

## A importância do Glicocalice Endotelial no manejo fluidoterápico na rotina clínica de pequenos animais

Bruno de Vargas Gonçalves<sup>1\*</sup>, Luca Santi Engel<sup>2</sup>, Bruno Generoso Faria<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Discente no Curso de Medicina Veterinária – Centro Universitário de Belo Horizonte - UniBH – Belo Horizonte/MG – Brasil – \*Contato: brvargaas@outlook.com

<sup>2</sup>Mestrando em Ciência animal, clínica e cirurgia veterinária pela UFMG - Belo Horizonte/MG - Brasil

<sup>3</sup>Docente no Curso de Medicina Veterinária - Centro Universitário de Belo Horizonte - UniBH – Belo Horizonte/MG – Brasil

### INTRODUÇÃO

A fluidoterapia é um método amplo com grande importância na abordagem aos pacientes veterinários em regime de internação, baseando-se fisiologicamente na distribuição da água (componente responsável por 60 a 70% do peso vivo dos animais) nos compartimentos do organismo, o líquido intracelular (LIC) e líquido extracelular (LEC). O LIC é composto por volume de líquido localizado dentro das células, 67% do volume total, sendo responsável pela manutenção do ambiente intracelular.<sup>1,7</sup> Já o LEC, 33% restante, é composto pelo volume sanguíneo e volume plasmático, que pode ainda ser dividido em componentes circulantes e não circulantes, com o segundo estando localizado no glicocálix (GLX) e entre células epiteliais vasculares, além de outros quatro sub compartimentos: o volume de fluido, volume intersticial, a linfa e os líquidos transcelulares.<sup>7</sup>

O Glicocálix endotelial (GLX), é uma matriz de fibras moleculares, composta principalmente por glicoproteínas e glicolípídios, que reveste os vasos sanguíneos e preenche as lacunas entre as células endoteliais e cobre a superfície dos capilares. GLX desempenha funções importantes, como proteção, atuando como uma barreira física, em que protege as células endoteliais contra agressões do fluxo sanguíneo e danos mecânicos, além de atuar como defesa contra patógenos e substâncias tóxicas, auxiliando na resposta inflamatória, ajudando a mediar a adesão de leucócitos, modula fatores de coagulação, e por fim, ajuda na regulação da permeabilidade, permitindo a passagem de moléculas e células através da parede do vaso sanguíneo, contribuindo para troca e desvio de líquidos entre o interstício e plasma.<sup>2</sup>

O presente trabalho tem como foco, elucidar a pertinência do GLX, quando há necessidade de abordar protocolos com fluidoterapia na clínica de pequenos animais, de forma a contribuir para um melhor uso dessa terapia e avanços na medicina veterinária.

### MATERIAL ou MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa. Foram utilizadas as bases “Scholar Google”, “Scielo” e “Pubmed”, com auxílio dos buscadores “Fluid therapy”, “consensus”, “guidelines” e “review”. Foram então selecionados nove artigos da busca, priorizando aqueles publicados entre os anos de 2019 e 2024, advindos de revistas como, *Veterinary Frontiers*, *AAHA/AAFP*, *ScienceDirect* e *Scientific reports*.

### RESUMO DE TEMA

Os fluidoterápicos são considerados medicamentos, capazes de alterar os fluidos entre os compartimentos, LIC, LEC e intersticial, assim, é necessário que haja uma prescrição adequada com taxa e dose ideal, para melhor adaptação aos compartimentos, a fim de alcançar um efeito terapêutico e evitar sobrecarga de volume.<sup>7</sup> Dito isso, há algumas formas de manejar, como cálculos pré-definidos, monitoramento constante do paciente, através de parâmetros físicos e clínicos, exames complementares, e treinamento de equipe.<sup>7</sup>

A microcirculação é definida por vasos sanguíneos <200-300 micrômetros de diâmetro, com pequenas artérias, arteríolas, capilares e vênulas em sua constituição,<sup>1</sup> exercendo um papel fundamental em diversas situações clínicas, sendo um dos critérios para escolha final do protocolo a ser utilizado na fluidoterapia, portando o GLX como um fator fisiológico estrutural crucial para definir a terapêutica.

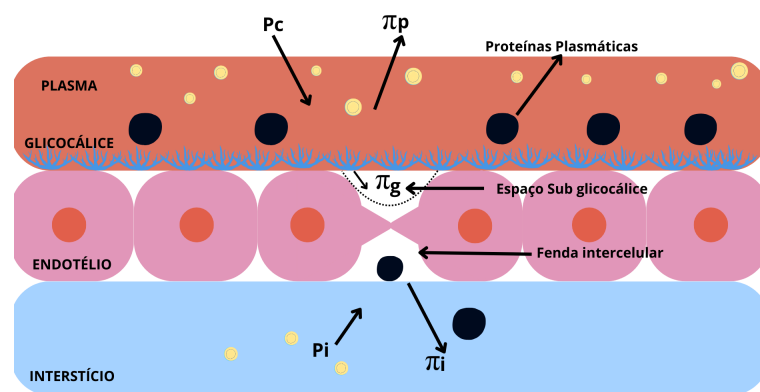
O GLX endotelial foi introduzido na medicina a partir do princípio de *Starling*, ao qual estuda as hipóteses sobre absorção de fluido tecidual para o plasma dentro dos capilares teciduais.<sup>2,11</sup> *Ernest Starling*, um fisiologista inglês, abordou em 1896, as forças que resultam na formação do LEC e linfa por uma taxa de filtração capilar ( $\frac{J_v}{A}$ ) do plasma do sangue circulante.<sup>2</sup> Após estudos e experimentos, chegou a conclusão de

que, a pressão hidrostática na extremidade arterial ( $P_i$ ) dos capilares era maior do que na extremidade venosa, o fluido poderia ser filtrado do plasma para os tecidos na extremidade arterial e reabsorvidos na extremidade venosa, sugerindo um equilíbrio das pressões hidrostática e coloidosmótica através das paredes microvasculares ( $\Pi_p$ ),<sup>2</sup> criando então, a equação a partir da força de filtração: (Fig. 1).

$$\frac{J_v}{A} = L_p [(P_c - P_i) - \sigma (\Pi_p - \Pi_i)]$$

Conforme a compreensão sobre a estrutura microvascular e suas funções, houve avanço, então, sugeriu-se que as características da filtração capilar se encontram, na verdade, em uma camada endotelial de glicocálice (GLX), mostrando então, que o efeito  $\Pi_i$  (Pressão oncótica) sobre a troca de líquido ao nível capilar é menor do que previsto na equação anterior. Necessário a modificação, introduzindo a  $\Pi_g$  (pressão oncótica das proteínas plasmática do sub glicocálice) para substituir  $\Pi_i$ .<sup>2,11</sup> (Fig. 1).

$$\frac{J_v}{A} = L_p [(P_c - P_i) - \sigma (\Pi_p - \Pi_g)]$$



**Figura 1:** Hipótese inicial modificada de fluxo de fluido através da membrana capilar.  $P_c$ , Pressão hidrostática capilar;  $P_i$ , Pressão hidrostática intersticial;  $\Pi_p$  Pressão oncótica plasmática;  $\Pi_i$  Pressão oncótica intersticial;  $\Pi_g$  Pressão oncótica do glicocálice. (Fonte: traduzido e adaptado de (PARDO et al., 2024., WADDEL. 2022).

Desta forma, determinou, que os capilares filtram o líquido para o espaço intersticial ao longo de todo seu comprimento, sem que ocorra absorção na extremidade venosa. A direção do fluido não será alterada, porém, a pressão oncótica das proteínas plasmáticas (PCO) resiste a essa filtração, fazendo com que, a maior parte do líquido filtrado seja recolhido pela circulação através das vias linfáticas.<sup>2,11</sup>

A microcirculação é vital para a entrega de nutrientes e oxigênio para células e remoção de resíduos dos leitos teciduais.<sup>3,11</sup> Há associação com controle sistêmico e local, estando sujeito a alterações funcionais e impactos na perfusão tecidual, ao qual não refletem nos parâmetros clínicos. Considerando a complexidade da microcirculação e sua regulação multifatorial, é plausível afirmar que essa perfusão será afetada de várias formas em resposta a condições patológicas.<sup>3</sup>

Como mencionado, em situações patológicas, ocorre uma compensação inicial, que varia conforme a causa. O sistema circulatório pode se ajustar em vasoconstrição ou vasodilatação, através de combinações de diversos fatores endógenos do músculo liso vascular (tabela 1.).<sup>3</sup> A resposta inicial do organismo ao trauma, dor e hemorragia é controlada principalmente pelo sistema nervoso simpático, que libera epinefrina e norepinefrina, ao qual, causa vasoconstrição, especialmente nas arteríolas grandes que abastecem os músculos esqueléticos, já as arteríolas menores, reagem de forma mais variada, podendo se contrair em alguns locais e dilatar em



## XIV Colóquio Técnico Científico de Saúde Única, Ciências Agrárias e Meio Ambiente

outros. Isso permitirá uma regulação mais precisa do fluxo sanguíneo microcirculatório, dependendo da demanda metabólica e da hierarquia circulatória tecidual (cérebro, coração).<sup>3</sup> Fatores locais resultantes de trauma e hemorragia também provocam alteração nas pequenas arteríolas, o que reduz na entrega de oxigênio causa hipóxia tecidual, que costumam levar a vasodilatação.<sup>3</sup> Através do trauma, inflamação e choque, as células endoteliais vasculares podem sofrer expansão significativa devido ao aumento da permeabilidade da membrana, acidose e falhas no transporte de eletrólitos.<sup>3</sup> Ao considerar o tamanho do lúmen capilar, essa expansão adicional pode prejudicar o fluxo sanguíneo capilar de maneira significativa.<sup>3</sup> Esses efeitos a montante e a jusante vão afetar o fluxo capilar e a entrega de oxigênio e nutrientes.<sup>3</sup> A vasoconstrição desvia o sangue da circulação capilar (reduzindo o número de vasos), enquanto a vasodilatação e a obstrução causam estagnação.<sup>3</sup>

O choque séptico, por exemplo, que é definido quando se há refratariedade na hipotensão, hiperlactatemia e disfunção orgânica, pode causar alterações na microcirculação que são consideradas contribuintes para o desenvolvimento da falência orgânica.<sup>6</sup> Acredita-se que há degradação do GLX em casos de sepse, a partir de citocinas inflamatórias, já que o paciente estará em um quadro de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS).<sup>4,6</sup> A redução estrutural do GLX pode resultar em alterações na permeabilidade vascular, levando a perda de fluido intravascular e edema tecidual.<sup>6</sup> A terapia com fluidos é considerada um dos pilares no tratamento de sepse e choque séptico, a ressuscitação volêmica é importante nesses casos, porém, ela pode agravar os danos ao GLX, e em modelos experimentais, a hipervolemia vem sido relacionada à essa degradação.<sup>4,6</sup> Há um acúmulo de albumina na superfície luminal, e quando ocorre dano ao GLX essa camada proteica é reduzida, o que contribui para diminuição da pressão oncótica capilar.<sup>6</sup> Estudos evidenciados, recomendam o uso de fluidos contendo albumina, ao qual, podem proteger o GLX, uma vez que a albumina transporta esfingosina-1-fosfato, uma molécula lipídica que atua como mediador de comunicação celular.<sup>6</sup> É previsível de que se haja elevação da concentração de glicose circulante em pacientes com quadro de sepse ou choque séptico, ao qual, pode degradar o GLX, por isso, se faz necessário um controle glicêmico ideal, através de insulino terapia para proteção do GLX.<sup>4</sup>

O GLX vem se tornando um fator de suma importância em situações que necessitam de ressuscitação volêmica, protocolo esse, que busca administrar fluidos intravenosos para reverter quadros de hipoperfusão tecidual.<sup>1,9</sup> Portanto, quando há um aumento da permeabilidade da membrana capilar, uma quantidade maior de fluido pode se mover para o interstício ou cavidade corporal, resultando em edema tecidual, efusão ou ambos.<sup>8</sup> Esse tipo de manejo pode resultar na eliminação do GLX, potencializando a disfunção microcirculatória, a inflamação e a pró coagulação.<sup>8</sup> Por isso, há um crescente interesse no desenvolvimento de estratégias de fluidos “glico protetoras” ou terapias adjuvantes durante a fase de ressuscitação.<sup>8</sup> Atualmente, existem formas de se avaliar a degradação do GLX, através de exames complementares, como por exemplo a utilização de biomarcadores, já que, quando o GLX é danificado, componentes são liberados na circulação sanguínea. Entre esses biomarcadores, o syndecan-1, que são componentes estruturais básicos do GLX, e o principal indicador de lesão do GLX em ratos e humanos, a endotelina-1 (ET-1) e dimetilarginina assimétrica (ADMA) que são ativadas por espécies reativas de oxigênio e citocinas pró-inflamatórias, e por último, o fator de crescimento endotelial vascular-A (VEGF-A), que controla a permeabilidade vascular, proliferação, sobrevivência e inflamação das células endoteliais.<sup>5</sup> Em ensaios clínicos em pequenos animais, demonstrou-se que o syndecan-1 e ET-1 podem ser usados como biomarcadores diagnósticos, e ET-1 e VEGF-A podem ser utilizados como biomarcadores prognósticos,<sup>5</sup> induzindo a utilização desses marcadores na rotina clínica, para melhor avaliação do GLX e otimização terapêutica.

**Tabela 1:** Mediadores químicos endógenos do músculo liso vascular (COOPER; SILVERSTEIN, 2021).

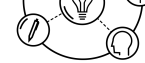
VASOCONSTRIÇÃO	VASODILATAÇÃO
Tromboxano A2	Prostaciclina
Endotelinas	Óxido Nítrico
Vasopressina	Histamina
Angiotensina 2	Quinonas
Epinefrina/Norepinefrina	Dióxido de Carbono (CO <sub>2</sub> )
Hipotermia	Hipertermia
Hiperóxia	Hipóxia
Alcalose	Acidose

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

A fluidoterapia é um dos principais fatores para uma terapêutica eficaz, e é importante ter entendimento fisiológico abrangente para melhores escolhas. O Glicocálice Endotelial, é uma estrutura complexa, com diversas funções cruciais para a homeostase circulatória, portanto, fundamental para entender distúrbios mais complexos na rotina clínica de pequenos animais. Ainda, se torna difícil a execução rotineira da avaliação da degradação do GLX, no entanto, há estudos em humanos, e animais, já instaurando a prática, para auxiliar em diagnósticos, tratamentos e prognósticos. Logo, fisiologicamente, o GLX está bem estruturado e conceituado, porém, é necessário mais estudos para sua avaliação e implementação clínica.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CHOW, R. S. Terms, definitions, nomenclature, and routes of fluid administration. *Frontiers in Veterinary Science*, v. 7, n. 1, p. 1-5, 15 jan. 2021.
2. CHOHAN, A.; DAVIDOW, E. Líquidos corporais e termorregulação: farmacologia clínica e administração de soluções de líquidos, eletrólitos e componentes sanguíneos. In: LUMB, W. J.; JONES, E. B. *Anestesiologia e analgesia*. 5. ed. [S. l.: s. n.], 2015. cap. 21, p. 1165-1171.
3. COOPER, E. S.; SILVERSTEIN, D. C. Fluid therapy and the microcirculation in health and critical illness. *Frontiers in Veterinary Science*, v. 8, n. 1, p. 1-8, 13 maio 2021.
4. IBA, T.; LEVY, J. H. Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v. 17, n. 2, p. 283-294, fev. 2019.
5. MERVE IDER et al. Evaluation of endothelial glycocalyx injury biomarkers in feline hemotropic mycoplasmosis. *Scientific Reports*, v. 14, n. 1, p. 1-10, 5 jun. 2024.
6. MONTEALEGRE, F.; LYONS, B. M. Fluid therapy in dogs and cats with sepsis. *Frontiers in Veterinary Science*, v. 8, n. 1, p. 1-7, 25 fev. 2021.
7. PARDO, M. et al. 2024 AAHA fluid therapy guidelines for dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 60, n. 4, p. 131-163, 1 jul. 2024.
8. SMART, L.; HUGHES, D. The effects of resuscitative fluid therapy on the endothelial surface layer. *Frontiers in Veterinary Science*, v. 8, n. 1, p. 1-6, 7 maio 2021.
9. VALVERDE, A. Fluid resuscitation for refractory hypotension. *Frontiers in Veterinary Science*, v. 8, n. 8, p. 1-8, 10 mar. 2021.
10. WADDELL, L. Colloid osmotic pressure and osmolality. In: SILVERSTEIN, D. C.; HOPPER, K. (eds.). *Small Animal Critical Care Medicine*. 3. ed. St. Louis: Elsevier, 2022. p. 1054-1058.
11. WOODCOCK, T. E.; MICHEL, C. C. Advances in the Starling principle and microvascular fluid exchange; consequences and implications for fluid therapy. *Frontiers in Veterinary Science*, v. 8, n. 1, p. 1-7, 6 abr. 2021.



**XIV Colóquio Técnico Científico de Saúde Única,  
Ciências Agrárias e Meio Ambiente**