

KEYLLA HELENA NOBRE PACÍFICO PEREIRA

**EFICÁCIA DA IMUNOTERAPIA COM PLASMA FRESCO CONGELADO NO
TRATAMENTO DA SEPSE NEONATAL EM CÃES**

Relatório de Pós-doutorado realizado na
Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Faculdade de Medicina Veterinária e
Zootecnia, Departamento de Clínica
Veterinária, Botucatu.

Supervisor(a): Profa. Dra. Maria Lucia
Gome Lourenço

Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) - Processo
2022/10710-4

Botucatu

2025

RESUMO

A sepse é a principal causa de morbimortalidade neonatal em cães e está associada ao estado imunoincompetente dos cães ao nascimento, aumentando a suscetibilidade dos recém-nascidos às infecções. Desta forma, um tratamento adjuvante com administração de plasma fresco congelado, pode impactar na imunidade neonatal e nas respostas às defesas do neonato contra infecções, aumentando a chance de sobrevivência. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia do uso do plasma fresco congelado como imunoterapia passiva no tratamento da sepse neonatal em cães. Bem como, avaliar o uso de biomarcadores no diagnóstico e monitorização da sepse. Foram incluídos no experimento 31 cães neonatos, destes, 16 sépticos: grupo com administração do plasma (GP) $n=7$ e grupo controle (GC) $n=9$; e 15 neonatos saudáveis (GS). Os grupos foram avaliados e comparados quanto aos parâmetros clínicos e laboratoriais no primeiro atendimento (M0), após 24 (M24), 48 (M48), 72 horas (M72) e no final do tratamento (MF). No M0, os neonatos em sepse, quando comparados ao GS, apresentaram redução significativa ($p<0,05$) da FC, reflexos, glicemia, temperatura corporal e leucócitos (leucopenia); e aumento significativo ($p<0,05$) do lactato e da troponina I. Na comparação entre os grupos GP e GC no decorrer do tratamento, foram observadas diferenças significativas na melhora dos parâmetros laboratoriais do GP: a glicemia e os leucócitos foram significativamente ($p<0,05$) mais elevados em M24 e M48; a IgM foi significativamente ($p<0,05$) maior no M24; e o lactato foi significativamente ($p<0,05$) menor no MF. Não houve diferenças da IgG e IgA entre os grupos. Na comparação da evolução dos parâmetros (melhora clínica e laboratorial) entre os momentos dentro do mesmo grupo, foi observada diferenças significativas ($p<0,05$) no GP: houve aumento significativo da glicemia, temperatura, leucócitos e da IgM no M24. No GC, a IgM reduziu significativamente ($p<0,05$) no M24. O lactato reduziu significativamente ($p<0,05$) nos dois grupos no M24, contudo, no GP foi observada redução significativa ($p<0,05$) também no M72, o que não foi observado no GC. Cerca de 57% dos neonatos do GP apresentaram leucograma sem alterações após 24 horas do início do tratamento, evoluindo de leucopenia para o padrão de referência para a idade. No grupo GC, leucogramas sem alterações somente foram observados após 72 horas do início do tratamento. Independente de grupos e momentos, houve correlação negativa ($p<0,001$) entre os leucócitos e a troponina I, com coeficiente de correção de $-0,36$. A taxa de mortalidade foi de 22% no GC. Não houve mortalidade no GP. Conclui-se que a sepse levou à alterações nos parâmetros fisiológicos dos cães neonatos, demonstrando que a avaliação dos leucócitos, troponina I e lactato podem ser utilizados no diagnóstico e monitorização da sepse. A administração do plasma fresco congelado é uma importante fonte de IgM e teve impacto significativo na melhora clínica, laboratorial e na cura dos neonatos sépticos, principalmente após 24 horas da administração. O plasma é uma estratégia terapêutica adicional eficaz no tratamento da sepse neonatal em cães.

Palavras-chaves: Neonatologia canina, infecção bacteriana, imunidade passiva, filhotes.

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

O período neonatal na espécie canina constitui-se de um grande desafio aos médicos veterinários e criadores, pois está associado à altas taxas de morbimortalidade globalmente. Índices de mortalidade neonatais mais elevados podem ser observados na Medicina Veterinária quando comparado à Medicina, que possui índices no mundo e no Brasil em torno de 1,7% e 0,8%, respectivamente (OMS, 2023). Na Medicina Veterinária, a taxa de mortalidade neonatal canina pode variar de 5,7% a 35% (MOSIER, 1981; GILL, 2001; INDREBØ et al., 2007; VERONESI et al., 2009; KONDE et al., 2015; MILA et al., 2016; CHASTANT-MAILLARD et al., 2017).

As principais causas de morte durante o período neonatal em cães estão associadas ao parto, fatores maternos, ambientais e infecções (INDREBØ et al., 2007; LOURENÇO, 2015). Entre estas, as doenças infecciosas, especialmente as bacterianas, são a segunda causa mais frequente de perda de filhotes, após as perdas devido à hipóxia grave durante o parto (MELONI et al., 2014; MUNNICH; KUCHENMEISTER, 2014). No entanto, a sepse é a principal causa de mortalidade em cães durante as primeiras três semanas após o nascimento (DANIELS; SPENCER, 2011; MELONI et al., 2014;).

A incidência de sepse neonatal em cães é alta, afetando cerca de 14,8% dos recém-nascidos, e a taxa de mortalidade cerca de 25,6%, que é maior durante os primeiros dias de vida. A mortalidade precoce (0 a 2 dias de idade) pode chegar a 69% dos recém-nascidos afetados (PEREIRA et al., 2022a). Estas elevadas taxas de sepse e mortalidade precoce podem estar associadas ao estado de imunossupressão dos cães ao nascimento, aumentando a suscetibilidade dos recém-nascidos às infecções por bactérias consideradas comensais (DANIELS; SPENCER, 2011; PEREIRA et al., 2022a) e reduzindo a capacidade de resposta a estas infecções, resultando em maior risco de morte até o desmame (PETERSON; KUTZLER, 2011; KLEIN et al., 2013; CHASTANT-MAILLARD; MILA, 2019). Desta forma, um tratamento adjuvante ao tratamento convencional da sepse, como a administração de plasma sanguíneo, utilizado como fonte de imunidade passiva, pode impactar na imunidade neonatal e nas respostas às defesas do neonato contra infecções, aumentando a chance de sobrevivência, principalmente em filhotes imunossuprimidos.

Na Medicina, o plasma sanguíneo é utilizado no tratamento de diversas infecções, como sepse, tétano, difteria, botulismo, infecções por *Staphylococcus* sp., *Streptococcus* sp., COVID-19, infecção por citomegalovírus, parvovírus b19, enterovírus, entre outros vírus e bactérias (CASADEVALL; SCHARFF, 1994; CASADEVALL; SCHARFF, 1995; BUCHWALD; PIROFSKI, 2003; LUKE et al., 2010; KELLER; STIEHM, 2020; ALMEIDA et al., 2020; HUESO et al., 2022). Em recém-nascidos, o plasma sanguíneo é comprovadamente benéfico em neonatos em sepse, reduzindo em até seis vezes a taxa de mortalidade (JENSON; POLLOCK, 1997; JENSON; POLLOCK, 1998; OHLSSON; LACY, 2010; MISHRA et al., 2021).

Na Medicina Veterinária, o plasma sanguíneo é utilizado em potros e bezerros no tratamento da falha de transferência da imunidade passiva, como imunoprofilaxia



9 REFERÊNCIAS

- ABREU, L. C. Variabilidade da frequência cardíaca como marcador funcional do desenvolvimento. *J Human Growth Develop.* v. 22 (3): 279-82, 2012.
- ACCIACCA, R.A.; SULLIVAN, L.A.; WEBB, T.L.; JOHNSON, V.; DOW, S.W. Clinical evaluation of hyperimmune plasma for treatment of dogs with naturally occurring parvoviral enteritis *J Vet Emerg Crit Care.* v.30 (5), p. 525-533, 2020.
- ALEJANDRIA MM, LANSANG MA, DANS LF, MANTARING JB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;9:1090.
- ALMEIDA, B.H.A.; PINHEIRO, Y.V.; SANTOS, M.O.N.; PARENTE, A.P.A.; DANTA, H.B.L.; CAMPOS, M.G.V. Tratamento de covid-19 com plasma convalescente: relato de caso. *Hematol Transfus Cell Ther.* v. 42: 561–562, 2020.
- ANDALUZ-OJEDA D, BOBILLO F, IGLESIAS V, ALMANSA R, RICO L, GANDÍA F, et al. A combined score of pro- and anti-inflammatory interleukins improves mortality prediction in severe sepsis. *Cytokine.* 2012;57(3):332–6.
- Awad, H., Ramzi, M. M., & Hussein, M. H. (2024). Assessment of Blood Products Transfusion in Tertiary Neonatal Intensive Care Units Ain Shams University. *QJM: An International Journal of Medicine*, 117(Supplement_2), hcae175-807.
- Berlot, G., Zanchi, S., Moro, E., Tomasini, A., & Bixio, M. (2023). The role of the intravenous IgA and IgM-enriched immunoglobulin preparation in the treatment of sepsis and septic shock. *Journal of Clinical Medicine*, 12(14), 4645.
- BERMEJO-MARTIN JF, ANDALUZ-OJEDA D, ALMANSA R, GANDÍA F, GÓMEZ-HERRERAS JI, GOMEZ-SANCHEZ E, et al. Defining immunological dysfunction in sepsis: a requisite tool for precision medicine. *J Infect.* 2016;72(5):525–36.

BERMEJO-MARTÍN JF, RODRIGUEZ-FERNANDEZ A, HERRÁN-MONGE R, ANDALUZ-OJEDA D, MURIEL-BOMBÍN A, MERINO P, et al. Immunoglobulins IgG1, IgM and IgA: a synergistic team influencing survival in sepsis. *J Intern Med*. 2014;276(4):404–12.

Bičak, P., Starčević, M., Guszak, V., Tešović, G., & Ivanić, D. B. (2024). Unusual Case of *Plesiomonas Shigelloides* Sepsis and Meningitis in a Neonate With Targetoid Vasculitic Rash. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 43(8), e297-e298.

Blicharski, K., Bajzert, J., Jawor, P., Jachymek, W., Kuczaj, M., & Stefaniak, T. (2025). Hyperimmune serum containing *H. somni* rHsp60, rOMP40 and *A. pleuropneumoniae* LPS antibodies as supplementary treatment for calf respiratory diseases.

Bouchard, G., Plata-Madrid, H., Youngquist, R. S., Buening, G. M., Ganjam, V. K., Krause, G. F., Allen, G. K., Paine, A. L., 1992. Absorption of an alternate source of immunoglobulin in pups. *Am. J. Vet. Res.* 53 (2), 230–233.

BUSANI S, DAMIANI E, CAVAZZUTI I, DONATI A, GIRARDIS M. Intravenous immunoglobulin in septic shock: review of the mechanisms of action and meta-analysis of the clinical effectiveness. *Minerva Anesthesiol*. 2016;82(5):559–72.

CAPASSO, L.; BORRELLI, A.C.; FERRARA, T.; COPPOLA, C.; CERULLO, J.; IZZO, F.; CAIAZZA, R.; LAMA, S.; RAIMONDI, F. Immunoglobulins in neonatal sepsis: has the final word been said? *Early Human Development* 90S2, S47–S49, 2014.

Carr R, Huizinga TW. Low soluble FcRIII receptor demonstrates reduced neutrophil reserves in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;83:F160

CASADEVALL A, SCHARFF MD: “Serum Therapy” revisited: Animal models of infection and the development of passive antibody therapy. *Antimicrob Agents Chemotherap* 1994; 38:1695–1702.

CASADEVALL A, SCHARFF MD: Return to the past: the case for antibody-based therapies in infectious diseases. *Clin Infect Dis* 1995; 21:150–161.

CHASTANT S, MILA H. Passive immune transfer in puppies. *Anim. Reprod. Science*. 2019;207:162-170.

CHASTANT-MAILLARD S, GUILLEMOT C, FEUGIER A, MARIANI C, GRELLET A, MILA H. Reproductive performance and pre-weaning mortality: Preliminary analysis of 27.221 purebred female dogs and 204.537 puppies in France. *Reprod. Domest. Anim.* 2017;52:158-62.

Chastant-Maillard, S., Aggouni, C., Albaret, A., Fournier, A., Mila, H., 2017. Canine and feline colostrum. *Reprod. Domest. Anim.* 52, 148–152.

CHAUDHRY H, ZHOU J, ZHONG Y, ALI MM, MCGUIRE F, NAGARKATTI PS, et al. Role of cytokines as a double-edged sword in sepsis. *Vivo*. 2013;27(6):669–84.

CHRISTENSEN R. D., BROWN M. S., HALL D. C., LASSITER H. A., AND HILL H. R. Effect on neutrophil kinetics and serum opsonic capacity of intravenous administration of immune globulin to neonates with clinical signs of early-onset sepsis. *J. Pediatr.* 1991.

CHRISTMANN, U. Plasma Therapy in the Foal. Book Editor(s):John Dascanio VMD,Patrick McCue DVM, PhD First published: 19 February 2021.

Cortellini, S., DeClue, A. E., Giunti, M., Goggs, R., Hopper, K., Menard, J. M., ... & Stanzani, G. (2024). Defining sepsis in small animals. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 34(2), 97-109.

CUI J, WEI X, LV H, LI Y, LI P, CHEN Z, LIU G. The clinical efficacy of intravenous IgM-enriched immunoglobulin (Pentaglobin) in sepsis or septic shock: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):27.

DANIELS J, SPENCER E. Bacterial infections. [Small Animal Pediatrics] 1st ed. Elsevier, Saint Louis, 2011.

Dinleyici, E. C., Frey, G., Kola, E., Wippermann, U., Bauhofer, A., Staus, A., ... & Rohsiswatmo, R. (2023). Clinical efficacy of IgM-enriched immunoglobulin as adjunctive therapy in neonatal and pediatric sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pediatrics*, 11, 1239014.

DODD W.J. Immune plasma for treatment of parvoviral gastroenteritis. *J Am Vet Med Assoc*. 2012; 240: 1056.

DOMIZI R, ADRARIO E, DAMIANI E, SCORCELLA C, CARSETTI A, GIACCAGLIA P, et al. IgM-enriched immunoglobulins (Pentaglobin) may improve the microcirculation in sepsis: a pilot randomized trial. *Ann Intensive Care*. 2019;9:135.

DUERR C, BACHER A, DE MARTIN A, SACHET M, SADEGHI K, BAUMANN S, et al. The novel polyclonal Ab preparation trimodulin attenuates ex vivo endotoxin-induced immune reactions in early hyperinflammation. *Innate Immunity*. 2019;25(6):374–88.

DUPUY, F. PHILIPPART, Y. PEAN et al., “Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review. I: currently available biomarkers for clinical use in acute infections,” *Annals of Intensive Care*, vol. 3, no. 22, article 1, 2013.

ESPOSITO, S.; PRINCIPI, N. Adjunctive therapy to treat neonatal sepsis. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, v. 13, 2019.

Fecteau, G., Smith, B. P., & George, L. W. (2009). Septicemia and meningitis in the newborn calf. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 25(1), 195-208.

Forner, J., Schupp, T., Weidner, K., Rusnak, J., Jawhar, S., Dulatahu, F., ... & Akin, I. (2022). Cardiac troponin I reveals diagnostic and prognostic superiority to aminoterminal pro-B-type natriuretic peptide in sepsis and septic shock. *Journal of Clinical Medicine*, 11(21), 6592.

GARRAUD, O.; LACOMB, K.; TIBERGHIE, P. A look-back at convalescent plasma to treat COVID-19. *Transfusion and Apheresis Science*. 60; 103063, 2021.

GIAMARELLOS-BOURBOULIS EJ, APOSTOLIDOU E, LADA M, et al. Kinetics of circulating immunoglobulin M in sepsis: relationship with final outcome. *Crit Care*. 2013;17(5):R247.

GILBERT, D. N. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology. *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 48, no. 7, pp. 2325–2329, 2010.

GOGGS, R.; MILLOWAY, M.; TROIA, R.; GIUNTI, M. Plasma procalcitonin concentrations are increased in dogs with sepsis. *Veterinary Record Open*. v.5:e000255, 2018.

GOMMEREN, K., DESMAS, I., GARCIA, A., BAUER, N., MORITZ, A., ROTH, J., & PEETERS, D. Inflammatory cytokine and C-reactive protein concentrations in dogs with systemic inflammatory response syndrome. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 28(1), 9–19, 2017.

HENRIQUEZ-CAMACHO, C.; LOSA, J. Biomarkers for sepsis. *BioMed Research International*. p. 1-6, 2014.

HOFER, N.; ZACHARIAS, E.; MÜLLER, W.; RESCH, B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology*, vol. 102, no. 1, pp. 25–36, 2012.

HOTCHKISS RS, MOLDAWER LL, OPAL SM, REINHART K, TURNBULL IR, VINCENT JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16045.

HOTCHKISS RS, TINSLEY KW, SWANSON PE, SCHMIEG RE, HUI JJ, CHANG KC, et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans. *J Immunol*. 2001;166(11):6952–63.

HUESO, T., GODRON, AS., LANOY, E. *et al.* Convalescent plasma improves overall survival in patients with B-cell lymphoid malignancy and COVID-19: a longitudinal cohort and propensity score analysis. *Leukemia*, v. 36, p.1025–1034, 2022.

HUNTER, J. D.; DODDI, M. Sepsis and the heart, *BJA: British Journal of Anaesthesia*, v. 104, n.1, p.3–11, 2010.

INDREBØ, A.; TRANGERUD, C.; MOE, L. Canine neonatal mortality in four large breeds. *Acta Veterinaria Scandinavica*, v.49, (Suppl 1), p. 1-5, 2007.

ISHIBASHI K. MAEDE Y. OHSUGI T. et al. Serotherapy for dogs infected with canine parvovirus. *Nippon Juigaku Zasshi*. 1983; 45: 59-66.

JAIN, A.; SANKAR, J.; ANUBHUTI, A.; YADAV, D. K.; SANKAR, M. J.; Prevalence and Outcome of Sepsis-induced Myocardial Dysfunction in Children with ‘Sepsis’ ‘With’ and ‘Without Shock’—A Prospective Observational Study, *Journal of Tropical Pediatrics*, v. 64, n.6, p.501–509, 2018.

JARCZAK, D.; KLUGE, S.; NIERHAUS, A. Use of Intravenous Immunoglobulins in Sepsis Therapy—A Clinical View *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21(15), 5543.

JAYE, D. L.; WAITES, K. B. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 16, no. 8, pp. 735–747, 1997.

JENSON H. B. AND POLLOCK B. H. Meta-analyses of the effectiveness of intravenous immune globulin for prevention and treatment of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1997.

JENSON H. B. AND POLLOCK B. H. The role of intravenous immunoglobulin for the prevention and treatment of neonatal sepsis. *Semin. Perinatol.* 1998.

JOSHI, R., KOMMERS, D., OOSTERWIJK, L., FEIJS, L., VAN PUL, C., ANDRIESSEN, P. Predicting Neonatal Sepsis Using Features of Heart Rate Variability, Respiratory Characteristics and ECG-Derived Estimates of Infant Motion. *Journal of Biomedical and Health Informatics*, 1-1, p. 2168-2194, 2019.

KELLER, M.A.; STIEHM, E.R. Passive Immunity in Prevention and Treatment of Infectious Diseases *Clinical Microbiology Reviews.* v.13(4), 2020.

Kirbas, A., Kandemir, F. M., Celebi, D., Hanedan, B., & Timurkan, M. O. (2019). The use of inflammatory markers as a diagnostic and prognostic approach in neonatal calves with septicemia. *Acta Veterinaria Hungarica*, 67(3), 360-376.

Kislal, F. M., Polat, C. C., Ergul, E., Acikalin, A. A., Guven, D., Gundogan, E., & Sarici, D. (2023). Can lactate be valuable in early diagnosis and prognosis of neonatal sepsis?. *Nigerian journal of clinical practice*, 26(9), 1319-1325.

KLEIN, R. P.; LOURENÇO, M. L. G.; MOUTINHO, F. Q.; TAKAHIRA, R. K.; LOPES, R. S.; MARTINS, R. R.; MACHADO, L. P.; SILVEIRA, V. F.; FERREIRA, H. Imunidade celular em caninos neonatos – do nascimento ao 45º dia de idade. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia.* v.66, n.3, p.745-756, 2014.

KNAUP H, STAHL K, SCHMIDT BMW, et al. Early therapeutic plasma exchange in septic shock: a prospective open-label nonrandomized pilot study focusing on safety, hemodynamics, vascular barrier function, and biologic markers. *Critical Care.* 2018; 22(1):285.

KONDE, A. M.; GITAU, G. K.; KIPTOON, J.; GAKUYA, D. Puppy morbidity and mortality among breeding kennels in Nairobi, Kenya. *Jacobs Journal of Veterinary Science and Research.* v.1, n.4, p. 1-7, 2015.

KRAUTZ C, MAIER SL, BRUNNER M, LANGHEINRICH M, GIAMARELLOS-BOURBOULIS EJ, GOGOS C, et al. Reduced circulating B cells and plasma IgM levels are associated with decreased survival in sepsis—a meta-analysis. *J Crit Care.* 2018;45:71–5.

KREYMANN KG, DE HEER G, NIERHAUS A, KLUGE S. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med.* 2007;35(12):2677–85.

LACY J. B. and Ohlsson A. Administration of intravenous immunoglobulins for prophylaxis or treatment of infection in preterm infants: meta-analysis. *Arch. Dis. Child.* 1995.

LOGAN, J.C.; CALLAN, M.B.; DREW, K.; MARRYOTT, K.; OAKLEY, D.A.; JEFFERIES, LO.; GIGER, U. Clinical indications for use of fresh frozen plasma SMALL ANIMALS in dogs: 74 dogs (October through December 1999). *JAVMA*, v.218(9), p. 1449-1455, 2001.

LOURENÇO, M. L. G. Cuidados com neonatos e filhotes. In: JERICÓ, M. M.; KOGIKA, M. M.; DE ANDRADE NETO, J. P. Tratado de medicina interna de cães e gatos. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2015.

LUKE, T.C.; CASADEVALL, A.; WATOWICH, S. J.; HOFFMAN, S. L.; BEIGEL, J. H.; BURGESS, T. H. Hark back: Passive immunotherapy for influenza and other serious infections. *Critical Care Medicine*. v.38, p. 66-73, 2010.

Lungu, N., Popescu, D. E., Manea, A. M., Jura, A. M. C., Doandes, F. M., Popa, Z. L., ... & Boia, M. (2024). Hemoglobin, ferritin, and lactate dehydrogenase as predictive markers for neonatal sepsis. *Journal of Personalized Medicine*, 14(5), 476.

MACKENZIE, C. Failure of passive transfer in foals. *UK-Vet Equine*. v.4(2), p. 62-65, 2020.
McGovern, M., Giannoni, E., Kuester, H., Turner, M. A., van Den Hoogen, A., Bliss, J. M., ... & Infection, Inflammation, Immunology and Immunisation (I4) section of the ESPR. (2020). Challenges in developing a consensus definition of neonatal sepsis. *Pediatric research*, 88(1), 14-26.

MEMAR, M.Y; ALIZADEH, N.; VARSHOCHI, M.; KAFIL, H. S. Immunologic biomarkers for diagnostic of early-onset neonatal sepsis, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 32:1, 143-153, 2017.

MEUNIER P.C. COOPER B.J. APPEL M.J. et al. Pathogenesis of canine parvoviral enteritis sequestration, virus distribution and passive immunization studies. *Vet Pathol*. 1985; 22: 617-624.

MILA H, GRELLET A, MARIANI C, FEUGIER A, GUARD B, SUCHODOLSKI J, STEINER J, CHASTANT-MAILLARD S. Natural and artificial hyperimmune solutions: impact on health in puppies. *Reprod. Domest. Anim*. 2017;52:163–169.

MOSIER JE. Canine pediatrics - The neonate. In: *Proceedings 48th AAHA Annual Meeting Proceedings*, 1981.

MÜNNICH A, KÜCHENMEISTER U. Causes, diagnosis and therapy of common diseases in neonatal puppies in the first days of life: Cornerstones of practical approach. *Reprod. Domest. Anim*. 2014;49:64–74.

Münnich A, Lübke-Becker A. Escherichia coli infections in newborn puppies clinical and epidemiological investigation. *Theriogenology* 2004;62:562e75.

Ohls RK, Li Y, Abdel-Mageed A, Buchanan G Jr, Mandell L, Christensen RD. Neutrophil *pool* sizes and granulocyte colony-stimulating factor production in human mid-trimester fetuses. *Pediatr Res*. 1995;37:806-11.

OHLSSON A, LACY J. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(3):CD001239.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2021.

Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272596/9789241565585-eng.pdf?ua=1&ua=1>

PEREIRA, K.H.N.P.; FUCKS, K.M.; HIBARU, V. Y.; CORREIA, L.E.C.S.; FERREIRA, J.C.P; SOUZA, F.F.; MACHADO, L.H.A.; CHIACCHIO, S.B.; LOURENÇO, M.L.G. Neonatal sepsis in dogs: Incidence, clinical aspects and mortality. *Theriogenology*, 2022, 177: 103-115.

PETERSON, M. E.; KUTZLER, M. A. *Small Animal Pediatrics*. 1. ed. Saint Louis: Elsevier, 2011.

Poffenbarger, E. M., Olson, P. N., Chandler, M. L., Seim, H. B., Varman, M., 1991. Use of adult dog serum as a substitute for colostrum in the neonatal dog. *Am. J. Vet. Res.* 52 (8), 1221-4.

PRŮCHA M, ZAZULA R, HEROLD I, DOSTÁL M, HYÁNEK T, BELLINGAN G. Presence of hypogammaglobulinemia—a risk factor of mortality in patients with severe sepsis, septic shock, and SIRS. *Prague Med Rep.* 2013;114(4):246–57.

RIEBEN R, ROOS A, MUIZERT Y, TINGUELY C, GERRITSEN AF, DAHA MR. Immunoglobulin M-enriched human intravenous immunoglobulin prevents complement activation in vitro and in vivo in a rat model of acute inflammation. *Blood.* 1999;93(3):942–51.

RUBIO, I, OSUCHOWSKI MF, SHANKAR-HARI M, SKIRECKI T, WINKLER MS, LACHMANN G, et al. Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research. *Lancet Infect Dis.* 2019;9(12):e422–36.

RUGGERONE, SCAVONE, D., TROÌA, R., GIUNTI, M., DONDI, F., & PALTRINIERI, S. Comparison of Protein Carbonyl (PCO), Paraoxonase-1 (PON1) and C-Reactive Protein (CRP) as Diagnostic and Prognostic Markers of Septic Inflammation in Dogs. *Veterinary Sciences*, 8(6), 93, 2021.

SANTO-DOMINGO, N.E.; LEWIS, D.H. Indications for use and complications associated with canine plasma products in 170 patients. *J Vet Emerg Crit Care.* V.31:263–268, 2021.

Schafer-Somi S, Spargser J, Breitenfellner J, Aurich JE. Bacteriological status of canine milk and septicemia in neonatal puppies-a retrospective study. *J Vet Med B* 2003;50(7):343e6.

SHANKAR-HARI M, CULSHAW N, POST B, TAMAYO E, ANDALUZ-OJEDA D, BERMEJO-MARTÍN JF, et al. Endogenous IgG hypogammaglobulinaemia in critically ill adults with sepsis: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2015;41(8):1393–401.

Sievert, M., Schuler, G., & Wehrend, A. (2022). Serum immunoglobulin G concentration after plasma transfusion in neonatal foals with hypogammaglobulinemia in various health status. *Journal of Equine Veterinary Science*, 117, 104093.

SINGER M, DEUTSCHMAN CS, SEYMOUR CW, SHANKAR-HARI M, ANNANE D, BAUER M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801–10.

STAHL, K.; BIKKER, R.; SEELIGER, B.; SCHMIDT, J.J.; SCHENK, H. BERNHARD, M. W. SCHMIDT, W., WELTE, T.; HALLER, H.; MARIUS M. HOEPER; , BRAND, K.; SACHA,

D. Effect of Therapeutic Plasma Exchange on Immunoglobulin Deficiency in Early and Severe Septic Shock. v.36 (12), p. 1491-1497, 2020.

STEHR SN, KNELS L, WEISSFLOG C, SCHOBBER J, HAUFÉ D, LUPP A, et al. Effects of IgM enriched solution on polymorphonuclear neutrophil function, bacterial clearance, and lung histology in endotoxemia. Shock. 2008;29(2):167–72.

Sun, Y. S., & Yu, J. L. (2019). Clinical value of blood lactate in predicting the prognosis of neonatal sepsis. *Zhongguo Dang dai er ke za zhi= Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 21(7), 629-634.

TACCONE FS, STORDEUR P, DE BACKER D, CRETEUR J, VINCENT JL. Gamma-globulin levels in patients with community-acquired septic shock. Shock. 2009;32(4):379–85.

TAMAYO E, FERNÁNDEZ A, ALMANSA R, CARRASCO E, HEREDIA M, LAJO C, et al. Pro- and anti-inflammatory responses are regulated simultaneously from the first moments of septic shock. Eur Cytokine Netw. 2011;22(2):82–7.

TANEJA R, SHARMA AP, HALLETT MB, FINDLAY GP, MORRIS MR. Immature circulating neutrophils in sepsis have impaired phagocytosis and calcium signaling. Shock. 2008;30(6):618–22.

VAN DER POLL T, VAN DE VEERDONK FL, SCICLUNA BP, NETEA MG. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. Nat Rev Immunol. 2017;17:407–20.

VENET F, DAVIN F, GUIGNANT C, LARUE A, CAZALIS MA, DARBON R, et al. Early assessment of leukocyte alterations at diagnosis of septic shock. Shock. 2010;34(4):358–63.

VENET F, GEBEILE R, BANCEL J, et al. Assessment of plasmatic immunoglobulin G, A and M levels in septic shock patients. Int Immunopharmacol. 2011;11(12):2086-2090.

VERMA, A.; PANDITA, A.; GUPTA, G.; NARANJE, K. M; SINGH, A. Role of DVET in severe neonatal sepsis in an era of high antibiotic resistance: a retrospective observational study, The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2020.

VERONESI, M. C.; PANZANI, S.; FAUSTINI, M.; ROTA, A. An Apgar scoring system for routine assessment of newborn puppy viability and short-term survival prognosis. Theriogenology, v. 72. p. 401– 407, 2009.

WALPEN AJ, LAUMONIER T, AEBI C, MOHACSI PJ, RIEBEN R. Immunoglobulin M-enriched intravenous immunoglobulin inhibits classical pathway complement activation, but not bactericidal activity of human serum. Xenotransplantation. 2004;11(2):141–8.

WAND S, KLAGES M, KIRBACH C, WARSZAWSKA J, MEYBOHM P, ZACHAROWSKI K, et al. IgM-enriched immunoglobulin attenuates systemic endotoxin activity in early severe sepsis: a before-after cohort study. PLoS ONE. 2016;11(8):e0160907.

WONG H.K.; LEE C.K. Pivotal role of convalescent plasma in managing emerging infectious diseases. *Vox Sang*. 2020; 115: 545-547.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, Blood Regulators Network: Position paper on collection and use of convalescent plasma or serum as an element in pandemic influenza planning. World Health Organization, July 9, 2009.

Yilmaz, A., Kaya, N., Gonen, I., Uygur, A., Perk, Y., & Vural, M. (2023). Evaluating of neonatal early onset sepsis through lactate and base excess monitoring. *Scientific Reports*, 13(1), 14837.

YU, C. W.; JUAN, L. I.; HSU, S. C. et al., "Role of procalcitonin in the diagnosis of infective endocarditis: a meta-analysis," *The American Journal of Emergency Medicine*, vol. 31, no. 6, pp. 935–941, 2013.

Zakošek Pipan, M., Švara, T., Zdovc, I., Papić, B., Avberšek, J., Kušar, D., & Mrkun, J. (2019). *Staphylococcus pseudintermedius* septicemia in puppies after elective cesarean section: Confirmed transmission via dam's milk. *BMC Veterinary Research*, 15, 1-8.

Zein, J.G.; Lee, G.L.; Tawk, M.; Dabaja, M.; Kinasewitz, G.T. Prognostic Significance of Elevated Serum Lactate Dehydrogenase (LDH) in Patients with Severe Sepsis. *Chest* 2004, 126, 873S