

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS RURAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

Otávio Henrique de Melo Schiefler

**OXIGENIOTERAPIA HIPERBÁRICA ALTERA POSITIVAMENTE A
DISFUNÇÃO ORGÂNICA DE CADELAS EM SEPSE POR HEC-P**

Santa Maria, RS
2023

Otávio Henrique de Melo Schiefler

**OXIGENIOTERAPIA HIPERBÁRICA ALTERA POSITIVAMENTE A DISFUNÇÃO
ORGÂNICA DE CADELAS EM SEPSE POR HEC-P**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Área de Concentração em Clínica e Cirurgia Veterinária, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em Medicina Veterinária**.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Curvello de Mendonça Müller

Santa Maria, RS
2023

Otávio Henrique de Melo Schiefler

**OXIGENIOTERAPIA HIPERBÁRICA ALTERA POSITIVAMENTE A DISFUNÇÃO
ORGÂNICA DE CADELAS EM SEPSE POR HEC-P**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Área de Concentração em Clínica e Cirurgia Veterinária, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em Medicina Veterinária**.

Aprovado em 16 de fevereiro de 2023:

Daniel Curvello de Mendonça Müller, Dr. (UFSM)
(Presidente/Orientador)
(Videoconferência)

Maurício Veloso Brun, Dr. (UFSM)
(Videoconferência)

Gabriele Maria Callegaro Serafini (UNIJUÍ)
(Videoconferência)

Santa Maria, RS
2023

Schiefler, Otávio Henrique de Melo Schiefler
Oxigenioterapia hiperbárica altera positivamente a
disfunção orgânica de cadelas com sepse por HEC-P / Otávio
Henrique de Melo Schiefler Schiefler.- 2023.
46 p.; 30 cm

Orientador: Daniel Curvello de Mendonça Müller Müller
Coorientador: Maurício Veloso Brun Brun
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências Rurais, Programa de Pós
Graduação em Medicina Veterinária, RS, 2023

1. Terapia hiperbárica 2. SOFA score 3. SvcO2 4.
Sepse I. Müller, Daniel Curvello de Mendonça Müller II.
Brun, Maurício Veloso Brun III. Título.

AGRADECIMENTOS

A minha família, minha mãe Simone de Melo Schiefler, meu pai Alexandre Otávio Kolb Schiefler, minha irmã Alexandra Maria de Melo Schiefler e minha avó Rute de Melo. Sem vocês nada disso seria possível. Sempre tive o apoio e incentivo de vocês. Apesar da distância, carrego vocês no coração!

A Valentina, minha companheira de vida, minha alma gêmea, que sempre esteve ao meu lado, sempre me incentivou e faz de tudo todos os dias para me fazer sorrir. Agradeço a Deus todos os dias pelo dia em que nos conhecemos e por colocar você na minha vida. Eu te amo com todas às minhas células!

Ao meu orientador Prof. Dr. Daniel Müller, um exemplo de pessoa e profissional. Agradeço pela oportunidade e pela confiança! Desde o primeiro dia de mestrado me acolheu, me orientou e ajudou em tudo que foi possível. Com toda certeza é alguém que vou levar com muito carinho pelo resto da vida. Hoje, com o término do mestrado, posso dizer que ganhei um grande amigo. Obrigado por tudo!

A todas as pessoas do GCOR, SEDAVET e SOMIV, especialmente aos colegas de pós-graduação, que me receberam de braços abertos e me acolheram. Sou muito grato a todos vocês!

Ao PPGMV-UFSM, ao HVU-UFSM e a CAPES por me possibilitar realizar esse sonho que carrego desde a graduação.

E não menos importante: aos animais, esses anjos de quatro patas que nos ensinam o amor incondicional. Nos colocam acima de tudo. Nos entregam tudo sem pedir nada em troca. Seres iluminados que merecem todo carinho, amor e respeito!

Meu muito obrigado!

Sedare dolorem opus divinum est.

(Hipócrates)

RESUMO

OXIGENIOTERAPIA HIPERBÁRICA ALTERA POSITIVAMENTE A DISFUNÇÃO ORGÂNICA DE CADELAS COM SEPSE POR HEC-P

AUTOR: Otávio Henrique de Melo Schiefler
ORIENTADOR: Daniel Curvello de Mendonça Müller

A incidência de hiperplasia endometrial cística-piometra (HEC-P) em cães é alta, sendo considerada a principal enfermidade cirúrgica geniturinária na espécie. Comumente essa alteração vem acompanhada do quadro de sepse ou choque séptico e, caso não tratada ou estabilizada adequadamente, a baixa demanda de oxigênio aos tecidos faz com que o animal desenvolva disfunção orgânica precedida por falência de múltiplos órgãos. A oxigenioterapia hiperbárica trata-se de modalidade de tratamento em ascensão na medicina veterinária, tendo resultados positivos em modelos experimentais na resolução da sepse. O objetivo deste trabalho foi utilizar a oxigenioterapia hiperbárica como terapia adjuvante em cadelas sépticas com HEC-P apresentando ao menos uma disfunção orgânica pelos critérios do SOFA *score*. Para isso, oito animais foram incluídos no trabalho, sendo que quatro foram submetidas a sessões de hiperbárica com 2 ATA, durante 75 minutos, ao longo de três sessões, com intervalo de 24 horas entre cada sessão. Como parâmetros de avaliação e monitoração dos efeitos da oxigenioterapia hiperbárica, foram utilizadas pontuações SOFA seriada e valores de saturação venosa central (SvcO₂). Oito animais foram divididos em dois grupos, sendo quatro animais submetidos a HBOT e quatro animais no grupo controle. Em ambos os grupos foram realizadas quatro avaliações: D0 (pré-operatório), D1 (24 horas pós-operatório), D2 (48 horas pós-operatório) e D3 (72 horas pós-operatório). Os resultados demonstraram diferença significativa entre os grupos controle e HBOT nos tempos D0 ($p=0,014$), D1 ($p=0,014$) e D2 ($p=0,042$), mas não houve diferença estatística no D3 ($p=0,10$) nos parâmetros SOFA. Contudo, o grupo HBOT houve redução de 51% nos valores da admissão (D0) após três sessões de terapia hiperbárica enquanto o grupo controle houve redução de 29% dos valores SOFA inicial. Não houve diferença significativa nem entre os grupos em um mesmo intervalo de tempo, nem entre o mesmo grupo nos diferentes tempos analisados. Concluímos que a oxigenioterapia hiperbárica a 2 ATA, durante 75 minutos, por três sessões obteve resultado positivo na redução da disfunção orgânica de cães em sepse por HEC-P, porém, não interferiu nos valores de SvcO₂.

Palavras-chave: Terapia hiperbárica, SOFA *score*, SvcO₂, Sepse

ABSTRACT

HYPERBARIC OXYGEN THERAPY POSITIVELY ALTERS THE ORGANIC DYSFUNCTION OF WITH SEPSIS BY HEC-P

AUTHOR: Otávio Henrique de Melo Schiefler
ADVISOR: Daniel Curvello de Mendonça Müller

The incidence of cystic-pyometra endometrial hyperplasia (HEC-P) in dogs is high, being considered the main genitourinary surgical disease in the species. Commonly this alteration is accompanied by sepsis or septic shock and, if not properly treated or stabilized, the low oxygen demand to the tissues causes the animal to develop organic dysfunction preceded by multiple organ failure. Hyperbaric oxygen therapy is a treatment modality on the rise in veterinary medicine, with positive results in experimental models in the resolution of sepsis. The objective of this work was to use hyperbaric oxygen therapy as adjuvant therapy in septic dogs with HEC-P presenting at least one organic dysfunction according to the SOFA *score criteria*. For this, eight animals were included in the study, four of which were submitted to hyperbaric sessions with 2 ATA, during 75 minutes, over three sessions, with an interval of 24 hours between each session. Serial SOFA scores and central venous saturation (SvcO₂) scores were used as parameters for evaluation and monitoring of the effects of hyperbaric oxygen therapy. Eight animals were divided into two groups, four animals submitted to HBOT and four animals in the control group. In both groups, four evaluations were performed: D0 (preoperative), D1 (24 hours postoperatively), D2 (48 hours postoperatively) and D3 (72 hours postoperatively). The results showed a significant difference between the control and HBOT groups in times D0 ($p=0.014$), D1 ($p=0.014$) and D2 ($p=0.042$), but there was no statistical difference in D3 ($p=0.10$) in the SOFA parameters. However, the HBOT group had a 51% reduction in admission values (D0) after three sessions of hyperbaric therapy while the control group reduced the initial SOFA values by 29%. There was no significant difference between the groups in the same time interval, nor between the same group at the different times analyzed. We concluded that hyperbaric oxygen therapy at 2 ATA for 75 minutes for three sessions obtained a positive result in reducing the organic dysfunction of dogs in HEC-P sepsis, but did not interfere in the values of SvcO₂.

Keywords: Hyperbaric therapy, SOFA *score*, SvcO₂, Sepsis

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

MANUSCRITO

- Figura 1 - Representação estatística pelos testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis da pontuação SOFA score de cadelas em sepse por HEC-P.....31
- Figura 2 - Representação estatística pelos testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis da SvcO2 de cadelas em sepse por HEC-P.....31

LISTA DE TABELAS

MANUSCRITO

- Tabela 1 - Critérios de avaliação de disfunção orgânica do SOFA score – *Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment*. Adaptado de Singer et al.,2016.....29
- Tabela 2 - Média dos valores SOFA das cadelas em sepse com HEC-P dos grupos controle (G1) e hiperbárica (G2).....29
- Tabela 3 - Média dos valores de saturação venosa central das cadelas em sepse por HEC-P dos grupos controle (G1) e hiperbárica (G2)30

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
HBOT	Oxigenioterapia hiperbárica
HEC-P	Hiperplasia endometrial cística-piometra
HVU	Hospital Veterinário Universitário
PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio
PPGMV	Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária
SOFA	<i>Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment</i>),
SvcO ₂	Saturação venosa central de oxigênio
UFSM	Universidade Federal de Santa Maria

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	MANUSCRITO.....	15
3	CONCLUSÃO.....	37
4	REFERÊNCIAS.....	38

1 INTRODUÇÃO

O complexo Hiperplasia Endometrial Cística-Piometra (HEC-P) caracteriza-se pela inflamação e espessamento do endométrio associada a infecção bacteriana no interior do lúmen uterino (FILHO et al., 2020; ZHENG et al., 2022). Normalmente, essa alteração endometrial é desencadeada por altos níveis de hormônios esteroides (estrogênio e progesterona), favorecendo a instalação e colonização de bactérias responsáveis pela produção e acúmulo exsudativo purulento durante ou após o ciclo estral (LEAL & MARTINS, 2014; QUARTUCCIO et al., 2020).

Dentre as patologias genitourinárias, a HEC-P consiste na afecção endometrial mais comum envolvendo cães fêmeas não castradas, principalmente naquelas de meia-idade a idosas (BIGLIARDI et al., 2004). Cerca de 20 a 25% de todas as cadelas não castradas desenvolvem HEC-P antes dos 10 anos de idade (JITPEAN et al., 2014; HAGMAN, 2022).

Inicialmente, a HEC-P fica restrita apenas a manifestações a nível uterino com poucas complicações sistêmicas. Conforme a doença evolui, há desenvolvimento de sepse ou choque séptico, cursando com severos danos ao organismo pela privação de oxigênio para os tecidos e repercutindo em distúrbios hemodinâmicos e falência orgânica (PRASAD, 2018; HAGMAN, 2022). Caso não seja tratada adequadamente, a taxa de mortalidade pode chegar a 10% (JITPEAN et al., 2014; FILHO et al., 2020).

Os principais fatores envolvendo a fisiopatogenia da HEC-P são hormonais e bacterianos, através de elevados níveis de progesterona durante o período de diestro ou estrogênio durante o proestro e estro, assim como ascensão bacteriana pela via ascendente ou via hematogênica durante a fase lútea (HAGMAN, 2022).

O hormônio progesterona é responsável pela estimulação do crescimento e liberação de secreções das glândulas endometriais, ao mesmo tempo que reduz a motilidade miometrial e inibe a ação leucocitária dentro do útero (PRAPAIWAN et al., 2017). Neste cenário, quando existe excesso ou ação prolongada deste hormônio faz com que o tecido uterino se torne cístico, edemaciado e tenha resposta leucocitária deficiente (WIJEWARDANA et al., 2015). Com a drenagem uterina reduzida pela hipomotilidade associada a baixa resposta leucocitária, torna o ambiente intrauterino favorável para colonização e crescimento bacteriano, resultando em processo infeccioso local e sistêmico (MacPHAIL & FOSSUM, 2021).

O hormônio estrogênio por sua vez é responsável pela sensibilização uterina e aumento nos números de receptores uterinos à progesterona, induzindo a HEC a ciclos recorrentes mesmo que não haja concepção. Por consequência ocorre dilatação da cérvix predispondo a

ascensão bacteriana para o interior uterino (PRAPAIWAN et al., 2017; HAGMAN, 2022). É justamente por causa do hormônio estrogênio que existe maior incidência de HEC-P em cadelas após administração de estrógenos exógenos para prevenção de prenhez (MacPHAIL & FOSSUM, 2021).

De acordo com o último consenso *The Third International Consensus Definition for Sepsis and Septic Shock: Sepsis-3*, a sepse pode ser definida como uma disfunção orgânica com risco a vida secundária à resposta exacerbada e desregulada do organismo frente à infecção. A recomendação para o reconhecimento e diagnóstico da sepse proposto pelo consenso baseia-se na constatação de uma ou mais disfunções orgânicas presentes utilizando o escore *Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment (SOFA)*, caracterizada quando um ou mais dos sistemas avaliados recebem dois ou mais pontos, podendo ser utilizada como ferramenta de triagem, monitoração da evolução e preditor de mortalidade intra-hospitalar (SINGER et al., 2016).

Pacientes em quadro de sepse normalmente apresentam-se hipovolêmicos em virtude da desidratação e perdas volêmicas, hipotensão arterial pela vasodilatação arterial e venosa, além de lesões em diversos órgãos e tecidos devido ao baixo débito cardíaco e baixa entrega de oxigênio para o metabolismo celular (EVANS et al., 2021). Como consequência desse comprometimento, às células privadas de oxigênio e entram em hipóxia, seguido por isquemia e morte celular (CONTI-PATARA et al., 2012; EVANS et al., 2021).

Existem duas fases hemodinâmicas na sepse: a fase hiperdinâmica, caracterizado por vasodilatação arterial e hipotensão, porém, nesta fase existe ativação do eixo neuro-humoral que aumenta o trabalho cardíaco para compensar a redução da pressão arterial e manter débito cardíaco suficiente para suprimir a demanda tecidual. Já na fase hipodinâmica, por causa de mediadores inflamatórios (lipossacarídeos bacterianos, fator de necrose tumoral-alfa, interleucinas-1, interleucinas-6 e óxido nítrico) ocorre depressão cardíaca com acentuada redução do débito cardíaco, associado a hipotensão arterial e redução do retorno venoso, resultando em grave hipoperfusão sistêmica, isquemia e disfunção de múltiplos órgãos (RHODES et al., 2017; RAISER et al., 2022).

Na medicina veterinária, existem poucos trabalhos disponíveis e documentados que avaliam a incidência de sepse e sua mortalidade. Entretanto, estima-se que a mortalidade pelo quadro séptico varie entre 20% e 68% (REI, 1994; WINKLER & GREENFIELD, 2000; BENTLEY et al., 2007). Outros trabalhos que avaliaram a evolução da disfunção orgânica em cães sépticos relatam taxa de mortalidade em torno de 70% (KENNEY et al., 2010).

A oxigenioterapia hiperbárica (HBOT) é uma modalidade de tratamento em que o paciente é submetido em ambiente com 100% de oxigênio, durante determinado período, com pressão atmosférica acima do nível do mar (1 Atmosferas Absolutas), com pelo menos 1,4 ATA ou superior (DAUWE et al., 2014; MEMAR et al., 2019). Esse incremento no nível de oxigênio dissolvido no plasma faz com que a pressão parcial de oxigênio (PaO_2) seja mais elevada, aumentando a disponibilidade de oxigênio para os tecidos, principalmente aqueles hipoperfundidos e isquêmicos (POFF et al., 2016).

Atualmente existem trabalhos utilizando variados métodos de tratamento no combate a sepse em humanos e em pacientes veterinários, mas mesmo assim há elevada morbidade e mortalidade (ROONEY, 2009; RHODES et al., 2017). Diante deste cenário, a HBOT poderá ser uma alternativa de tratamento complementar e adjuvante para processos em que existam comprometimento da perfusão tecidual de tecidos e vísceras, não só suplementando a quantidade de oxigênio disponível para tecidos hipoperfundidos (GAUTIER et al., 2019), como estimulando a angiogênese (MUHONEN et al., 2004), ação antioxidante e diminuição do estresse oxidativo (SUREDA et al., 2016; GAO et al., 2017), além de imunomodulação com supressão da infecção e produção leucocitária fagocítica (YAMANEL et al., 2011; YANG et al., 2020).

O uso da oxigenioterapia hiperbárica resulta em excelentes resultados no tratamento de alguns processos infecciosos, como fascite necrosante, osteomielite, infecções crônicas de tecidos moles e endocardite infecciosa (LERCHE et al., 2017; MEMAR et al., 2019). Além disso, também possui indicações de terapia primária ou adjuvante de processos inflamatórios, envenenamento por monóxido de carbono, ferimentos crônicos que não cicatrizam, processos isquêmicos e infecções sistêmicas (ALMZAIEL et al., 2013; KIRBY et al., 2019).

Entretanto, os benefícios reais da oxigenioterapia hiperbárica em quadros de sepse ou choque séptico ainda não estão bem estabelecidos (MEMAR et al., 2019). Alguns modelos experimentais em animais utilizando a HBOT demonstraram resultados positivos com relação a melhora da sobrevivência e redução da mortalidade por quadros de sepse e endotoxemia (HALBACH et al., 2019; YANG et al., 2020). A literatura ainda carece de estudos clínicos prospectivos que avaliem os benefícios da HBOT em quadros de sepse ou choque séptico em animais de companhia.

Esse trabalho teve como objetivo avaliar os efeitos fisiológicos da HBOT como adjuvante em cadelas com HEC-P em sepse sobre os parâmetros de Saturação Venosa Central (SvcO_2) e sua repercussão na disfunção orgânica causada pela privação de oxigênio aos tecidos utilizando como ferramenta de triagem e monitoração o *SOFA score*.

2 MANUSCRITO

Os resultados deste trabalho encontram-se na forma de manuscrito, estruturado e submetido à Revista Research in Veterinary Science – ISSN: 0034-5288. Os itens Material e Métodos, Resultados e Discussão, Conclusão e Referências, encontram-se no próprio artigo. As normas da revista podem ser conferidas no site: <https://elsevier.com/journals/research-in-veterinary-science/0034-5288/guide-for-authors>.

Oxigenioterapia hiperbárica altera positivamente a disfunção orgânica de cadelas com sepse por HEC-P

Otávio Henrique de Melo Schiefler^{a*}; Emanuelle Bortolotto Degregori; Rainer Da Silva Reinstein^a; Daniel Vargas^a; Pâmela Caye^a; Bernardo Nascimento Antunes^a; Ana Bárbara Uchoa Soares^a; Maurício Veloso Brun^a; Daniel Curvello de Mendonça Müller^a

^a Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria, Hospital Veterinário Universitário, CEP: 97105-900, Santa Maria-RS, Brasil. Bairro Camobi Av. Roraima – 1000, prédio 97, sala 126.

* Autor para correspondência: Otávio Henrique de Melo Schiefler, vetotavio@gmail.com

Resumo

Modelos experimentais têm demonstrado resultados positivos associados à oxigenioterapia hiperbárica (HBOT) com relação a redução da mortalidade em pacientes sépticos. O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da HBOT na microperfusão de cadelas

com HEC-P em quadro de sepse, utilizando a escala de SOFA para quantificar e monitorar o grau de disfunção orgânica. Foram incluídas oito cadelas com diagnóstico de HEC-P, distribuídos aleatoriamente em dois grupos iguais: G1 (OVH + terapia clínica) e G2 (OVH + terapia clínica + HBOT). No total, as cadelas do G2 foram submetidas a três sessões de HBOT, com intervalo de 24 horas entre as sessões. Todos os animais apresentaram pelo menos uma disfunção orgânica devido a sepse. Observou-se que os animais do G2 apresentaram melhora significativa nas condições clínicas e redução da pontuação SOFA inicial em 51%. Em contrapartida, os animais do G1 demonstraram redução de 29%. A terapia hiperbárica foi eficaz na redução da disfunção orgânica de cadelas em sepse por HEC-P, porém, não repercutiu significativamente na SvcO₂.

Palavras-chave: Terapia hiperbárica, SOFA *score*, SvcO₂, Sepse.

Abreviações: HEC-P (hiperplasia endometrial cística-piometra), SOFA (*Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment*), HBOT (oxigenioterapia hiperbárica), SvcO₂ (saturação venosa central de oxigênio).

Introdução

A Hiperplasia Endometrial Cística-Piometra (HEC-P) é uma enfermidade de alta incidência da medicina veterinária e comumente os animais acometidos por essa patologia são admitidos apresentando quadro de sepse ou choque séptico com disfunções orgânicas instaladas (Hagman, 2022; Filho et al., 2020). Clinicamente são pacientes com hipovolemia e hipotensão arterial decorrente da desidratação e vasodilatação sistêmica, resultando em menor débito cardíaco (Kislitsina et al., 2019).

Qualquer alteração hemodinâmica que resulte em redução da oferta de oxigênio, seja pela redução do volume intravascular (pré-carga), vasodilatação arterial e venosa (pós-carga) e depressão do miocárdio (contratilidade), ou causas que resultem em hipermetabolismo, desencadeiam desequilíbrio na entrega sistêmica de oxigênio, havendo menor demanda de oxigênio (Rivers et al., 2001). Como consequência, às células entram em estado de hipoxia e hipoperfusão tecidual, comprometendo a microperfusão. Caso a demanda por oxigênio tecidual não seja suprida, às células desenvolvem isquemia seguido por falência tecidual (Conti-patara et al., 2012; Singer et al., 2016).

A isquemia tecidual é uma das principais consequências após o desenvolvimento do quadro séptico (Minasyan, 2022), causada pela liberação de toxinas bacterianas, mediadores inflamatórios e radicais livres (Wu et al., 2018). Essa isquemia tecidual é responsável por induzir às células a buscarem por outras rotas metabólicas para obtenção de energia, como ativação do metabolismo anaeróbico (Oley et al., 2020). Entretanto, a rota anaeróbica é muito menos eficiente na produção de trifosfato de adenosina (ATP), além de produzir óxido nítrico e ácido láctico levando a acidose metabólica (Gouveia et al., 2022).

Em quadros críticos, podemos correlacionar a Saturação Venosa Central (SvcO₂) com o nível de hipoxia tecidual por consequência da redução do fornecimento. Soma-se a maior extração de oxigênio pelos tecidos, caracterizado por valores abaixo de 70% (Taylor & Tibby, 2020; Minasyan, 2022).

A HBOT consiste na administração de 100% de oxigênio dentro de um ambiente pressurizado com mais de 1 Atmosferas Absolutas (ATA), melhorando a difusão do oxigênio e aumentando sua disponibilidade aos tecidos (Takahashi et al., 1992; Yamanel et al., 2011). Suas principais indicações como método de tratamento ou terapia adjuvante são em processos inflamatórios sistêmicos, aumento da atividade antimicrobiana, infecções por queimaduras,

osteomielite, cicatrização de ferimentos crônicos e melhorar a perfusão tecidual de tecidos hipoperfundidos e isquêmicos (Memar et al., 2019).

Apesar dos efeitos da HBOT serem complexos e ainda pouco explorado na medicina veterinária, alguns estudos têm demonstrados resultados positivos em diversas enfermidades e seus benefícios com relação a seus efeitos terapêuticos sobre citocinas inflamatórias (diminuição de interleucinas-1 e 6, diminuição do fator de necrose tumoral), cicatrização de tecidos necrosados, melhorar a perfusão tecidual em tecidos hipoperfundidos, auxiliar na resposta de processos infecciosos, como na sepse (Kirby et al., 2019; Yang et al., 2020).

O presente estudo propôs a utilização da HBOT como método de terapia adjuvante no tratamento da sepse de cadelas com HEC-P utilizando a SvcO₂ como parâmetro de avaliação microhemodinâmico e a escala SOFA para quantificação e monitoração de disfunção orgânica.

Material e Métodos

Para este estudo clínico prospectivo foram incluídas oito cadelas, provenientes do Hospital Veterinário Universitário da Universidade Federal de Santa Maria, com diagnóstico de HEC-P em sepse, sem histórico de outras comorbidades associadas, com uma ou mais disfunção orgânica pelos critérios do SOFA *score*.

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos (G1 – OVH + terapia clínica e G2 – OVH + terapia clínica + HBOT), cada grupo contendo quatro animais. O G2, após OVH, foram submetidas a três sessões de HBOT como terapia adjuvante, seguindo as diretrizes propostas por Memar et al. (2019) com relação a pressão, duração e número de sessões.

Na admissão, realizou-se exame físico, hemograma, análise bioquímica (albumina, alanina aminotransferase, creatinina, fosfatase alcalina, proteínas totais e ureia) e,

posteriormente, gasometria de sangue venoso central com amostra colhida por cateter venoso central. Foram consideradas em condições de sepse pacientes que apresentaram ao menos uma disfunção orgânica de acordo com os critérios do SOFA *score*.

O tratamento pós-operatório foi padronizado para ambos os grupos. Tanto G1 quanto G2 receberam terapia clínica convencional, composta por antibioticoterapia (ceftriaxona 30 mg/kg, BID, associada com metronidazol 15 mg/kg, BID); anti-inflamatório não esteroide (meloxicam 0,1 mg/kg, SID), antiemético (ondansetrona 0,2 mg/kg, BID), analgesia opioide (metadona 0,2 mg/kg, TID), fluidoterapia (ringer com lactato na taxa de 2,5 mL/kg/h). Contudo, no G2, foi associado à terapia clínica convencional, três sessões de oxigenioterapia hiperbárica a 2 ATA, com duração de 75 minutos e intervalo de 24 horas entre às sessões.

Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment (SOFA)

Todos os animais incluídos no estudo passaram pela mesma triagem de avaliação utilizando o SOFA *score* para quantificação de disfunção orgânica individualmente e para o diagnóstico do quadro de sepse, recomendado pelo *The Third International Consensus Definition for Sepsis and Shock (Sepsis-3)*.

O SOFA *score* foi obtido e computado durante o período de internação de quatro dias, de acordo com os critérios descritos na literatura (RIPANTI et al., 2012; SINGER et al., 2016). Os dados laboratoriais necessários para o cálculo do SOFA score foram obtidos uma vez ao dia, com intervalo de 24 horas entre as coletas, totalizando quatro pontuações SOFA para cada animal de ambos os grupos.

A primeira coleta de amostras para o SOFA *score* ocorreu no momento da admissão do paciente ao centro cirúrgico (D0), seguida por novas coletas de amostras após o intervalo de 24 horas entre a coleta anterior. A segunda coleta ocorreu 24 horas após D0 (D1), a terceira coleta ocorreu após 48 horas de D0 (D2) e a quarta e última coleta ocorreu após 72 horas de D0 (D3).

Ao todo, foram avaliados seis sistemas (respiratório, cardiovascular, hepático, renal, neurológico e coagulação), sendo que cada um desses sistemas avaliados recebeu uma pontuação de 0 a 4, onde a pontuação igual ou superior a 2 a confirmação da existência de disfunção orgânica. Quando dois ou mais sistemas recebiam a pontuação igual ou superior a 2, caracterizava-se a instalação de disfunção múltipla de órgãos.

Para avaliação do sistema respiratório foi utilizada a relação pressão parcial de oxigênio / fração inspirada de oxigênio (PaO_2/FiO_2), com padronização da FiO_2 de 0,21 em ambos os grupos. Para avaliação do sistema cardiovascular foi utilizada a pressão arterial sistólica (PAS), aferida pelo método não invasivo com Doppler Vascular na artéria radial direita. A avaliação do sistema hepático foi realizada pela mensuração da albumina sérica. A avaliação do sistema renal foi realizada pela mensuração da creatinina sérica. A avaliação neurológica foi realizada seguindo a escala de coma de Glasgow modificada e a avaliação da coagulação foi realizada pela mensuração de plaquetas, conforme demonstrada na Tabela 1.

Saturação Venosa Central (SvcO₂)

Para avaliação e monitoração da hipoperfusão tecidual foi utilizada a Saturação Venosa Central (SvcO₂), com objetivo de quantificar a severidade da hipóxia tecidual e acompanhar a resposta ao tratamento clínico padrão e a resposta da HBOT como método adjuvante no pós-operatório. A SvcO₂ foi avaliada nos momentos: D0, D1, D2 e D3, totalizando quatro mensurações durante o período de internação do paciente.

Todas às amostras colhidas foram de sangue venoso central, por meio de cateter venoso central introduzido e fixado na veia jugular externa esquerda e sendo introduzida até o terceiro espaço intercostal, alojando a ponta do cateter entre a bifurcação da veia cava cranial e veia cava caudal. No total, cada amostra continha um volume de 1 mL de sangue venoso central e o

valor de $SvcO_2$ era obtido por meio de gasometria (Cobas® b 121 system, Roche-Suíça, Basiléia).

Terapia Hiperbárica Adjuvante

Os animais do G2 foram submetidos a sessões de HBOT no período pós-operatório durante o período de internação. Ao todo, foram realizadas quatro sessões com 2 ATA, intervalos de 24 horas entre uma sessão e outra, com duração de 75 minutos. A câmara hiperbárica utilizada neste estudo foi uma câmara hiperbárica monoplace (HVM®, HVM-H1-EUA, Flórida), de uso exclusivo para medicina veterinária.

Antes do paciente ser introduzido dentro da câmara hiperbárica, o mesmo era avaliado quanto aos seus parâmetros físicos e ausência de contraindicações para HBOT. A primeira sessão de HBOT (D0) foi realizada no mesmo dia do procedimento cirúrgico de OVH. Para tanto, o paciente ficou sob monitoração pós-anestésica durante o período de 1 hora para garantir sua completa recuperação antes de submetê-lo a HBOT. Ademais sessões ocorreram 24 horas (D1), 48 horas (D2) e 72 horas (D3) após a recuperação anestésica, respeitando o mesmo horário para todas as sessões.

Após o paciente ser introduzido dentro da câmara hiperbárica, a porta era fechada e verificava-se o comportamento do mesmo por 5 minutos. Então, dava-se início a fase de compressão da câmara com abertura da válvula de oxigênio e aumento da pressão de 1 psi por minuto. A pressurização do ambiente de forma gradual ocorria por 15 minutos até atingir a pressão desejada de 2 ATA e proporcionando aos pacientes um ambiente com 100% de oxigênio.

Com a câmara pressurizada a 2 ATA e a concentração de oxigênio a 100%, dava início a fase de tratamento propriamente dito, com a manutenção dessa pressão de 2 ATA por 45 minutos. Por fim, a fase de decompressão era iniciada pelo fechamento da válvula de oxigênio

e descompressão lenta de 1 psi por minuto da câmara durante o período de 15 minutos. Quando a pressão atingia 0 psi, a abertura da câmara era realizada e o paciente retirado. Com o paciente fora da câmara hiperbárica, realiza-se nova avaliação física do paciente antes de encaminhá-lo para o setor de internação.

É importante ressaltar que a paciente era ininterruptamente monitorada durante todo o período de sessão dentro da câmara hiperbárica para que no surgimento de qualquer sinal de efeito colateral grave, como convulsões, síncope ou barotrauma, a sessão fosse descontinuada e o suporte fosse prestado. Todas as sessões de HBOT dessa pesquisa, foram acompanhadas e supervisionadas pelo mesmo médico veterinário responsável, o qual possuía treinamento aprovado pela HVM[®] (*Hyperbaric Veterinary Medicine*), referente ao funcionamento da câmara e manejo dos animais. Não houve intercorrência que necessitasse a descontinuidade imediata da terapia.

Análise Estatística dos Resultados

Os dados foram submetidos ao teste de Shapiro-Wilk para avaliação da homogeneidade dos grupos, os conjuntos de valores foram considerados paramétricos quando $p > 0,05$. Dados paramétricos foram submetidos à Análise de Variância, seguida pelo teste *post-hoc* de Newman-Keuls. Dados não paramétricos foram analisados por teste de Mann-Whitney e/ou Kruskal-Wallis. Os dados de saturação venosa de oxigênio foram avaliados por Análise de Variância, seguida pelo teste *post-hoc* de Newman-Keuls. Os dados de SOFA foram avaliados por estatística não paramétrica, pelo teste de Kruskal-Wallis, quando comparados dados entre o mesmo tratamento, mas em tempos diferentes, e para comparação entre os grupos no mesmo intervalo de tempo, utilizou-se o teste de Mann-Whitney.

Resultados e Discussão

Todos os animais apresentaram pelo menos uma disfunção orgânica devido ao quadro de sepse, baseado no SOFA *score*, no dia da admissão (T0). A mediana do SOFA *score* dos animais do grupo G1 foi de 3,5 pontos no primeiro dia (T0) e 2,5 pontos no quarto dia (T3). Já o valor médio do SOFA *score* dos animais do grupo G2 foi de 8,5 pontos em T0 e 4,2 pontos em T3 (Tabela 2). O teste de Mann-Whitney revelou diferença significativa entre os grupos controle e HBOT no tempo D0 ($p=0,014$), mas não houve diferença estatística em D3 ($p=0,10$).

Com a terapia clínica convencional, observou-se redução de 29% da pontuação SOFA inicial dos animais do grupo G1. Em contrapartida, os animais do grupo G2, que tiveram incremento de sessões de oxigenioterapia hiperbárica, houve melhora da condição clínica (descrever um pouco mais essa melhora dos parâmetros um pouco mais – ex: alimentação) e redução de 51% da pontuação inicial (Figura 1).

Pelo critério de sorteio, os animais do grupo G2 foram admitidos em piores condições, demonstrado por uma pontuação SOFA maior que o grupo G1 (já trazer a discussão pra cá – só veio o resultado), porém, houve melhora significativamente maior, com redução acentuada da pontuação SOFA, refletindo-se em maior redução da disfunção orgânica nos pacientes que receberam HBOT associada a terapia clínica convencional.

Dois pacientes do grupo G2 foram admitidos em condições de choque séptico com múltiplas disfunções orgânicas, recebendo pontuações mais altas no SOFA *score* (11 e 10 pontos) e superiores aos outros animais do estudo. Ambos se apresentavam hipotensos (PAS < 85 mmHg), estupor responsivo apenas a estímulos nociceptivos (Glasgow 14), hipoalbuminêmicos (albumina < 2,2 mg/dL), com perda da função renal (creatinina de 7,0 e 3,5 mg/dL) e trombocitopenia (132.000 e 108.000). Ao final do tratamento associado com HBOT, ambos se apresentavam normotensos, nível de consciência alerta e sem déficits neurológicos, normoalbuminemia, normalização da atividade plaquetária e a função renal restabelecida em um dos animais, enquanto o outro ainda demonstrava aumento de creatinina (3,0 mg/dL).

Nos demais animais de ambos os grupos, às alterações clínicas no momento da admissão foram semelhantes, cada um apresentando uma ou duas disfunções orgânicas em consequência da sepse, principalmente quadro de hipotensão e hipoalbuminemia. Nesses casos, tanto a terapia clínica convencional quanto a associação com a HBOT foram eficientes na estabilização, não demonstrando diferença estatística no quarto dia de internação (T3).

Segundo os estudos de Ripanti et al. (2012) e Kalogianni et al. (2022), a utilização dos critérios de SOFA score possui ótima aplicabilidade em cães severamente doentes, principalmente aqueles em quadro de sepse, podendo ser utilizada para quantificar o grau de disfunção orgânica desde o momento da admissão, sua evolução e desfecho. Na medicina humana, o SOFA score é amplamente utilizada em casos de emergência, medicina interna e em pacientes de UTI para avaliação da condição e prognóstico dos pacientes em disfunção ou falência de múltiplos órgãos (Zhang et al., 2019). Além disso, o SOFA score serve como índice quantitativo e analisa alterações da função orgânica dos órgãos alvos por meio da oscilação do score SOFA dos pacientes dentro de 24 horas (Liu et al., 2022).

De acordo com as diretrizes Sepsis-3 de Singer et al., 2016, a sepse atualmente é classificada como disfunção orgânica com risco a vida devido à resposta exagerada e exacerbada do organismo devido ao processo infeccioso. Essa resposta inflamatória é responsável por conduzir o organismo a disfunções macro e microcirculatórias devido a privação de oxigênio aos tecidos, resultando em hipoperfusão e hipóxia sistêmica a diversos tecidos e vísceras (Caraballo & Jaimes, 2019).

Dessa maneira, disfunções e falências orgânicas são alterações constantemente presentes em quadros de sepse ou choque séptico, fazendo com que o sistema SOFA seja uma ferramenta valiosa na detecção dessas alterações, bem como quantificar, verificar o grau de gravidade ou antecipar possíveis complicações que possam vir a surgir em consequência da sepse (Grooth et al., 2017; Caraballo & Jaimes, 2019; Kalogianni et al., 2022).

Neste trabalho, com a utilização do SOFA score foi possível identificar os animais com diagnóstico de HEC-P em quadro de sepse, quantificar o número de disfunção orgânica, quais sistêmicas acometidos assim como sua evolução.

Segundo Poff et al. (2016), a HBOT aumenta os níveis de oxigênio dissolvido no plasma, elevando a PaO₂, fazendo com haja suplementação na disponibilidade de oxigênio para os tecidos, principalmente aqueles hipoperfundidos e melhorando o metabolismo celular. Segundo Rossignol et al. (2007), a utilização da HBOT de forma adjuvante em pacientes com SIRS, atualmente classificado como sepse, possui benefícios na redução do processo inflamatório pela diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias e a liberação do fator de necrose tumoral.

Para manutenção da respiração celular fisiológico, às células dos tecidos requerem em torno de 60 mL de oxigênio por litro de sangue. Quando essas células se encontram a 1 ATA (equivalente ao nível do mar), a concentração de oxigênio no sangue é de aproximadamente 3 mL/L (0,0031 mL/dL de sangue por mmHg de tensão arterial de oxigênio) (Leach et al., 1998; Piantadosi, 1999). Quando essas células são submetidas a pressão de 3 ATA, o oxigênio dissolvido no plasma sanguíneo atinge uma concentração de 60 mL/L, fazendo com que o metabolismo celular aeróbico ocorra de forma muito mais eficiente, sendo suficiente para suprir a demanda tecidual fisiológica sem a necessidade do oxigênio ligado e carregado pela hemoglobina, processo este denominado hiperóxia transitória (Leach et al., 1998).

Portanto, a HBOT tem papel importante na difusão de oxigênio principalmente naqueles tecidos isquêmicos e contribuir na oxigenação tecidual pós-isquêmico (Oley et al., 2020). Isso pode ser observado com a melhora gradual e redução da disfunção orgânica conforme eram realizadas as sessões de HBOT, com base na pontuação do SOFA score, sendo essencial na recuperação dos animais do G2, principalmente por demonstrarem piores condições que os animais do G1.

Segundo Memar et al. (2019) e Gouveia et al. (2022), a pressão mínima necessária para que haja efeitos terapêuticos da HBOT é de 1,4 ATA, e a pressão máxima tolerada é de 3 ATA. No presente estudo, a pressão de 2 ATA, submetidos a três sessões de 75 minutos, foi eficiente e obteve resultados positivos na redução da disfunção orgânicas desses animais. Além disso, não houve intercorrências ou efeitos colaterais durante as sessões e pós-sessões.

Apesar do resultado positivo acima citado, não foi verificada mudança significativa entre os grupos em um mesmo intervalo de tempo, nem entre o mesmo grupo nos diferentes tempos avaliados nos valores de SvcO₂. Em ambos os grupos, a média de SvcO₂ no momento da admissão e após quatro dias de tratamento foram semelhantes, demonstrando que a oxigenioterapia hiperbárica não interferiu significativamente nesse parâmetro (Tabela 3 e Figura 2).

Foram considerados animais com hipoperfusão tecidual aqueles que apresentaram valores de SvcO₂ inferiores a 70% (Conti-patara et al., 2013; Wittayachamnankul et al., 2020). Segundo Rivers et al. (2001), a utilização de parâmetros macrohemodinâmicos como pressão arterial e sinais vitais não são marcadores precoces para detecção de hipoxia e hipoperfusão sistêmica. Diante disso, marcadores microhemodinâmicos como saturação venosa central ou mista são parâmetros mais sensíveis para identificar redução da perfusão tecidual e guiar o tratamento com base nas alterações hemodinâmicas de pré-carga, pós-carga, contratilidade e conteúdo arterial de oxigênio.

De acordo com às diretrizes da Evans et al., 2021, a saturação venosa central de oxigênio ou saturação venosa mista de oxigênio possuem utilidade para avaliar o equilíbrio entre a oferta e consumo de oxigênio pelos tecidos, sobretudo naqueles pacientes críticos, como os de sepse (Gutierrez, 2020). Não podemos afirmar a ineficácia da HBOT sobre esse parâmetro, antes de aumentar as repetições de ambos os grupos. Ademais, deve-se considerar que a pior condição

dos animais sorteados para representar o grupo G2, possa ter interferido negativamente nesse resultado.

Apesar da HBOT ainda não ser amplamente difundida dentro da medicina veterinária, trata-se de metodologia em ascensão na área, obtendo resultados positivos com relação a melhora da sobrevivência e reduzindo a mortalidade em pacientes com quadro de sepse e endotoxemia em modelos experimentais (Halbach et al., 2019; Yang et al., 2020).

Além disso, a terapia hiperbárica possui outros efeitos terapêuticos benéficos ao paciente séptico, como estimulação da angiogênese (Muhonen et al., 2004), ação antioxidante e redução do estresse oxidativo (Sureda et al., 2016; Gao et al., 2017), auxílio na resposta imunológica com supressão da infecção e produção leucocitária fagocítica (Yamanel et al., 2011; Yang et al., 2020). Ainda que os efeitos citados não tenham sido alvo desse estudo, pode-se observar benefício evidente na associação da terapia hiperbárica ao tratamento convencional de OVH, resultando em melhora clínica e alta dos animais do grupo G2.

Conclusão

A oxigenioterapia hiperbárica com 100% de oxigênio pressurizado em 2 ATA, por 75 minutos, em três sessões pós-operatórias, demonstrou efeitos positivos e foi eficaz na redução da disfunção orgânica de cadelas em sepse por HEC-P. Contudo, apesar de observarmos melhora com relação a saturação venosa central, não conseguimos destacar a interferência da terapia hiperbárica nesse parâmetro com relação a terapia clínica convencional.

Fontes de Financiamento

Este trabalho foi realizado com apoio financeiro das Agências Federais brasileiras: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) – Brasil, e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) – Brasil.

Agradecimentos

À CAPES e ao CNPq, pela concessão das bolsas de estudo e auxílio ao longo da pesquisa. Agradecemos também à Fundação de Apoio à Tecnologia e Ciência (FATEC), pelo financiamento do projeto de extensão nº6030075, do qual parte dessa pesquisa foi financiada.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Tabelas

Tabela 1 – Critérios de avaliação de disfunção orgânica do SOFA score – *Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment*. Adaptado de Singer et al., 2016.

Escore de Avaliação Sequencial de Falha de Órgãos (SOFA)						
Sistemas	Variável	Escore 0	Escore 1	Escore 2	Escore 3	Escore 4
Respiratório	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	> 512	< 512	< 357	< 214	< 89
Cardiovascular	PAS (mmHg)	> 100	85 - 99	< 85	Norep. 0,1 – 0,5 ug/kg/min ug/kg/min	Norep. > 0,5 ug/kg/min
Neurológico	Glasgow modificado	> 16	15	14	12 – 13	< 11
Hepático	Albumina (mg/dL)	> 3,0	2,6 – 2,9	2,2 – 2,5	1,8 – 2,1	< 1,7
Renal	Creatinina (md/dL)	< 1,2	1,3 – 1,9	2,0 – 3,4	3,5 – 4,9	> 5,0
Coagulação	Plaqueta (x10 ³ /uL)	> 150.00	< 150.00	< 100.000	< 50.000	< 20.000

PaO₂ – Pressão parcial de oxigênio; FiO₂ – fração inspiratória de oxigênio

Tabela 2 – Média dos valores SOFA das cadelas em sepse com HEC-P dos grupos controle (G1) e hiperbárica (G2)

Grupos	T0	T1	T2	T3
G1	3,5 ± 0,5	2,2 ± 1,2	1,7 ± 09	2,5 ± 0,5
G2	8,5 ± 2,5	7,0 ± 2,8	6,2 ± 3,0	4,2± 2,0

Os dados foram expressos em média aritmética ± desvio padrão da média.

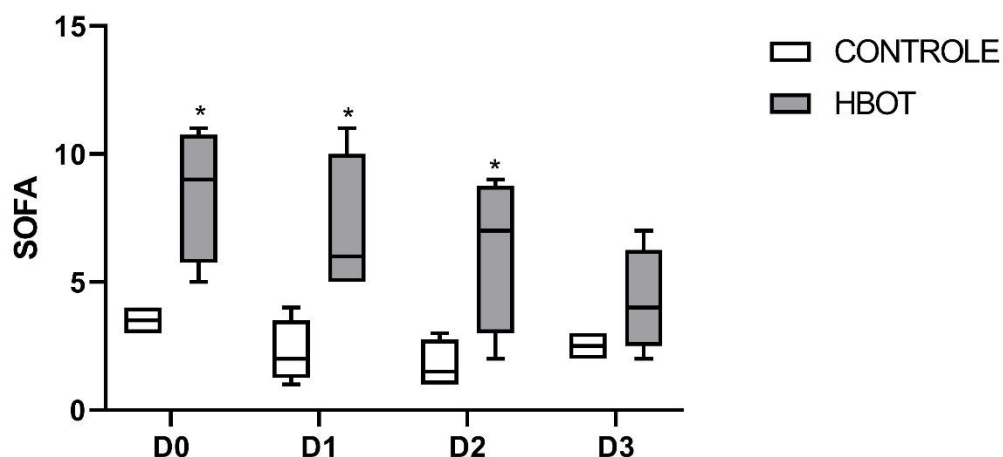
Tabela 3 – Médias dos valores de saturação venosa central dos animais das cadelas em sepse por HEC-P dos grupos controle (G1) e hiperbárica (G2)

Grupos	T0	T1	T2	T3
G1	72,8 ± 2,4	69,6 ± 3,9	70,7 ± 2,4	71,3 ± 1,8
G2	68,9 ± 7,6	68,3 ± 5,1	70,1 ± 8,3	69,6 ± 6,3

Os dados foram expressos em média aritmética ± desvio padrão da média.

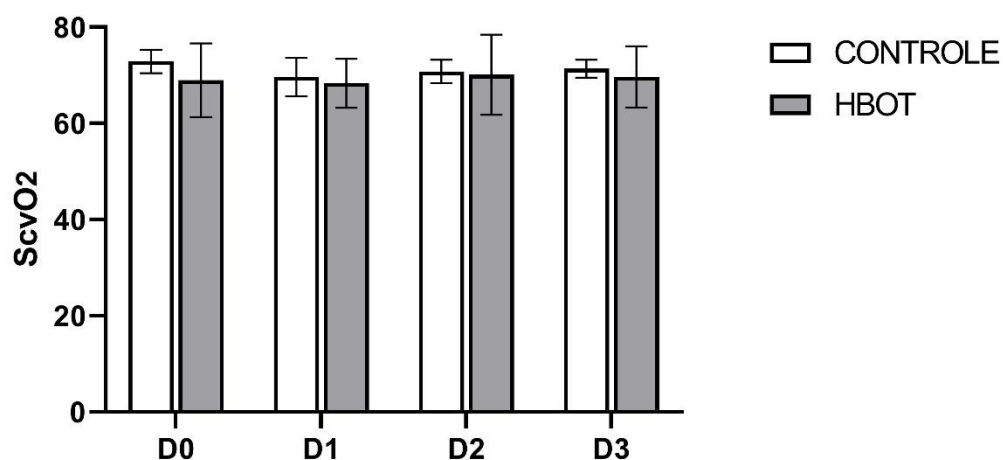
Figuras

Figura 1 – Representação estatística pelos testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis da pontuação SOFA score de cadelas em sepse por HEC-P



O teste de Mann-Whitney revelou diferença significativa entre os grupos controle e HBOT nos tempos D0 ($p=0,014$), D1 ($p=0,014$) e D2 ($p=0,042$), mas não houve diferença estatística no D3 ($p=0,10$). O teste de Kruskal-Wallis não revelou diferença estatística ao longo do tempo, nem no grupo controle ($p=0,09$), nem no grupo HBOT ($p=0,018$).

Figura 2 – Representação estatística pelos testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis da $SvcO_2$ de cadelas em sepse por HEC-P



Não houve diferença significativa nem entre os grupos em um mesmo intervalo de tempo, nem entre o mesmo grupo nos diferentes tempos analisados.

Referências

- Caraballo, C.; Jaimes, F., 2019. Organ dysfunction in sepsis: an ominous trajectory from infection to death. *Yale J. Biol. Med.* 92: 629-640.
- Conti-patara, A.; Caldeira, J. A.; Junior, E. M.; Carvalho, H. S., 2012. Changes in tissue perfusion parameters in dogs with severe sepsis/septic shock in response to goal-directed hemodynamic optimization at admission to icu and the relation to outcome. *Journal of veterinary emergency and critical care.* 14: 409 – 418. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2012.00769.x>
- Filho, R. R.; Brito, M. M.; Faustino, T. G.; Almeida, L. L.; Gardés, T. P.; Leite, R. F.; Vannuchi, C. I. Clinical changes and uterine hemodynamic in pyometra medically treated bitches. *Animals (Basel).* <https://doi.org/10.3390/ani10112011>.
- Gao, Z. X.; Rao, K.; Li, Y. H., 2017. Hyperbaric oxygen preconditioning improves postoperative cognitive dysfunction by reducing oxidante stress and inflammation. *Neural Regen. Res.* 12: 329-336. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.200816>.
- Gouveia, D.; Chichorro, M.; Cardoso, A.; Carvalho, C.; Silvia, C.; Coelho, T.; Dias, I.; Ferreira, A.; Martins, A., 2022. Hyperbaric oxygen therapy in systemic inflammatory response syndrome. *Veterinary Sciences*, 9(2): 33. <https://doi.org/10.3390/vetsci9020033>.
- Grooth, H. J.; Geenen, I. L.; Girbes, A. R.; Vincent, J. L.; Parienti, J. J.; Straaten, H. M., 2017. SOFA and mortality endpoints in randomized controlled trials: a systematic review and meta-regression analysis, *critical care.* 21: 38. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1609-1>.
- Gutierrez, G., 2020. Central and mixed venous O2 saturarion. *Turk J. Anaesthesiol. Reanim.* 48: 2-10. <https://doi.org/10.5152/TJAR.2019.140>.
- Hagman, R., 2022. Pyometra in small animals 2.0. *Vet. Clin. N. Am. Small Ani. Prac.* 52: 631-657. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2022.01.004>.

Halbach, J. L.; Prieto, J. M.; Wang, A. W.; Hawisher, D.; Cauvi, D. M.; Reyes, T. et al., 2019.

Early hyperbaric oxygen therapy improves survival in a model of severe sepsis. *Am. J.*

Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 317:160-168.

<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00083.2019>.

Kologianni, L.; Polizopoulou, Z. S.; Kazakos, G.; Kontopoulou, K.; Triantafyllou, E.;

Siarkou, V.; Ceron, J. J.; Chaintoutis, S. C.; Dovas, C. I.; Tamvakis, A.; Theodoridis, A.;

Savvas, I.; Diakou, A.; Soubasis, N., 2022. The role of the sequential organ failure assessment

score in evaluating the outcome in dogs with parvoviral enteritis. *Research in veterinary*

Science. 1: 44 – 51, <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2022.05.014>.

Kirby, J. P.; Snyder, J.; Schuerer, D. J.; Peters, J. S.; Bochicchio, G. V., 2019. Essentials of

hyperbaric oxygen therapy: 2019 review. *Mo. Med.* 116: 176-179.

Kislitsina, O.; Rich, J. D.; Wilcox, J. E.; Pham, D. T.; Churyla, A.; Vorovich, E. B.;

Ghafourian, K.; Yancy, C. W., 2019. Shock – classification and pathophysiological principles

of therapeutics. *Current Cardiology Reviews.* 15: 102 – 113.

<https://doi.org/10.2174/1573403X15666181212125024>.

Leach, R. M.; Rees, P. J.; Wilmschurts, P., 1998. Hyperbaric oxygen therapy. *ABC Oxyg.*

334:1140-1143. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7166.1140>.

Liu, C.; Suo, S.; Luo, L.; Chen, X.; Ling, C.; Cao, S., 2022. SOFA Score in relation to sepsis:

clinical implications in diagnosis, treatment, and prognostic assessment. *Comput. Math.*

Methods. Med. 2022: 7870434. <https://doi.org/10.1155/2022/7870434>.

Memar, M. Y.; Yekani, M.; Alizadeh, N.; Baghi, H. B., 2019. Hyperbaric oxygen therapy:

antimicrobial mechanisms and clinical application for infections. *Biomed. Pharmacother.*

109:440-447. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.142>.

Minasyan, H., 2022. Oxygen therapy for sepsis and prevention of complications. *Acute Crit.*

Care. 37:137-150. <https://doi.org/10.4266/acc.2021.01200>.

Muhonen, A.; Haaparanta, M.; Gronroos, T.; Bergman, J.; Knuuti, J.; Hinkka, S., et al., 2004.

Osteoblastic activity and neoangiogenesis in distracted bone of irradiated rabbit mandible with or without hyperbaric oxygen treatment. *Int. J. Oral Maxillofac Surg.* 33: 173-178.

<https://doi.org/10.1054/ijom.2003.0489>.

Oley, M. H.; Oley, M. C.; Islam, A. A.; Hatta, M.; Faruk, M.; Noersasongko, A. D., 2020.

Hyperbaric oxygen therapy in managing systemic inflammatory response syndrome caused by ischemia-reperfusion injury following hand replantation and long-term outcomes: A report of two cases. *Ann. Med. Surg.* 60:155-161. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.10.023>.

Piantadosi, C. A., 1999. Physiology of hyperbaric hyperoxia. *Respir. Care Clin. N. Am.* 5: 7-19.

Poff, A. M.; Kernagis, D.; D'agostino, D. P., 2016. Hyperbaric environment: oxygen and cellular damage versus protection. *Comprehensive physiology.* 7: 213 – 234.

<https://doi.org/10.1002/cphy.c150032>.

Raiser, A.; CASTRO, J. L.; SANTALUCIA, S., 2022. Choque In:_____ Clínica Cirúrgica do Trauma. São Paulo: MedVet. Cap. 5, p. 81-108.

Ripanti, D.; Dino, G.; Piovano, G.; Farca, A. M., 2012. Application of the sequential organ failure assessment score to predict outcome in critically ill dogs: preliminar results. *Schweiz arch tierheilkd.* 154: 325 – 330. <https://doi.org/10.1024/0036-237281/a000356>.

Rivers, E.; Nguyen, B.; Havstad, S.; Ressler, J.; Muzzin, A.; Knoblich, B.; Peterson, E.;

Tomlanovich, M., 2001. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The new england journal of medicine.* 345: 1368 – 1377. <https://doi.org/10.1056/nejmoa010307>.

Rossignol, S.; Schwab, M.; Schwartz, M.; Fehlings, M. G., 2007. Spinal cord injury: time to move? *J. Neurosci.* 27: 11782-11792. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3444-07.2007>.

Singer, M.; Deutschaman, C. S.; Seymour, C. W.; Shankar-hari, M.; Annane, D.; Bauer, M., et al, 2016. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *The journal of the american medical association*. 315: 801 – 810.

<https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>.

Sureda, A.; Batle, J. M.; Martorell, M.; Capo, X.; Tjada, S.; Tur, J. A., et al., 2016.

Antioxidant response of chronic wounds to hyperbaric oxygen therapy. *Plos One*. 11: 1-14.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163371>.

Takahashi, M.; Iwatsuki, N.; Ono, K.; Tajima, T.; Akama, M.; Koga, Y., 1992. Hyperbaric oxygen therapy accelerates neurologic recovery after 15-minutes complete global cerebral ischemia in dogs. *Crit. Care. Med*. 20:1588-1594. <https://doi.org/10.1097/00003246-199211000-00018>.

Taylor, M. D.; Tibby, S. M., 2020. Sometimes more is not Always better: ScvO₂ monitoring in pediatric sepsis. *Intensive Care Med*. 46: 1264-1266. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05946-2>.

Wu M.-Y.; Yiang G.-T.; Liao, W.-T.; Tsai, a. P.-Y.; Cheng, Y.-L.; Cheng, P.-W., 2018.

Current mechanistic concepts in ischemia and reperfusion injury. *Cell. Physiol. Biochem*. 46:1650-1667. <https://doi.org/10.1159/000489241>.

Wittayachamnankul, B.; Apaijai, N.; Sutham, K.; Chenthanakij, B., et al., 2020. High central venous oxygen saturation is associated with mitochondrial dysfunction in septic shock: a prospective observational study. *J. Cell Mol. Med*. 24: 6485-6493.

<https://doi.org/10.1111/jcmm.15299>.

Yamanel, L.; Kaldirim, U.; Oztas, Y.; Coskun, O.; Poyrazoglu, Y.; Durusu, M.; Cayci, T.; Ozturk, A., et al., 2011. Ozone therapy and hyperbaric oxygen treatment in lung injury in septic rats. *Int. J. Med. Sci*. 8: 48-55. <https://doi.org/10.7150/ijms.8.48>.

Yang, H. W.; Choi, S.; Song, H.; Lee, M. J.; Kwon, J. E.; Lee, H. A.; Kim, K., 2020. Effect of hyperbaric oxygen therapy on acute liver injury and survival in a rat cecal slurry peritonitis model. *Life (Basel)*. 10: 283. <https://doi.org/10.3390/life10110283>.

Zhang, H.; Campos, I.; Chan, L., et al., 2019. Association of central venous oxygen saturation variability and mortality in hemodialysis patients. *Blood Purif.* 47: 246-253. <https://doi.org/10.1159/000494630>.

3 CONCLUSÃO

Em conclusão, a oxigenioterapia hiperbárica com 100% de oxigênio pressurizado em 2 ATA, por 75 minutos, em três sessões pós-operatórias, demonstrou efeitos positivos e foi eficaz na redução da disfunção orgânica de cadelas em sepse por HEC-P. Contudo, apesar de observamos melhora com relação a saturação venosa central, não conseguimos destacar a interferência da terapia hiperbárica nesse parâmetro com relação a terapia clínica convencional.

REFERÊNCIAS

- ALMZAIEL, A. J.; BILLINGTON, R.; SMERDON, G.; MOODY, A. J. Effects of hyperbaric oxygen treatment on antimicrobial function and apoptosis of differentiated HL-60 (neutrophil-like) cells. **Life Sci.** 93: 125-131,2013. Disponível em: <[Effects of hyperbaric oxygen treatment on antimicrobial function and apoptosis of differentiated HL-60 \(neutrophil-like\) cells - ScienceDirect](#)>. Acessado em: 20 jan. 2023. DOI: 10.1016/j.lfs.2013.06.003.
- BENTLEY, A. M.; OTTO, C. M.; SHOFER, F. S. Comparison Of Dogs With Septic Peritonitis: 1988 – 1993 versus 1999 – 2003. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care.** 17:391-8, 2007. Acessado em: 20 jan. 2023. DOI: 10.1111/j.1476-4431.2007.00251.x
- BIGLIARDI, E.; PARMIGIANI, E.; CAVIRANI, S.; LUPPI, A.; BONATI, L.; CORRADI, A. Ultrasonography and cystic hyperplasia-pyometra complex in the bitch. **Reproduction in Domestic Animals.** 39: 136-140, 2004. Disponível em: < [Ultrasonography and Cystic Hyperplasia-Pyometra Complex in the Bitch - Bigliardi - 2004 - Reproduction in Domestic Animals - Wiley Online Library](#)>. Acessado em: 20 jan. 2023. DOI: 10.1111/j.1439-0531.2004.00489.x.
- CARABALLO, C.; JAIMES, F. Organ dysfunction in sepsis: an ominous trajectory from infection to death. **Yale J. Biol. Med.** 92: 629-640, 2019. Disponível em: <[Focus: Death: Organ Dysfunction in Sepsis: An Ominous Trajectory From Infection To Death - PMC \(nih.gov\)](#)>. Acessado em: 20 jan. 2023.
- CONTI-PATARA, A.; CALDEIRA, J. A.; JUNIOR, E. M.; CARVALHO, H. S. Changes in tissue perfusion parameters in dogs with severe sepsis/septic shock in response to goal-directed hemodynamic optimization at admission to icu and the relation to outcome. **Journal of veterinary emergency and critical care.** 14: 409 – 418, 2012. Disponível em: < [Changes in tissue perfusion parameters in dogs with severe sepsis/septic shock in response to goal-directed hemodynamic optimization at admission to ICU and the relation to outcome - Conti-Patara - 2012 - Journal of Veterinary Emergency and Critical Care - Wiley Online Library](#)>. Acessado em: 20 jan. 2023. DOI:10.1111/j.1476-4431.2012.00769.x
- DAUWE, P. B., et al. Does Hyperbaric oxygen therapy work in facilitating acute wound healing: a systematic review. **Plastic and Reconstructive Surgery.** 133: 208 – 215, 2014. Disponível em: <[Does hyperbaric oxygen therapy work in facilitating acute wound healing: a systematic review - PubMed \(nih.gov\)](#)> . Acessado em: 20 jan 2023. DOI:10.1097/01.prs.0000436849.79161.a4.

- EVANS, L.; RHODES, A.; ALHAZZANI, W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic Shock 2021. **Intensive Care Med.** 47: 1181-1247, 2021. Disponível em: < [Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021 - PubMed \(nih.gov\)](#)>. Acessado em: 20 jan 2023. DOI:10.1007/s00134-021-06506-y.
- FILHO, R. R.; BRITO, M. M.; FAUSTINO, T. G.; ALMEIDA, L. L.; GARDÉS, T. P.; LEITE, R. F.; VANNUCHI, C. I, 2020. Clinical changes and uterine hemodynamic in pyometra medically treated bitches. **Animals (Basel)**. 10: 2011. Disponível em: < [Clinical Changes and Uterine Hemodynamic in Pyometra Medically Treated Bitches - PMC \(nih.gov\)](#)>. Acessado em: 20 jan 2023. DOI: 10.3390/ani10112011.
- GAO, Z. X.; RAO, K.; LI, Y. H. Hyperbaric oxygen preconditioning improves postoperative cognitive dysfunction by reducing oxidante stress and inflammation. **Neural Regen. Res.** 12: 329-336, 2017. Disponível em: < [Hyperbaric oxygen preconditioning improves postoperative cognitive dysfunction by reducing oxidant stress and inflammation - PMC \(nih.gov\)](#)>. Acessado em 20 jan 2023. DOI: 10.4103/1673-5374.200816.
- GAUTIER, A.; GRAFF, E. C.; BACEK, L.; FISH, E. J.; WHITE, A.; PALMER, L.; KUO, K. Effects of ovariohysterectomy and hyperbaric oxygen therapy on systemic inflammation and oxidation in dogs. **Frontiers in Veterinary Science**. 6: 506, 2019. Disponível em: < [Effects of Ovariohysterectomy and Hyperbaric Oxygen Therapy on Systemic Inflammation and Oxidation in Dogs - PMC \(nih.gov\)](#)>. Acessado em: 20 jan 2023. DOI: 10.3389/fvets.2019.00506.
- GOUVEIA, D.; CHICHORRO, M.; CARDOSO, A.; CARVALHO, C.; SILVIA, C.; COELHO, T.; DIAS, I.; FERREIRA, A.; MARTINS, A. Hyperbaric oxygen therapy in systemic inflammatory response syndrome. **Veterinary Sciences**, 9: 33, 2022. Disponível em: < [Hyperbaric Oxygen Therapy in Systemic Inflammatory Response Syndrome - PMC \(nih.gov\)](#)>. Acessado em 20 jan 2023. DOI: 10.3390/vetsci9020033.
- GROOTH, H. J.; GEENEN, I. L.; GIRBES, A. R.; VINCENT, J. L.; PARIENTI, J. J.; STRAATEN, H. M. SOFA and mortality endpoints in randomized controlled trials: a systematic review and meta-regression analysis. **Critical Care**. 21: 38, 2017. Disponível em: < [SOFA and mortality endpoints in randomized controlled trials: a systematic review and meta-regression analysis - PMC \(nih.gov\)](#)>. Acessado em: 20 jan 2023. DOI: 10.1186/s13054-017-1609-1.

- GUTIERREZ, G. Central and mixed venous O₂ saturation. **Turk J. Anaesthesiol. Reanim.** 48: 2-10, 2020. Disponível em: <[Central and Mixed Venous O₂ Saturation - PMC \(nih.gov\)](#)>. Acessado em: 20 jan 2023. DOI: 10.5152/TJAR.2019.140.
- HAGMAN, R. Pyometra in small animals 2.0. **Vet. Clin. N. Am. Small Ani. Prac.** 52: 631-657, 2022. Disponível em: <[Pyometra in Small Animals 2.0 - ScienceDirect](#)>. Acessado em: 20 jan 2023. DOI: 10.1016/j.cvsm.2022.01.004.
- HALBACH, J. L.; PRIETO, J. M.; WANG, A. W.; HAWISHER, D.; CAUVI, D. M.; REYES, T. et al. Early hyperbaric oxygen therapy improves survival in a model of severe sepsis. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.** 317:160-168, 2019. Disponível em: <[Translational Physiology: Early hyperbaric oxygen therapy improves survival in a model of severe sepsis - PMC \(nih.gov\)](#)>. Acessado em: 20 jan 2023. DOI: 10.1152/ajpregu.00083.2019.
- JITPEAN, S.; STROM-HOLST, B.; EMANUELSON, U.; HOGLUND, O. V.; PETTERSSON, A., et al. Outcome of pyometra in female dogs and predictors of peritonitis and prolonged postoperative hospitalization in surgically treated cases. **BMC Vet. Res.** 10: 6, 2014. Disponível em: <[Outcome of pyometra in female dogs and predictors of peritonitis and prolonged postoperative hospitalization in surgically treated cases - PMC \(nih.gov\)](#)>. Acessado em: 20 jan 2023. DOI: 10.1186/1746-6148-10-6.
- KENNEY, E. M.; ROZANSKI, E. A.; RUSH, J. E.; BURESS, A. M.; BERG, J. R.; SILVERSTEIN, D. C., et al. Association between outcome and organ system dysfunction in dogs with sepsis: 114 cases (2003 – 2007). **Journal of the american veterinary medical association.** 236:83-7, 2010. Disponível em: <[Association between outcome and organ system dysfunction in dogs with sepsis: 114 cases \(2003-2007\) - PubMed \(nih.gov\)](#)>. Acessado em 20 jan 2023. DOI: 10.2460/javma.236.1.83.
- KIRBY, J. P.; SNYDER, J.; SCHUERER, D. J.; PETERS, J. S.; BOCHICCHIO, G. V. Essentials of hyperbaric oxygen therapy: 2019 review. **Mo. Med.** 116: 176-179, 2019. Disponível em: <[Essentials of Hyperbaric Oxygen Therapy: 2019 Review - PMC \(nih.gov\)](#)>. Acessado em: 20 jan 2023.
- KISLITSINA, O.; RICH, J. D.; WILCOX, J. E.; PHAM, D. T.; CHURYLA, A.; VOROVICH, E. B.; GHAFOURIAN, K.; YANCY, C. W. Shock – classification and pathophysiological principles of therapeutics. **Current Cardiology Reviews.** 15: 102 – 113, 2019. Disponível em: <[Shock – Classification and Pathophysiological Principles of Therapeutics - PMC \(nih.gov\)](#)>. Acessado em 20 jan 2023. DOI: 10.2174/1573403X15666181212125024.
- KOLOGIANI, L.; POLIZOPOULOU, Z. S.; KAZAKOS, G.; KONTOPOULOU, K.; TRIANTAFYLLOU, E.; SIARKOU, V.; CERON, J. J.; CHAINTOUTIS, S. C.; DOVAS, C.

- I.; TAMVAKIS, A.; THEODORIDIS, A.; SAVVAS, I.; DIAKOU, A.; SOUBASIS, N. The role of the sequential organ failure assessment score in evaluating the outcome in dogs with parvoviral enteritis. **Research in veterinary Science**. 1: 44 – 51, 2022. Disponível em: < [The role of the sequential organ failure assessment score in evaluating the outcome in dogs with parvoviral enteritis - ScienceDirect](#)>. Acessado em: 20 jan 2023. DOI: 10.1016/j.rvsc.2022.05.014.
- LEACH, R. M.; REES, P. J.; WILMSHURTS, P. Hyperbaric oxygen therapy. **ABC of Oxygen**. 334:1140-1143, 1998. Disponível em: <[ABC of oxygen: Hyperbaric oxygen therapy - PMC \(nih.gov\)](#)>. Acessado em 20 jan 2023. DOI: 10.1136/bmj.317.7166.1140.
- LEAL, L. M.; MARTINS, A. R. C. Afecções cirúrgicas de emergências – piometra in: _____ **afecções cirúrgicas emergenciais em pequenos animais “guia prático para o clínico de cães e gatos”**. São Paulo: MedVet, 2014. Cap. 2, p. 54 – 57.
- LERCHE, C.; CHRISTOPHERSEN, L.; KOLPEN, M.; NIELSEN, P.; TROSTUP, H.; THOMSEN, K.; HYLDEGAARD, O.; BUNDGAARD, H.; JENSEN, P. O.; HOIBY, N. Hyperbaric oxygen therapy augments tobramycin efficacy in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. **Int. J. Antimicrob. Agents**. 50: 406-412, 2017. Disponível em: < [Hyperbaric oxygen therapy augments tobramycin efficacy in experimental Staphylococcus aureus endocarditis - ScienceDirect](#)>. Acessado em 20 jan 2023. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.04.025.
- LIU, C.; SUO, S.; LUO, L.; CHEN, X.; LING, C.; CAO, S. SOFA Score in relation to sepsis: clinical implications in diagnosis, treatment, and prognostic assessment. **Comput. Math. Methods. Med.** 2022: 7870434., 2022. Disponível em: < [SOFA Score in relation to Sepsis: Clinical Implications in Diagnosis, Treatment, and Prognostic Assessment - PMC \(nih.gov\)](#)>. Acessado em 20 jan 2023. DOI: 10.1155/2022/7870434.
- MACPHAIL, C.; FOSSUM, T. W. Cirurgias do Sistema Reprodutor e Genital In: _____: **Cirurgia de Pequenos Animais**. 5 ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2021. Cap. 26, p. 720-787.
- MEMAR, M. Y.; YEKANI, M.; ALIZADEH, N.; BAGHI, H. B. Hyperbaric oxygen therapy: antimicrobial mechanisms and clinical application for infections. **Biomed. Pharmacother.** 109:440-447, 2019. Disponível em: < [Hyperbaric oxygen therapy: Antimicrobial mechanisms and clinical application for infections - ScienceDirect](#)>. Acessado em: 20 jan 2023. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.10.142.

- MINASYAN, H. Oxygen therapy for sepsis and prevention of complications. **Acute Crit. Care.** 37:137-150, 2022. Disponível em: <[Oxygen therapy for sepsis and prevention of complications - PMC \(nih.gov\)](#)>. Acessado em: 20 jan 2023. DOI: 10.4266/acc.2021.01200.
- MUHONEN, A.; HAAPARANTA, M.; GRONROOS, T.; BERGMAN, J.; KNUUTI, J.; HINKKA, S., et al. Osteoblastic activity and neoangiogenesis in distracted bone of irradiated rabbit mandible with or without hyperbaric oxygen treatment. **Int. J. Oral Maxillofac Surg.** 33: 173-178, 2004. Disponível em: <[Osteoblastic activity and neoangiogenesis in distracted bone of irradiated rabbit mandible with or without hyperbaric oxygen treatment - International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery \(ijoms.com\)](#)>. Acessado em 20 jan 2023. DOI: 10.1054/ijom.2003.0489.
- OLEY, M. H.; OLEY, M. C.; ISLAM, A. A.; HATTA, M.; FARUK, M.; NOERSASONGKO, A. D. Hyperbaric oxygen therapy in managing systemic inflammatory response syndrome caused by ischemia-reperfusion injury following hand replantation and long-term outcomes: A report of two cases. **Ann. Med. Surg.** 60:155-161, 2020. Disponível em: <[Hyperbaric oxygen therapy in managing systemic inflammatory response syndrome caused by ischemia-reperfusion injury following hand replantation and long-term outcomes: A report of two cases - PMC \(nih.gov\)](#)>. Acessado em: 20 jan 2023. DOI: 10.1016/j.amsu.2020.10.023.
- PIANTADOSI, C. A. Physiology of hyperbaric hyperoxia. **Respir. Care Clin. N. Am.** 5: 7-19, 1999. Disponível em: <[Physiology of hyperbaric hyperoxia - PubMed \(nih.gov\)](#)>.
- POFF, A. M.; KERNAGIS, D.; D'AGOSTINO, D. P. Hyperbaric environment: oxygen and cellular damage versus protection. **Comprehensive physiology.** 7: 213 – 234, 2016. Disponível em: <[Hyperbaric Environment: Oxygen and Cellular Damage versus Protection - Poff - Major Reference Works - Wiley Online Library](#)>. Acessado em: 20 jan 2023. DOI: 10.1002/cphy.c150032.
- PRAPAIWAN, N.; MANEE-IN, S.; OLANRATMANEE, E.; SRISUWATANASAGUL, S. Expression of Oxytocin, Progesterone, and Estrogen Receptors in the Reproductive Tract of Bitches With Pyometra. **Theriogenology.** 89: 131-139, 2017. Disponível em: <[Expression of oxytocin, progesterone, and estrogen receptors in the reproductive tract of bitches with pyometra - ScienceDirect](#)>. Acessado em 20 jan 2023. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2016.10.016.
- PRASAD, V. D.; KUMAR, P. R.; SREENU, M. Pyometra in bitches: a review of literature. **Res. Rev. J. Vet. Sci. Technol.** 6: 12-20, 2018. DOI: 10.37591/rrjovst.v6i2.563.
- QUARTUCCIO, M.; LIOTTA, L.; CRISTARELLA, S.; LANTERI, G.; LENI, A.; D'ARRIGO, T.; MAJO, M. Contrast-Enhanced Ultrasound in Cystic Endometrial Hyperplasia-

- Pyometra Complex in the Bitch: A Preliminary Study. **Animals**. 10: 1368, 2020. Disponível em: < [Contrast-Enhanced Ultrasound in Cystic Endometrial Hyperplasia–Pyometra Complex in the Bitch: A Preliminary Study - PMC \(nih.gov\)](#)>. Acessado em: 20 jan 2023. DOI: 10.3390/ani10081368
- RAISER, A.; CASTRO, J. L.; SANTALUCIA, S. Choque In: _____ **Clínica Cirúrgica do Trauma**. São Paulo: MedVet. Cap. 5, p. 81-108, 2022.
- RHODES, A.; EVANS, L. E.; ALHAZZANI, W., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic Shock:2016. **Intensive Care Med**. 43: 304-377, 2017. Disponível em: < [Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 | SpringerLink](#)>. Acessado em 20 jan 2023. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.
- RIPANTI, D.; DINO, G.; PIOVANO, G.; FARCA, A. M. Application of the sequential organ failure assessment score to predict outcome in critically ill dogs: preliminar results. **Schweiz arch tierheilkd**. 154: 325 – 330, 2012. Disponível em: < [Application of the Sequential Organ Failure Assessment Score to predict outcome in critically ill dogs: preliminary results - PubMed \(nih.gov\)](#)>. Acessado em: 20 jan 2023. DOI: 10.1024/0036- 23 7281/a000356.
- RIVERS, E.; NGUYEN, B.; HAVSTAD, S.; RESSLER, J.; MUZZIN, A.; KNOBLICH, B.; PETERSON, E.; TOMLANOVICH, M. Early goal-directed therapy in the treatment of severe 2 sepsis and septic shock. **The new england journal of medicine**. 345: 1368 – 1377, 2001. Disponível em: < [Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock | NEJM](#)>. Acessado em: 20 jan 20223. DOI: 10.1056/nejmoa010307.
- ROONEY, Z.; NADEL, S. Optimizing intensive care management in paediatric sepsis. **Current Opinion in Infectious Diseases**. 22:264 – 271, 2009. Disponível em: <[Optimizing intensive care management in paediatric sepsis - PubMed \(nih.gov\)](#)>. Acessado em: 20 jan 2023. DOI: 10.1097/QCO.0b013e328329c493.
- ROSSIGNOL, S.; SCHWAB, M.; SCHWARTZ, M.; FEHLINGS, M. G. Spinal cord injury: time to move? **J. Neurosci**. 27: 11782-11792, 2007. Disponível em: < [Symposium: Spinal Cord Injury: Time to Move? - PMC \(nih.gov\)](#)>. Acessado em 20 jan 2023. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3444-07.2007.
- SINGER, M.; DEUTSCHAMAN, C. S.; SEYMOUR, C. W.; SHANKAR-HARI, M.; ANNANE, D.; BAUER, M., et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). **The journal of the american medical association**. 315: 801 – 810, 2016. Disponível em: <[The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock \(Sepsis-3\) - PMC \(nih.gov\)](#)>. Acessado em: 20 jan 2023. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.

- SUREDA, A.; BATLE, J. M.; MARTORELL, M.; CAPO, X.; TJADA, S.; TUR, J. A., et al. Antioxidant response of chronic wounds to hyperbaric oxygen therapy. **Plos One**. 11: 1-14, 2016. Disponível em: < [Antioxidant Response of Chronic Wounds to Hyperbaric Oxygen Therapy - PMC \(nih.gov\)](#)>. Acessado em: 20 jan 2023. DOI: 10.1371/journal.pone.0163371.
- TAKAHASHI, M.; IWATSUKI, N.; ONO, K.; TAJIMA, T.; AKAMA, M.; KOGA, Y. Hyperbaric oxygen therapy accelerates neurologic recovery after 15-minutes complete global cerebral ischemia in dogs. **Crit. Care. Med.** 20:1588-1594, 1992. Disponível em: < [Hyperbaric oxygen therapy accelerates neurologic recovery after 15-minute complete global cerebral ischemia in dogs - PubMed \(nih.gov\)](#)>. Acessado em: 20 jan 2023. DOI: 10.1097/00003246-199211000-00018.
- TAYLOR, M. D.; TIBBY, S. M. Sometimes more is not Always better: ScvO₂ monitoring in pediatric sepsis. **Intensive Care Med.** 46: 1264-1266, 2020. Disponível em: < [Sometimes more is not always better: ScvO₂ monitoring in pediatric sepsis | SpringerLink](#)>. Acessado em: 20 jan 2023. DOI: 10.1007/s00134-020-05946-2.
- WIJewardana, V.; SUGIURA, K.; WIJESekera, D. P. et al. Effect of ovarian hormones on maturation of dendritic cells from peripheral blood monocytes in dogs. **J. Vet. Med. Sci.** 77: 771-775, 2015. Disponível em: < [Effect of ovarian hormones on maturation of dendritic cells from peripheral blood monocytes in dogs - PMC \(nih.gov\)](#)>. Acessado em: 20 jan 2023. DOI: 10.1292/jvms.14-0558.
- WINKLEY, K. P.; GREENFIELD, C. L. Potential Prognostic Indicators In Diffuse Peritonitis Treated With Open Peritoneal Drainage In The Canine Patient. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care.** 10:259, 2000. Acessado em: 20 jan 2023. DOI: 10.1111/j.1476- 4431.2000.tb.00011.x
- WITTAYACHAMNANKUL, B.; APAIJAI, N.; SUTHAM, K.; CHENTHANAKIJ, B., et al. High central venous oxygen saturation is associated with mitochondrial dysfunction in septic shock: a prospective observational study. **J. Cell Mol. Med.** 24: 6485-6493, 2020. Disponível em: < [High central venous oxygen saturation is associated with mitochondrial dysfunction in septic shock: A prospective observational study - PMC \(nih.gov\)](#)>. Acessado em: 20 jan 2023. DOI: 10.1111/jcmm.15299.
- WU M.-Y.; YIANG G.-T.; LIAO, W.-T.; TSAI, A. P.-Y.; CHENG, Y.-L.; CHENG, P.-W. Current mechanistic concepts in ischemia and reperfusion injury. **Cell. Physiol. Biochem.** 46:1650-1667, 2018. Disponível em: < [Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury - PubMed \(nih.gov\)](#)>. Acessado em: 20 jan 2023. DOI: 10.1159/000489241.

YAMANEL, L.; KALDIRIM, U.; OZTAS, Y.; COSKUN, O.; POYRAZOGLU, Y.; DURUSU, M.; CAYCI, T.; OZTURK, A., et al. Ozone therapy and hyperbaric oxygen treatment in lung injury in septic rats. **Int. J. Med. Sci.** 8: 48-55, 2011. Disponível em: < [Ozone Therapy and Hyperbaric Oxygen Treatment in Lung Injury in Septic Rats - PMC \(nih.gov\)](#)>. Acessado em: 20 jan 2023. DOI: 10.7150/ijms.8.48.

YANG, H. W.; CHOI, S.; SONG, H.; LEE, M. J.; KWON, J. E.; LEE, H. A.; KIM, K. Effect of hyperbaric oxygen therapy on acute liver injury and survival in a rat cecal slurry peritonitis model. **Life (Basel)**. 10: 283, 2020. Disponível em: < [Ozone Therapy and Hyperbaric Oxygen Treatment in Lung Injury in Septic Rats - PMC \(nih.gov\)](#)>. Acessado em 20 jan 2023. DOI: 10.3390/life10110283.

ZHANG, H.; CAMPOS, I.; CHAN, L., et al. Association of central venous oxygen saturation variability and mortality in hemodialysis patients. **Blood Purif.** 47: 246-253, 2019. Disponível em: < [Association of Central Venous Oxygen Saturation Variability and Mortality in Hemodialysis Patients - PubMed \(nih.gov\)](#)>. Acessado em: 20 jan 2023. DOI: 10.1159/000494630.

ZHENG, H.-H.; DU, C.-T.; ZHANG, Y.-Z.; YU, C.; HUANG, R.-L.; TANG, X.-Y.; XIE, G.-H. Identification of canine pyometra-associated metabolites using untargeted metabolomics. **Int. J. Mol. Sci.** 23: 14161, 2022. Disponível em: <[Identification of Canine Pyometra-Associated Metabolites Using Untargeted Metabolomics - PMC \(nih.gov\)](#)>. Acessado em: 20 jan 2023. DOI: 10.3390/ijms232214161.