin, 1993).

Com estes preceitos, o objetivo desta revisão, foi fazer um levantamento literário, abordando a avaliação da perfusão abdominal e intestinal na sepse ou infecções consideráveis, a acurácia dos critérios SIRS ou SOFA e as variáveis do exame físico, hematológico, biomarcadores inflamatórios, de função hepática e renal, no diagnóstico precoce da sepse na espécie canina, a partir de alterações de função orgânica e resposta inflamatória.

Conclusão

A partir da análise multivariada dos parâmetros clínicos e laboratoriais estudados, propõe-se um critério de disfunção orgânica e resposta inflamatória (DORI) para diagnóstico precoce de sepse em cães a partir de 6 variáveis de avaliação das funções fisiológicas, hematológicas, das proteínas séricas e das funções hepática, renal e respiratória, respectivamente: temperatura retal abaixo de 39,05°C, leucócitos acima de $10,40 \times 10^3/\text{UL}$, neutrófilos acima de $5,93 \times 10^3/\text{UL}$, albumina abaixo de 3,11g/dL, globulinas acima de 3,31g/dL, FA acima de 45U/L, UPC acima de 0,15 e $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ abaixo de 445,20mmHg; e determinou-se que a presença de no mínimo quatro destas alterações identificava sepse com uma acurácia diagnóstica superior aos critérios SIRS e SOFA utilizados atualmente para este fim.

Referências

Aires LPN, Gasser B, Silva P, Del Aguila Da Silva P, Silveira MV, Carneiro RK, Iwaoyamada D, Padilha-Nakaghi LC, Uscategui RAR, Spada S, Russo M, Feliciano MAR (2021). High-definition ultrasonography in the evaluation of the reproductive tract of bitches during the follicular phase of the estrous cycle. **Animal Reproduction Science**, 234:1-14.

Bastos PG, Sun X, Wagner DP, Wu AW, Knaus WA (1993). Glasgow Coma Scale score in the evaluation of outcome in the intensive care unit: Findings from the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III study. **Critical Care Medicine**, 21:1459–1465.

Carvalho EBD, Leite TRS, Sacramento RFM, Nascimento PRL, Samary CS, Rocco, PRM, Silva PL (2022). Rationale and limitations of the SpO₂/FiO₂ as a possible substitute for PaO₂/FiO₂ in different preclinical and clinical scenarios. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, 34:185–196.

Cobrin AR, Blois SL, Kruth SA, Abrams-Ogg ACG, Dewey C (2013). Biomarkers in the assessment of acute and chronic kidney diseases in the dog and cat. **Journal of Small Animal Practice**, 54:647–655.

De Schepper J, Van Der Stock J, Capiou E (1987). The characteristic pattern of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase in the bitch with the cystic hyperplasia-pyometra complex: Effect of medical or surgical treatment. **Veterinary Research Communications**, 11:65–75.

DeClue AE, Cohn LA (2007). Acute respiratory distress syndrome in dogs and cats: A review of clinical findings and pathophysiology: State-of-the-Art Review. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, 17:340–347.

Doi K, Yuen PST, Eisner C, Hu X, Leelahavanichkul A, Star RA (2009). Reduced Production of Creatinine Limits Its Use as Marker of Kidney Injury in Sepsis. **Journal of the American Society of Nephrology**, 20:1217–1221.

Evans L, Rhodes A et al (2021). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. **Critical Care Medicine**, 4:e1063–e1143.

Gasser B, Uscategui RAR, Maronezi MC, Pavan L, Simões APR, Martinato F, Silva P, Crivellenti LZ, Feliciano MAR (2020). Clinical and ultrasound variables for early diagnosis of septic acute kidney injury in bitches with pyometra. **Scientific Reports**, 10:1–12.

Giannini EG, Testa R, Savarino V (2005). Liver enzyme alteration: A guide for clinicians. **CMAJ. Canadian Medical Association Journal**, 172:367–379.

Gornall AG, Bardawill CJ (1951). The Study of Liver Function in Dogs. **Canadian Journal of Medical Science**, 1:255–262.

Goucher TK, Hartzell AM, Seales TS, Anmuth AS, Zanghi BM, Otto CM (2019). Evaluation of skin turgor and capillary refill time as predictors of dehydration in exercising dogs. **American Journal of Veterinary Research**, 80:123–128.

Goyette RE, Key NS, Ely EW (2004). Hematologic changes in sepsis and their therapeutic implications. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, 25:645–659.

Hauptman JG, Walshaw R, Olivier NB (1997). Evaluation of the Sensitivity and Specificity of Diagnostic Criteria for Sepsis in Dogs. **Veterinary Surgery**, 26:393–397.

- Lefkowitz JH (2020). The Liver in Systemic Disease and Pregnancy. In: Lefkowitz JH (Ed). **Scheuer's Liver Biopsy Interpretation**. Tenth edition. Amsterdã:Elsevier, p. 341-379.
- Mucha CJ (2007). Determinación de la presión arterial. **REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria**, 8:1–4.
- Muftuoglu MAT, Aktekin A, Ozdemir NC, Saglam A (2006). Liver injury in sepsis and abdominal compartment syndrome in rats. **Surgery Today**, 36:519–524.
- Nargis W, Ahamed B, Hossain M, Biswas S, Ibrahim M (2014). Pattern of Elevated Serum Alkaline Phosphatase (ALP) Levels in Hospitalized Patients: A Single Centre Study. **Pulse**, 6:20–26.
- Nessler N, Launey Y, Aninat C, Morel F, Mallédant Y, Seguin P (2012). Clinical review: The liver in sepsis. **Critical care**, 16:1–8.
- Nyström PO (1998). The systemic inflammatory response syndrome: Definitions and aetiology. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, 41:1–7.
- Osgood A, Hollenbeck D, Yankin I (2022). Evaluation of quick sequential organ failure scores in dogs with severe sepsis and septic shock. **Journal of Small Animal Practice**, 1–8.
- Platt SR, Radaelli ST, McDonnell JJ (2001). The Prognostic Value of the Modified Glasgow Coma Scale in Head Trauma in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 15:581–584.
- Pretzer SD (2008). Clinical presentation of canine pyometra and mucometra: A review. **Theriogenology**, 70:359–363.
- Refinetti R, Piccione G (2003). Daily rhythmicity of body temperature in the dog. **Journal of Veterinary Medical Science**, 65:935–937.
- Ripanti D, Dino G, Piovano G, Farca AM (2012). Application of the Sequential Organ Failure Assessment Score to predict outcome in critically ill dogs: Preliminary results. **Schweizer Archiv Fur Tierheilkunde**, 152:325–330.
- Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD (2009). Liver Biopsy. **Hepatology**, 49:1017–1044.
- Rothuizen J, Twedt DC (2009). Liver Biopsy Techniques. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, 39:469–480.
- Sant'anna MC, Giordano LGP, Flaiban KKM, Muller EE, Martins MIM (2014). Prognostic markers of canine pyometra. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, 66:1711–1717.
- Sant'anna MC, Martins GF, Flaiban KKM, Trautwein LGC, Martins MIM (2019). Protein-to-creatinine urinary in the early diagnosis of renal injury in canine pyometra. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 39:186–191.
- Schlesinger DP, Rubin SI (1993). Serum bile acids and the assessment of hepatic function in dogs and cats. **The Canadian Veterinary Journal**, 34:215–20.

Sherwood ER, Toliver-Kinsky T (2004). Mechanisms of the inflammatory response. **Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology**, 18:385–405.

Singer M, Deutschman CS et al. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **Journal of American Medical Association**, 315:801–810.

Stastny T, Koenigshof AM, Brado GE, Chan EK, Levy NA (2022). Retrospective evaluation of the prognostic utility of quick sequential organ failure assessment scores in dogs with surgically treated sepsis (2011-2018): 204 cases. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, 32:68–74.

Zapryanova D, Mircheva T, Denev SA (2013). Plasma protein profiles and fibrinogen concentrations in dogs with experimentally induced *Staphylococcus aureus* infection. **Revue de Medecine Veterinaire**, 164:150–155.