



U N I V E R S I D A D E

LUSÓFONA

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

AVALIAÇÃO DA ANÁLISE SERIADA DO LACTATO COMO VALOR PROGNÓSTICO EM CÃES

Dissertação de Mestrado apresentada a provas públicas para a obtenção de grau de mestre em Medicina Veterinária, orientada pelo Professor Doutor Lénio Bruno Martins Ribeiro e pelo Doutor Bruno Miguel Tavares Ferreira.

Margarida Vital Serrão Pereira de Carvalho nº21700908

2024

www.lusofona.pt



UNIVERSIDADE
LUSÓFONA

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

AVALIAÇÃO DA ANÁLISE SERIADA DO LACTATO COMO VALOR PROGNÓSTICO EM CÃES

VERSÃO FINAL

Dissertação defendida em provas públicas na Universidade Lusófona, Centro Universitário de Lisboa no dia 06/03/2024, perante o júri, nomeado pelo Despacho de Nomeação n.º: 74/2006, de 24 de março, com a seguinte composição:

Presidente: Prof.^a Doutora Margarida Alves

Arguente: Prof.^a Doutora Ângela Martins (Universidade Lusófona)

Orientador: Prof. Doutor Lénio Bruno Martins Ribeiro

Este trabalho também foi orientado pelo Doutor Bruno Miguel Tavares Ferreira (co-orientador) e pela Doutora Ana Grave (orientadora externa).

Margarida Vital Serrão Pereira de Carvalho, n.º21700908

2024

www.ulusofona.pt

*Se tiver o hábito de fazer as coisas com alegria,
raramente encontrará situações difíceis.*

Robert Baden-Powell

Agradecimentos

À Universidade Lusófona, em particular, à Faculdade de Medicina Veterinária por possibilitar a realização de um sonho. Aos docentes pela dedicação e exigência que me ajudaram a formar e preparar para o desempenho desta nobre profissão.

Ao Professor Doutor Lénio pela sua orientação, partilha de conhecimento e disponibilidade que me ofereceu desde o primeiro momento.

Ao Professor Bruno Tavares, e à equipa da Clínica Veterinária da Boa Nova, pela oportunidade, pela amizade e sobretudo pelo voto de confiança que em mim depositaram.

A todo o corpo clínico do Centro Hospitalar Veterinário, em particular à Dra. Ana Grave, pela generosidade com que me acolheram e pelo crescimento que me proporcionaram. Aos meus caros colegas de estágio Maria, Joana, Madalena, Catarina, Jorge, Sofia, Raquel, Inês, Vânia e Francisca por terem tornado esta uma das fases mais felizes e bonitas de todo este trajeto, sem vocês nunca teria sido o mesmo.

Às minhas queridas potas, Inês, Patrícia e Laura, por todas as nossas aventuras, por todas as gargalhadas e lágrimas que partilhámos, por terem estado ao meu lado diariamente durante estes longos 6 anos. A todos os meus colegas e a todos aqueles com quem a determinada altura me cruzei ao longo deste percurso.

Aos meus pais e irmão, as peças fundamentais da minha vida, pelo vosso amor e apoio incondicionais, são a minha força e inspiração, sem vocês nada faria sentido, sou-vos eterna e inteiramente grata. À minha família, em especial aos meus avós, por estarem sempre presentes e por serem a luz que me guia. Aos meus amigos, principalmente à Ana, por ser a maior e melhor companheira de vida.

Ao Dr. Marco Salgado, o meu primeiro professor, mentor e grande amigo, por tudo. À Clínica Veterinária da Villa, Hospital Veterinário de Aveiro, Hospital Referência Veterinária Montenegro, Hospital Veterinário da Arrábida, Centro Veterinário de Alverca e respetivos profissionais por me terem permitido evoluir.

À minha Bondi, pela sua infinita lealdade e companhia em todas as horas, e simplesmente por ser a cadela mais linda do mundo.

Resumo

O lactato é um biomarcador vital na medicina de urgências e cuidados intensivos, tanto em medicina humana como veterinária. Concentrações elevadas e persistentes de lactato estão associados a taxas de mortalidade superiores pelo que, a sua medição e monitorização seriada são dados cruciais para a previsão de sobrevivência. Estes são dados extremamente relevantes, pois possibilitam antecipar a evolução do caso e auxiliar na tomada de decisões clínicas.

Os objetivos principais deste estudo foram estudar a relação entre a *clearance* do lactato e a sobrevivência, bem como averiguar o seu valor de prognóstico. Os casos foram selecionados tendo por base os critérios mínimos da qSOFA score e SIRS, bem como pela presença de hiperlactatémia ($>2,5\text{mmol/L}$). 21 cães foram elegíveis para este estudo. A análise seriada teve início no momento de admissão hospitalar, seguida pelas 2 e 6 horas após admissão. Verificou-se diferenças estatisticamente significativas ($p=0,006$) a partir da sexta hora após admissão, no grupo de sobreviventes. Revelando assim, a probabilidade de um prognóstico positivo quando associado à *clearance* efetiva da concentração de lactato.

Apesar das limitações inerentes, estes resultados demonstram que a medição seriada do lactato tem valor de prognóstico, principalmente a partir das seis horas. Contudo, o metabolismo do lactato e a sua influência em processos tanto fisiológicos como patológicos, permanece um paradigma. Deste modo, mais estudos com maior número de variáveis são necessários.

Palavras-Chave: lactato, *clearance*, prognóstico, cuidados intensivos, urgências.

Abstract

Lactate is a biomarker used in emergency and intensive care medicine, both in human and veterinary medicine. High and persistent concentrations of lactate are associated with elevated mortality rates, therefore performing a serial measurement and monitorization, will provide a predictive value of survival. These data are extremely valuable, it enables to anticipate the case evolution and aid any possible medical decision.

The main objectives of this study were to examine the relation between lactate clearance and outcome, as well as to investigate its prognostic value. In this sense, cases were selected based upon the minimal criteria of qSOFA score and SIRS, as well as hyperlactatemia ($>2,5\text{mmol/L}$). 21 dogs were eligible for this study. Serial measurement began at hospital admission, followed by 2 and 6 hours post admission. Statistically differences were detected ($p=0,006$) at six hours post admission, within the survival group. Revealing the favorable probability of positive outcome when associated with an effective lactate clearance.

Although the intrinsic study limitations, these results prove that lactate serial blood analysis has high prognostic value, primarily upon the first six hours. However, lactate metabolism and its influence on both physiological and pathological processes remains a paradigm, requiring for that reason further studies with a superior number of variables.

Keywords: lactate, clearance, prognosis, critical care, emergencies.

Lista de Abreviaturas

°C – grau Celsius

ALI – “Acute Lung Injury”

ARDS – Síndrome de Insuficiência Respiratória Aguda, do inglês “Acute Respiratory Distress Syndrome”

ATP – Adenosina Trifosfato, do inglês “Adenosine TriPhosphate”

CaO₂ – Concentração de oxigênio no sangue arterial, do inglês “Oxygen Content in Arterial Blood”

CARS – Síndrome de Resposta Anti-inflamatória Compensatória, do inglês “Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome”

CEBEA – Comissão de Ética e Bem Estar Animal

CHV – Centro Hospitalar Veterinário

CID – Coagulação Intravascular Disseminada

CO – Débito cardíaco, do inglês “Cardiac Output”

CO₂ – Fórmula química de dióxido de carbono, do inglês “Carbon Dioxide”

DAMP – Padrão molecular associado a danos, do inglês “Damage Associated Molecular Pattern”

DO₂ – Distribuição de oxigênio, do inglês “Oxygen Delivery”

ECA – Enzima Conversora de Angiotensina

g/dL – Grama por decilitro

H₂O – Fórmula química da água

Hb – Hemoglobina

HR – Frequência Cardíaca, do inglês “Heart Rate”

IL-1 – Interleucina 1

Kg – Quilogramas

LDH – Lactato desidrogenase

MCT's – Proteínas transportadoras de monocarboxilato, do inglês “Monocarboxylate Transporters”

mg/dL – Miligrama por decilitro

ml/kg/h – Mililitro por quilograma por hora

mmol/L – Milimol por litro

MODS – Síndrome de disfunção orgânica múltipla, traduzido do inglês “Multiple Organ Dysfunction Syndrome”

NADH – Dinucleótido de nicotinamida de adenina, do inglês “Nicotinamide Adenine Dinucleotide”

NAD⁺ – forma oxidada do dinucleótido de nicotinamida de adenina

O₂ – Fórmula química de oxigénio

OMS – Organização Mundial de Saúde

PAM – Pressão Arterial Média

PAMP – Padrão molecular associado a patógenos, do inglês “Pathogen Associated Molecular Pattern”

PaO₂ – Pressão Parcial de Oxigénio no Plasma Arterial

POC – “Point of Care”

PVC – Pressão Venosa Central

qSOFA – “Quick Sequential Organ Failure Assessment”

s – Segundos

SaO₂ – Saturação Arterial de Oxigénio da Hemoglobina

SIRS – Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica, do inglês “Systemic Inflammatory Response Syndrome”

SOFA – “Sequential Organ Failure Assessment”

ST – Volume Sistólico, do inglês “Stroke Volume”

SUB – Bypass Ureteral Subcutâneo, do inglês “Subcutaneous Ureteral Bypass”

SVR – Resistência Vascular Sistêmica, do inglês “Systemic Vascular Resistance”

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral Alfa, do inglês “Tumour Necrosis Factor alpha”

TRC – Tempo de Repleção Capilar

VO₂ – Consumo de Oxigênio pelos tecidos, do inglês “Oxygen Consumption by tissues”

Índice

Índice de Tabelas	12
Índice de Gráficos.....	13
Índice de Figuras.....	14
Casuística de Estágio	15
AniCura CHV Porto Hospital Veterinário.....	15
Clínica Veterinária da Boa Nova.....	18
I. Introdução.....	20
I.1. Choque: Uma Visão Geral.....	21
I.2. Hipoperfusão	27
I.3. Lactato.....	29
I.3.1. Paradigma Lactato	36
I.4. Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica.....	39
I.5. Septicémia	42
II. Material e Métodos	45
II.1. Seleção da Amostra.....	45
II.2. Recolha de Dados.....	46
II.3. Análise Estatística.....	47
III. Resultados	48
III.1. Grupo de Estudo	48
III.1.1. Análise dos valores de Lactato entre Sobreviventes e Não sobreviventes ...	49
III.1.1.1. Análise dos valores de Lactato entre os diferentes tempos de recolha dos Sobreviventes	50
III.1.1.2. Análise dos valores de Lactato entre os diferentes tempos de recolha dos Não sobreviventes	50
IV. Discussão	51
V. Conclusões.....	55
VI. Referências Bibliográficas	56

Apêndices.....	I
Apêndice: Protocolo elaborado para recolha de dados.	I
Anexos.....	II
Anexo: Escala de Coma de Glasgow Modificada.....	II

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Número de horas por escala.....	15
Tabela 2 - Diferentes relações entre DO2 e VO2 mediante a causa subjacente (Adaptado de Thomas & Boller, 2018).....	23
Tabela 3 - Fases de evolução do choque e respetivos sinais clínicos observados (Adaptado de Byers, 2017).....	24
Tabela 4 - Tipos de acidose láctica e respetivas causas (Adaptado de Beer, 2017).	34
Tabela 5 - Critérios SIRS para o cão e gato, por diversos autores (Adaptado de Sharp, 2019).	39
Tabela 6 - Disfunções multiorgânicas possíveis devido ao SIRS (Adaptado de Silverstein, 2014).	41
Tabela 7 - Adaptação da SOFA score para medicina veterinária (Adaptado de Ripanti, Dino, Piovano & Farca, 2012).	43
Tabela 8 - Critérios da qSOFA score (Adaptado de Singer et al., 2016).....	43
Tabela 9 - Dados da amostra de estudo.	48
Tabela 10 - Análise do lactato no grupo dos sobreviventes e não sobreviventes.	49

Índice de Gráficos

Gráfico 1 - Distribuição da casuística por área de especialidade CHV.	16
Gráfico 2 - Distribuição percentual da casuística por espécie CHV.	16
Gráfico 3 - Distribuição percentual da casuística por área de especialidade.	18
Gráfico 4 - Distribuição percentual da casuística por espécie.	18
Gráfico 5 - Diagramas de extremos e quartis: Distribuição dos valores com base nos tempos de recolha do lactato.	50

Índice de Figuras

Figura 1 - Representação esquemática da "árvore da vida" (Adaptado de Cooper, 2019)	22
Figura 2 - Relação entre DO_2 e VO_2 (Adaptado de Thomas & Boller, 2018).	22
Figura 3 - Conceito do transporte de lactato (Adaptado de Brooks, 2018).	30
Figura 4 - Fórmulas químicas de L-Lactato e D-Lactato (Adaptado de Rosenstein, Tennent-Brown & Hughes, 2018).	30
Figura 5 - Conversão química do piruvato em lactato através da catalisação da enzima lactato desidrogenase (Adaptado de Rosenstein, Tennent-Brown & Hughes, 2018).	31
Figura 6 - Distinção química de lactato e acidose láctica (Adaptado de Rosenstein, Tennent-Brown & Hughes, 2018).	32
Figura 7 - Esquematização do metabolismo do lactato a nível celular e nos tecidos (Adaptado de Gómez & Mizock, 2018).	33
Figura 8 - Fisiopatologia do trauma (Adaptado de Lynch & Goggs, 2019).	38
Figura 9 – Fluxograma experimental do estudo.	45

Casuística de Estágio

O estágio curricular foi realizado no âmbito da área clínica de animais de companhia, tendo tido a duração total de 8 meses. O mesmo teve lugar no AniCura Centro Hospitalar Veterinário (CHV) Porto Hospital Veterinário e na Clínica Veterinária da Boa Nova, entre 1 de setembro de 2022 e 28 de fevereiro de 2023, e 1 de março de 2023 e 30 de abril de 2023, respetivamente.

Ambos permitiram contactar com a realidade da profissão e através disso aprender e consolidar conhecimentos teóricos através da prática clínica, bem como desenvolver capacidades e competências interpessoais e pessoais que certamente irão ser benéficas no desempenho de funções futuro.

AniCura CHV Porto Hospital Veterinário

O AniCura CHV Porto Hospital Veterinário é um hospital de referência em medicina veterinária, localizado no Porto, tendo como diretor clínico o Dr. André Pereira. É um hospital multidisciplinar com atendimento permanente 24 horas durante todo o ano, e possui especialização em oncologia, urgências, cuidados intensivos, anestesia, imagiologia, cirurgia, neurologia, dermatologia e oftalmologia.

O horário de estágio decorreu sob a forma de turnos, sendo que estes se alternavam pelas seguintes áreas: internamento, consultas, imagiologia e cirurgia. A escala de internamento/fim-de-semana variava entre os horários: 8h30-16h30; 16h30-23h30. A escala de consultas variava entre os horários: 9h-17h; 13h30-21h. A escala de cirurgia variava entre os horários: 8h-16h; 13h30-21h. Os turnos de imagiologia e noite possuíam apenas um horário: 9h-17h; 23h30-8h30 respetivamente. Na tabela abaixo (Tabela 1) é possível constatar a distribuição final de horas realizadas pelos diversos serviços hospitalares.

Tabela 1 - Número de horas por escala.

Escala	Horas
Imagiologia	112
Fim-de-semana/Feriados	128
Consultas	133
Cirurgia	134,5
Noite	144
Internamento	277
Total	928,5

No total, foi possível contactar com cerca de 812 casos clínicos, das mais diversas áreas de especialidade, como pode ser observado no Gráfico 1. No Gráfico 2 está representada a distribuição percentual da casuística por espécie.

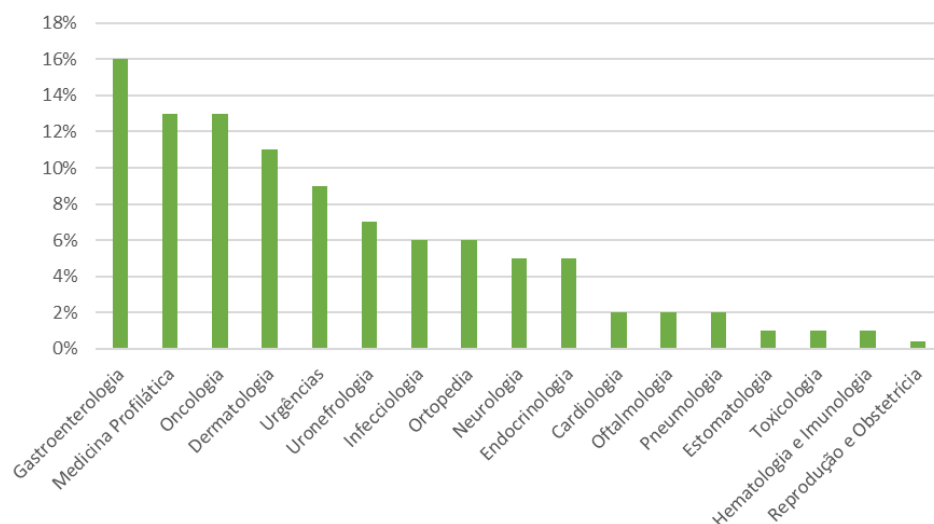


Gráfico 1 - Distribuição da casuística por área de especialidade CHV.

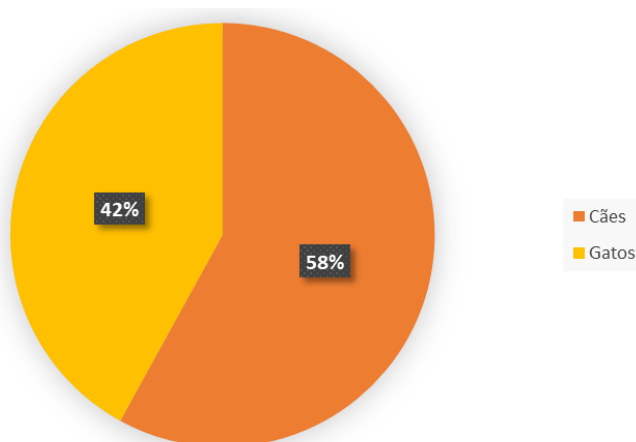


Gráfico 2 - Distribuição percentual da casuística por espécie CHV.

No internamento foi possível acompanhar e auxiliar diariamente diversas rotinas e procedimentos de medicina interna. Começando pelas passagens e discussões de casos clínicos, à realização de exames físicos, desinfeção de feridas e realização de pensos, administração de alimentações, recolha e análise de amostras biológicas, preparação e administração de medicações pelas diferentes vias, realização de acessos venosos, realização de procedimentos de protocolo de fluidoterapia, cálculo de doses farmacológicas, preenchimento de fichas de internamento, preparação de altas médicas, contenções, colocação e manutenção de sondas de

alimentação, colocação e remoção de suturas, algaliação, elaboração de relatórios, higienização das instalações, entre outros.

A nível de consultas, além da oportunidade de assistir e auxiliar as mesmas, sempre que possível no final discutiam-se os casos com o médico veterinário responsável. Desde a identificação do estímulo iatrotópico à escolha da terapêutica instituída, de forma a fomentar a correta colheita e interpretação da anamnese, assim como estimular o raciocínio clínico.

Ainda em contexto de consultas e internamento, uma outra atividade igualmente importante foi a desenvolvida durante situações de urgência, nomeadamente na receção do paciente e cooperação nas manobras de reanimação cardiorrespiratória.

O hospital dispõe de distintos serviços de imagiologia, nomeadamente radiologia, ecografia, endoscopia, tomografia computadorizada e ressonância magnética. O que permitiu no decorrer do estágio, não só assistir à realização e posterior interpretação dos exames, como auxiliar na sua preparação e na monitorização dos animais durante os mesmos.

Quanto às cirurgias, foi possível assistir a inúmeras técnicas cirúrgicas tanto a nível de tecidos moles como ortopédicas, tais como: estabilização de luxação coxofemoral através da técnica de *Toggle Pin*; colocação de bypass ureteral subcutâneo (SUB) para a resolução de ureterolítase e obstrução ureteral crónica/recorrente em gatos; herniorrafia diafragmática; resolução cirúrgica de shunts portossistémicos através de técnicas de oclusão extravasculares; uretostomia perineal em gatos; adrenalectomia unilateral; entre muitas outras. Ainda neste departamento, foi possível auxiliar na preparação da sala e equipamentos cirúrgicos, bem como na preparação dos animais para os procedimentos, desde a tricotomia, a análises pré-cirúrgicas, à preparação e administração de pré-medicação, à indução, à realização da assepsia do local a intervir, à colocação dos equipamentos de monitorização anestésica e realização da respetiva ficha durante todo o procedimento, até ao período final de recobro.

Durante o estágio, existiu ainda a oportunidade de semanalmente assistir e realizar alguns trabalhos acerca de casos clínicos observados no hospital, assim como discutir artigos científicos entre colegas estagiários e profissionais do corpo clínico do hospital.

Clínica Veterinária da Boa Nova

A Clínica Veterinária da Boa Nova (CVBN), localizada em Leça da Palmeira, Matosinhos é uma clínica que reúne duas áreas de especialidade – Estomatologia e Oncologia avançadas, cujo diretor clínico é o Dr. Bruno Tavares.

O horário de estágio definiu-se pelo próprio horário de atendimento em dias úteis da clínica, sendo ele de segunda a sexta-feira das 9h-13h e das 15h-19h. A clínica dispõe de vários serviços, nomeadamente consultas, internamento e cirurgia.

Em termos de casuística foi possível acompanhar sensivelmente 220 casos clínicos. No gráfico 3 é possível observar a distribuição dos casos por áreas de especialidade e, no gráfico 4 a distribuição consoante a espécie.

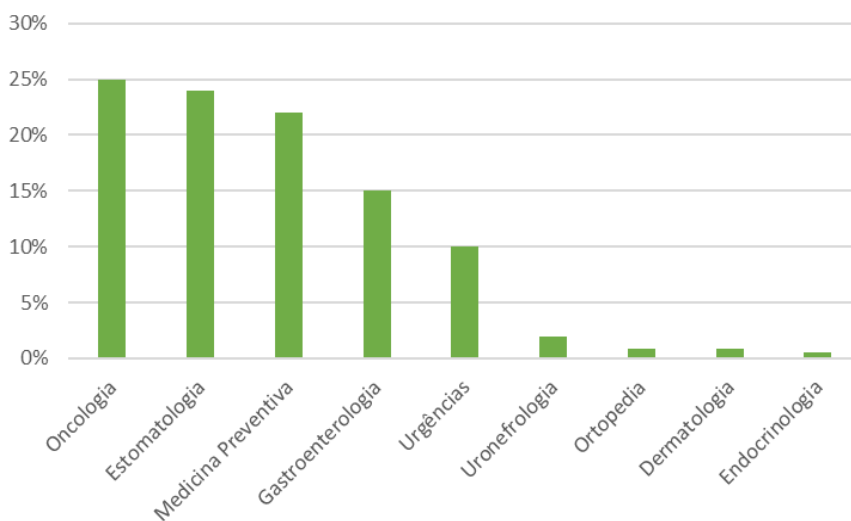


Gráfico 3 - Distribuição percentual da casuística por área de especialidade.

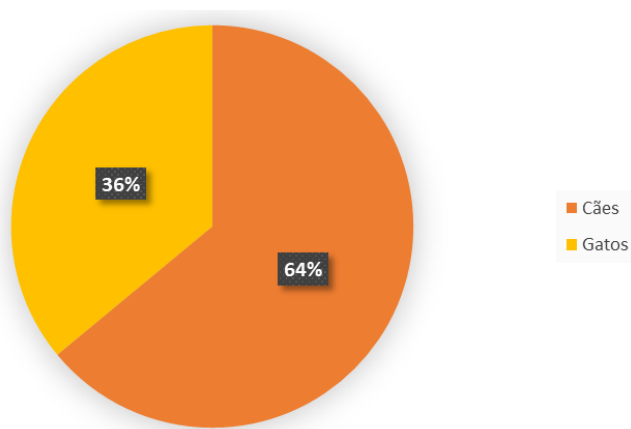


Gráfico 4 - Distribuição percentual da casuística por espécie.

Tendo em conta as áreas de especialidade da clínica, a distribuição da casuística foi de encontro ao esperado. Tal permitiu que, dentro do ramo de estomatologia a possibilidade de observar e auxiliar diversos procedimentos, sobretudo destartarizações, desvitalizações, restaurações, odontosecções e exodontias. Por outro lado, no domínio oncológico foi possível acompanhar proximamente a evolução de casos, desde a primeira avaliação, à confirmação de diagnóstico e/ou estadiamento, à escolha de tratamento até à fase de seguimento.

A incentivo da equipa, tornou-se possível neste estágio desempenhar um papel de maior autonomia, o que permitiu participar ativamente na gestão e comunicação com tutores, na recolha de anamnese em consultas, na realização de tarefas de internamento e principalmente no acompanhamento de casos cirúrgicos. Na área de cirurgia, em particular no campo de anestesia, foi possível aprender e trabalhar com a ferramenta de índice bispectral, um equipamento que permite a monitorização anestésica através da atividade cerebral e eletromiografia.

I. Introdução

A medicina de urgência e cuidados intensivos tem sofrido uma considerável evolução ao longo das últimas décadas, tendo-se tornado, na medicina veterinária, inclusivamente num ramo de especialidade. É uma área que por contemplar todos os sistemas orgânicos, requer de quem a pratica, a capacidade de priorizar, intercalar um vasto conhecimento das mais variadas especialidades, bem como proporcionar tratamentos de suporte básico de vida. É uma medicina que passa pela intervenção imediata, e pela prestação de cuidados e monitorização intensivos a qualquer paciente que se encontre num estado crítico, independentemente da idade, diagnóstico ou circunstância, de modo a garantir ultimamente, a sobrevivência (Schell *et al.*, 2018). O estado crítico é aquele que, na ausência de intervenção, a probabilidade de morte é iminente (Schell *et al.*, 2018). Estes pacientes são por diversas vezes admitidos nesse estado, contudo é igualmente comum a deterioração do estado geral durante a hospitalização. É por este motivo que as urgências e os cuidados intensivos estão intrinsecamente ligados, para além dos cuidados primários serem determinantes no prognóstico e desfecho destes pacientes, a contínua monitorização é de tanta ou maior relevância. O objetivo principal é ressuscitar pacientes instáveis e dar-lhes o tempo necessário à sua recuperação, de modo a melhorar o estado geral e, mais importante, prevenir a morte (Schell *et al.*, 2018).

Contudo, esta vertente da medicina debate-se ainda com alguns desafios. Um dos maiores resume-se à falta de consenso acerca de determinados conceitos e os seus critérios que, em consequência disso, dificultam também a correta priorização e abordagem a este tipo de pacientes. Por outro lado, algumas das técnicas e ferramentas avançadas desenvolvidas acarretam por vezes duas dificuldades, a falta de formação e um elevado custo, respetivamente, o que resulta num serviço disponível num menor número de estabelecimentos (Schell *et al.*, 2018).

Neste sentido surge a necessidade de investigação e de estudos amplos e multicêntricos acerca da incidência e fisiologia das urgências e complicações mais prevalentes, bem como das várias abordagens às mesmas e, particularmente, da sua eficácia em cada um desses casos. De modo a garantir uma evolução na medicina com base na evidência (Schell *et al.*, 2018).

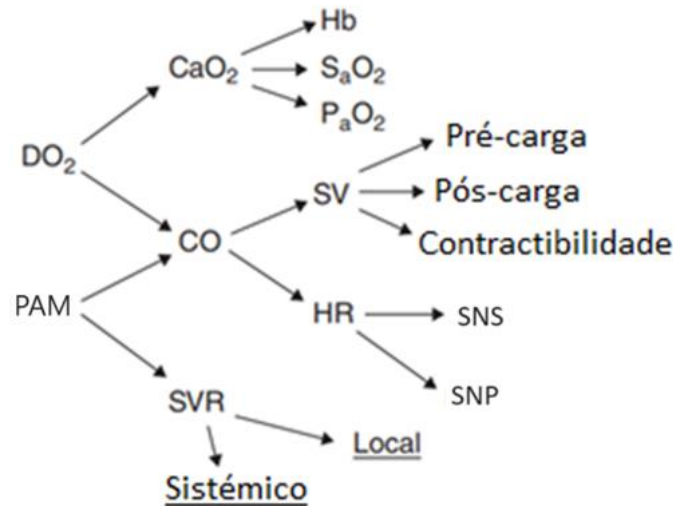
Atualmente, na medicina de urgências e cuidados intensivos veterinários, as temáticas que têm sido alvo de maior atenção e discussão são: o manejo de dor, a ventilação mecânica por pressão positiva, a medicina de transfusão, coagulopatias, fluidoterapia, reanimação

cardiopulmonar, doenças cardiorrespiratórias, sepsis, o uso de antimicrobianos, abordagem ao trauma e intoxicações (Mathews, 2017).

Tendo isto por base e, apesar da escassez de dados, é possível reconhecer que as urgências em medicina veterinária têm uma de duas origens possíveis, externa (trauma, intoxicações, etc) ou interna (complicação de uma doença existente, conhecida ou não). Independentemente da causa, uma urgência caracteriza-se pelo comprometimento dos sistemas cardiovascular, respiratório e/ou neurológico principalmente (Donnelly & Lewis, 2016). A apresentação de alterações de qualquer um destes sistemas é, regra geral, identificada por qualquer indivíduo como um sinal de alarme, uma vez que na sua maioria, traduz-se numa alteração visível de estado mental ou postura, e da frequência e padrão respiratório. Uma das ocorrências mais frequentes nas unidades de atendimento de emergência é a apresentação clínica conhecida como choque.

I.1. Choque: Uma Visão Geral

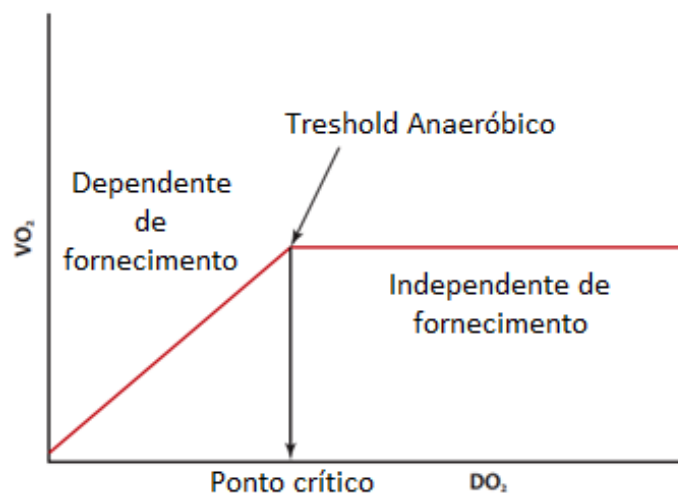
Choque define-se por um estado de perfusão inadequada, isto é, que não permite a correta difusão e/ou utilização de oxigénio e energia pelos tecidos (Cooper, 2019). A distribuição de oxigénio (DO_2 , do inglês “Oxygen Delivery”) representa a quantidade de oxigénio que é transportado aos tecidos por minuto, e é o produto do débito cardíaco (CO, do inglês “Cardiac Output”) e da concentração de oxigénio no sangue arterial (CaO_2) (Davis, 2016). Estes são os três principais fatores que determinam a perfusão e a distribuição de oxigénio, construindo assim a base da “árvore da vida” (Figura 1) (Cooper, 2019). O CO resulta diretamente do volume sistólico (ST, do inglês “Stroke Volume”) e da frequência cardíaca (HR, do inglês “Heart Rate”). Outra forma de obter o CO é indiretamente, através da relação entre a pressão arterial média (PAM) e a resistência vascular sistémica (SVR, do inglês “Systemic Vascular Resistance”) (Rieser, 2017). O oxigénio (O_2) dissolve-se de forma residual no plasma pois a grande parte liga-se à hemoglobina (Hb), pelo que, a CaO_2 traduz-se no teor de Hb e respetiva saturação arterial de oxigénio da hemoglobina (SaO_2), e na pressão parcial de oxigénio no plasma arterial (PaO_2) (Davis, 2016).



DO₂ – Distribuição de oxigénio; PAM – Pressão Arterial Média; CaO₂ – Concentração de oxigénio no sangue arterial; CO – Débito Cardíaco; SVR – Resistência Vascular Sistêmica; Hb – Hemoglobina; SaO₂ – Saturação arterial de oxigénio da hemoglobina; PaO₂ – Pressão parcial de oxigénio no plasma arterial; SV – Volume Sistólico; HR – Frequência Cardíaca; SNS – Sistema Nervoso Simpático; SNP – Sistema Nervoso Parassimpático.

Figura 1 - Representação esquemática da "árvore da vida" (Adaptado de Cooper, 2019)

Em condições normais a DO₂ é consideravelmente superior ao consumo de oxigénio pelos tecidos (VO₂, do inglês “Oxygen Consumption by tissues”), e apenas 20-30% de O₂ é extraído para consumo. Durante o choque há um desequilíbrio entre a disponibilidade de DO₂ e a exigência de VO₂, e à medida que DO₂ diminui, VO₂ mantém-se constante enquanto existe os tais 70-80% de reserva disponíveis (Thomas & Boller, 2018). Após este excedente ser consumido, a DO₂ atinge um ponto crítico, a partir do qual VO₂ torna-se dependente e começa a diminuir juntamente com o DO₂ (Figura 2). Este conflito leva o organismo a ter de recorrer a um metabolismo anaeróbico para obter energia (Thomas & Boller, 2018).



VO₂ – Consumo de oxigénio pelos tecidos; DO₂ – Distribuição de oxigénio.

Figura 2 - Relação entre DO₂ e VO₂ (Adaptado de Thomas & Boller, 2018).

Porém, enquanto que no metabolismo aeróbio a energia celular provém de três vias: glicólise; ciclo de Krebs; fosforilação oxidativa e cadeia de transporte de eletrões. Em condições anaeróbias apenas existe uma via de obtenção de energia possível, a glicólise (Boag & Hughes, 2005). Em regime aeróbio, cada molécula de glucose dá origem a 38 moléculas de adenosina trifosfato (ATP), a via anaeróbia só tem capacidade de produzir 2 moléculas de ATP de cada vez (Thomas & Boller, 2018). É esta diferença que torna a via anaeróbia tão limitada, as necessidades são incrivelmente superiores, levando a um estado constante de défice energético (Kamel *et al.*, 2020).

Mediante a etiologia, a relação entre DO_2 e VO_2 pode ser diferente. A sepsis é um exemplo disso, uma vez que pode debilitar a utilização de oxigénio por parte da mitocôndria, resultando numa diminuição do VO_2 sem uma antecedente diminuição do DO_2 , e provocando a alteração para o metabolismo anaeróbio antes do ponto crítico (Tabela 2) (Thomas & Boller, 2018).

Tabela 2 - Diferentes relações entre DO_2 e VO_2 mediante a causa subjacente (Adaptado de Thomas & Boller, 2018).

Causas exemplo	Distribuição de oxigénio (DO_2)	Consumo de oxigénio pelos tecidos (VO_2)
Hipovolémia Anemia Hipoxemia Vasodilatação	Diminuído	Normal
Estado Epilético Febre	Normal	Aumentado
Disfunção mitocondrial Sepsis Intoxicação por cianeto	Normal	Diminuído

Para além de insuficiente, o metabolismo anaeróbio tem alguns efeitos secundários indesejados, particularmente a produção e acumulação de radicais livres e lactato. A acidose daí resultante provoca lesões a nível celular, que levam à desintegração da membrana celular, apoptose e em última análise perda de função por necrose tecidual (Cooper, 2019).

O choque é um processo dinâmico e o seu impacto sistémico pode ser caracterizado em três fases (Tabela 3). A primeira fase é a compensatória, é a mais difícil de reconhecer, a demonstração clínica não é evidente, contudo já estão em curso algumas alterações. Face à inicial diminuição de perfusão, o sistema simpático é ativado e a libertação de catecolaminas promove vasoconstrição periférica e taquicardia que combate a diminuição do débito cardíaco e da pressão arterial (Cooper, 2019). À medida que o choque progride e não há intervenção médica, a vasoconstrição torna-se cada vez mais marcada com alteração da cor das mucosas,

aumento do tempo de repleção capilar, hipotermia e diminuição da produção de urina (Rieser, 2017). Esta transição para a fase de descompensação é a mais frequentemente detetada, pois os parâmetros vitais apresentam-se de forma geral alterados. Se não for atempadamente revertido, a saturação dos mecanismos compensatórios culmina num estado final e irreversível de vasodilatação e bradicardia, que ultimamente pode terminar em colapso cardiovascular e morte (Cooper, 2019).

Tabela 3 - Fases de evolução do choque e respetivos sinais clínicos observados (Adaptado de Byers, 2017).

Fase de Choque	Características	Sinais Clínicos
Compensada	Débito cardíaco aumenta devido à libertação catecolaminas	Frequência cardíaca normal a ligeiramente aumentada Membranas mucosas rosadas TRC < 2s Alerta
Descompensada inicial	Distribuição sanguínea principal aos órgãos vitais Acidose láctica e hipoxia tecidual	Taquicardia Membranas mucosas pálidas TRC > 2s Depressão estado mental Hipotermia Hipotensão
Descompensada tardia	Escape autoregatório	Bradicardia Hipotensão grave Ausência TRC Pulsos fracos a ausentes Hipotermia Oligúria Obnubilado

TRC – Tempo de Repleção Capilar; s – segundos.

Com base na fisiopatologia adjacente, as primeiras classificações de choque que surgiram contemplavam os seguintes tipos principais: hipovolémico; distributivo; cardiogénico (De Laforcade & Silverstein, 2009). Atualmente, categoriza-se o choque em mais três tipos para além dos já mencionados, sendo eles: obstrutivo; metabólico; hipoxémico (Rieser, 2017; Thomas & Boller, 2018).

O choque hipovolémico ocorre por perda de volume circulante efetivo, devido a perda de sangue ou desidratação (Rieser, 2017). O choque distributivo ocorre devido a uma distribuição de volume assimétrica, isto é, quando a irrigação não é igual em todo o corpo, seja por diminuição da resistência vascular ou por regiões focais de vasoconstricção como acontece no Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica (SIRS) e nos choques sépticos, anafiláticos e neurogénicos (Davis, 2016; Rieser, 2017). O choque cardiogénico ocorre devido a falha cardíaca, por doença sistólica ou diastólica. O choque obstrutivo ocorre quando há a interrupção do fluxo arterial ou do retorno venoso, como acontece no

tamponamento cardíaco ou numa torção-dilatação gástrica (Rieser, 2017). O choque metabólico ocorre quando algo provoca um metabolismo celular anormal, como por exemplo aquando de uma intoxicação, hipoglicemia ou hipoxia associada a sepsis (Rieser, 2017). Por fim, o choque hipóxico ocorre devido à diminuição da CaO_2 , que pode ser observado numa anemia, ou numa doença pulmonar grave que comprometa as trocas gasosas, ou numa intoxicação por monóxido de carbono através do sequestro da hemoglobina (Rieser, 2017).

Estas diferenciações permitiram concluir que nem sempre o choque está associado necessariamente a má perfusão, como referido há casos em que não há comprometimento do fluxo, no entanto, a nível celular o oxigénio é impedido de ser utilizado e, por conseguinte, não há produção de energia. A este fenómeno dá-se o nome de disóxia (Cooper, 2019).

Em termos de tratamento, numa fase inicial, será sempre impedir a progressão do deterioramento dos parâmetros vitais, contrariando-os em maior parte dos casos com fluidoterapia. O objetivo principal será sempre assegurar a restauração da chegada de oxigénio e energia aos tecidos (Davis, 2016; Rieser, 2017). A escolha do fluido poderá ser diferente consoante a doença presente ou até contraindicada, contudo o mais utilizado como primeira escolha são os cristaloides. Em traumas encefálicos, é comum a utilização de hipertónicos para evitar o aumento da pressão intracerebral (Davis, 2016; Rieser, 2017). Por outro lado, aquando hemorragias ativas, recorre-se sempre que possível a transfusão de sangue total ou de concentração de eritrócitos. Aos dias de hoje, já não é recomendada a fluidoterapia dita agressiva, devido às potenciais consequências de sobrecarga de volume. A prática corrente centra-se na administração de bólus até que haja uma resposta positiva (Rieser, 2017). Contudo, nem sempre os pacientes respondem aos fluídos, quando tal se sucede, é ponderada a adição de terapia com vasopressores (como por exemplo dobutamina, dopamina ou noradrenalina). Em doentes cardíacos por exemplo, a primeira fase nem sempre passa pelos fluídos pelo perigo iminente de sobrecarga, iniciando-se logo terapia com vasopressores (Davis, 2016; Rieser, 2017).

Mesmo que a fluidoterapia de ressuscitação seja bem-sucedida, poderão surgir complicações dependendo da causa, extensão e duração do choque. De entre as várias sequelas possíveis, destacam-se as de seguida enunciadas: SIRS; sepsis; coagulopatia; disfunção mitocondrial; disfunção microcirculatória; síndrome de disfunção orgânica múltipla (MODS) (Cooper, 2019). Quando há hipoxia durante o choque, as células lesadas libertam e estimulam mediadores inflamatórios que podem desencadear o SIRS. A hipoperfusão prolongada, a nível

intestinal, pode induzir estase e favorecer a translocação bacteriana que, uma vez na corrente sanguínea facilmente desenvolve-se em sepsis. Na presença de lesões isquêmicas e/ou da resposta inflamatória sistêmica, há ativação da cascata de coagulação e eventualmente da coagulação intravascular disseminada (CID). Muitos dos mediadores envolvidos são procoagulantes, estimulando a agregação plaquetária e formação de trombos que por sua vez contribuem para o agravamento da hipoxia (Thomas & Boller, 2018; Cooper, 2019). Se não for controlada, após o consumo das plaquetas e fatores de coagulação, há uma mudança para um estado de hipocoagulabilidade, promovendo a tendência para hemorragias (Cooper, 2019). Os efeitos isquêmicos e até mesmo da reperfusão, podem lesionar a mitocôndria tanto a nível funcional como estrutural, devido à formação de produtos como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e radicais livres que, não permitem a fosforilação oxidativa (processo fundamental na obtenção de ATP) e danificam a membrana celular da mitocôndria, respetivamente. A exposição a estas moléculas provoca também a destruição do glicocálice. O glicocálice é uma camada que reveste o lúmen de tecidos endoteliais, servindo de barreira física e química contra agressões. Tendo um particular papel na manutenção da pressão osmótica dos vasos presentes no lúmen, e na inibição de trombina e adesão leucocitária (Patterson, Cepinskas & Fraser, 2022). O fluxo capilar é comprometido por todas estas sequelas e pode agravar como consequência da isquémia, necrose tecidual, de obstrução devido à formação de trombos, ou devido à inflamação por aumento de permeabilidade. Por fim, acredita-se que um dos primeiros sistemas a ser afetado no MODS é o trato gastrointestinal, para além da possível translocação bacteriana referida anteriormente, a hipomotilidade pode resultar também num íleo paralítico (Thomas & Boller, 2018; Cooper, 2019). Outro órgão bastante suscetível são os pulmões, principalmente à resposta inflamatória, manifestando-se através do aumento de permeabilidade dos capilares alveolares com formação de edema alveolar e intersticial, a este fenómeno dá-se o nome de síndrome de insuficiência respiratória aguda (ARDS, do inglês “Acute Respiratory Distress Syndrome”). Outro órgão igualmente sensível à hipoperfusão é o rim, para além da oligúria consequente, esta pode inclusivamente evoluir para anúria, devido à lesão renal aguda, que tem como consequência o aumento de concentração de ureia, creatinina, desregulação eletrolítica e pH. Também a formação de trombos predispõe a necrose tubular. Por último, o fígado, por ser tão metabolicamente ativo também sofre durante o choque não só por alterações de

metabolismo, particularmente de glucose, como por destruição dos hepatócitos (Thomas & Boller, 2018; Cooper, 2019).

I.2. Hipoperfusão

A hipoperfusão como explicado anteriormente é uma condição do choque. Perfusão, por definição, significa a introdução de um fluido num órgão ou tecido, sendo que num organismo vivo, refere-se à distribuição de sangue através do sistema circulatório. É isto que permite a difusão de oxigénio e de substratos metabólicos nos vários tecidos, bem como a extração de subprodutos provenientes do metabolismo nesses tecidos (Boag & Hughes, 2005). A perturbação deste sistema leva à acumulação de subprodutos, à diminuição de síntese energética e à debilitação das funções celulares, que ultimamente podem terminar em morte celular e falha orgânica. Em consequência da hipoperfusão, a resposta neuroendócrina de stress é ativada, esta caracteriza-se pelo aumento da libertação de hormonas da pituitária, aumento da atividade simpaticoadrenal, hipersecreção pancreática e ativação da inflamação (Reineke, 2019).

Estabelecer o diagnóstico de hipoperfusão é complexo, não depende somente de um fator e a sua ausência de verificação não é sinónimo de um estado de perfusão adequado. Nesse sentido, são vários os índices utilizados para tentar compreender o estado de perfusão num paciente, tais como: frequência cardíaca; pressões arteriais; coloração da pele e membranas mucosas; temperatura; tempo de repleção capilar (TRC); produção urinária; pressão venosa central (PVC); lactato sérico (Aseri, 2021). De entre os parâmetros enaltecidos, o lactato, o excesso de base e a oximetria venosa parecem ser indicadores mais sensíveis que os tradicionais parâmetros hemodinâmicos (Young, Prittie, Fox & Barton, 2014).

A frequência cardíaca pode ser um reflexo de hipoperfusão, especialmente quando aumentada. Quando há uma depleção no volume sistólico ou uma vasodilatação, o sistema simpático é ativado e induz taquicardia. É uma resposta natural a múltiplos eventos, sendo até expectável numa fase inicial ou compensada de choque, pressupõe um consumo de oxigénio superior e uma diminuição do volume diastólico, pelo que se for persistente irá contribuir para uma fraca perfusão dos tecidos (Davis, 2016; Aseri, 2021).

A hipotensão é sugestiva de hipoperfusão, contudo é um parâmetro pouco sensível na avaliação de perfusão. Dado que mecanismos compensatórios tornam possível que a pressão arterial de um organismo esteja dentro da normalidade, e simultaneamente em hipoperfusão (Boag & Hughes, 2005).

A avaliação da coloração da pele e membranas mucosas poderá ser um sinal avançado de hipoperfusão, uma vez que quando se manifesta normalmente traduz a presença de outras adversidades como hipotermia e problemas de coagulabilidade. Alterações de cor são mais precocemente detetadas em zonas de mucosa, porém nem sempre são fáceis de interpretar, no sentido em que o mais claro seria que mucosas pálidas ou cianóticas fossem sinal de má perfusão, contudo em casos de vasodilatação consequente a choque por exemplo, as mucosas podem apresentar-se rosadas. É também nas mucosas que se avalia um dos parâmetros mais importantes, o TRC. Considera-se um TRC normal, quando o tempo que leva à mucosa voltar a ganhar cor após pressão digital, é inferior a 2 segundos, pelo que tudo o que for igual ou superior a isso é sinal suficiente para questionar o estado de perfusão do paciente (Davis, 2016).

A temperatura é um parâmetro relevante, particularmente a comparação da temperatura corporal com a temperatura das extremidades. Quando a perfusão está comprometida, o reflexo imediato do organismo é preservar a circulação dos órgãos vitais, pelo que as extremidades sofrem uma vasoconstrição e, por conseguinte, uma diminuição de temperatura relativamente ao resto do corpo (Davis, 2016). Schaefer, Reminga, Reineke & Drobatz (2020), realizaram um estudo onde avaliaram precisamente a diferença entre a temperatura retal e interdigital e o seu potencial enquanto marcador de diagnóstico de choque em cães. A uma temperatura ambiente de aproximadamente 23°C, o valor de *cut-off* ótimo foi cerca de 4,3°C, ou seja, uma diferença de 4,3°C entre a temperatura retal e interdigital permite com moderada sensibilidade e especificidade, indicar que estamos perante um quadro de hipoperfusão. (Schaefer, Reminga, Reineke & Drobatz, 2020).

A produção urinária em condições fisiológicas é cerca de 1 a 2 ml/kg/h, em hipoperfusão e inclusivamente hipotensão, a taxa de filtração glomerular diminui e deste modo também a produção de urina (Davis, 2016). Este fenómeno ocorre por ativação do mecanismo renina-angiotensina-aldosterona que tem por objetivo regular a pressão arterial, este é conseguido através da retenção de fluídos no rim e vasoconstrição. Perante uma diminuição de volume e/ou pressão, o rim liberta renina, que por sua vez converte o angiotensinogénio produzido no fígado em angiotensina I. Esta última é convertida em angiotensina II pela enzima conversora de angiotensina (ECA) libertada pelos pulmões. De seguida, a angiotensina atua diretamente nos vasos provocando uma vasoconstrição e, simultaneamente, estimula a libertação de aldosterona por parte das glândulas adrenais que vão, por fim, levar o rim a reabsorver sódio e água nos túbulos renais diminuindo assim a quantidade de urina produzida (Arenth & Norkus, 2018).

A PVC é uma medida de pressão, calculada a partir da veia cava. Permite avaliar a pré-carga cardíaca e o retorno venoso, e desta forma aferir acerca do estado hemodinâmico. Em medicina humana, o valor mínimo aceitável é cerca de 7.5mmHg, ou seja, quando inferior significa teoricamente depleção de volume ou diminuição de tónus venoso (Davis, 2016). Contudo, atualmente é uma ferramenta apenas utilizada para avaliar a função cardíaca, uma vez que não apresenta correlação direta com a volémia, sendo por isso menos utilizada para aferir acerca do estado geral de perfusão (Shah & Louis, 2023).

Por fim, o lactato quando aumentado pressupõe também um estado de hipoperfusão. Boag & Hughes (2005) categorizaram inclusivamente o grau de hipoperfusão em três grupos, de acordo com a concentração de lactato: 1) ligeiro [2.5-4.9 mmol/L]; moderado [5-7mmol/L]; grave [>7 mmol/L]. Contudo, não se trata de uma relação linear e diretamente proporcional. Existem vários cenários como um quadro de hiperlactatémia sem outros sinais de hipoperfusão, que pode ser sinal de um local de hipoperfusão oculto ou até ser secundário a outras doenças. Ou precisamente o oposto, sinais de hipoperfusão, sem o aumento do lactato, possivelmente devido à capacidade ainda presente de metabolizar o mesmo numa fase inicial ou porque o grau de hipoxia ainda não é significativo ao ponto de já se notar o estímulo metabólico (Boag & Hughes, 2005).

I.3. Lactato

O lactato é um ácido hidroxicarboxílico (Manosalva *et al.*, 2022) conhecido por muitos como um metabolito final da glicólise, produzido maioritariamente em regime anaeróbio. Atualmente, são diversos os autores que acreditam que o lactato é mais relevante do que um mero subproduto. Brooks (2018) identifica três papeis principais do lactato, sendo eles:

- a) Fonte energética;
- b) Precursor da gliconeogénese;
- c) Molécula de sinalização.

Tendo isto por base, surge a teoria de transporte do lactato (Figura 3), isto é, um intermediário metabólico em diversos processos tanto fisiológicos (cicatrização, secreção de insulina, aprendizagem e memória, etc) como patológicos (fisiopatologia tumoral, sepsis, etc) (Brooks *et al.*, 2022; Li *et al.*, 2022). À semelhança de outros metabolitos, o fluxo de lactato entre células e tecidos depende do pH e/ou do estado de oxidação-redução. Este fluxo é mediado por proteínas específicas, designadas de transportadores de monocarboxilato (MCT's). Além

desta via, o lactato também atravessa membranas através de difusão e/ou troca de aniões (Manosalva *et al.*, 2022). Conforme as alterações de concentração e pH, estas proteínas bidirecionais permitem às células e tecidos produzirem ou consumirem lactato rapidamente.

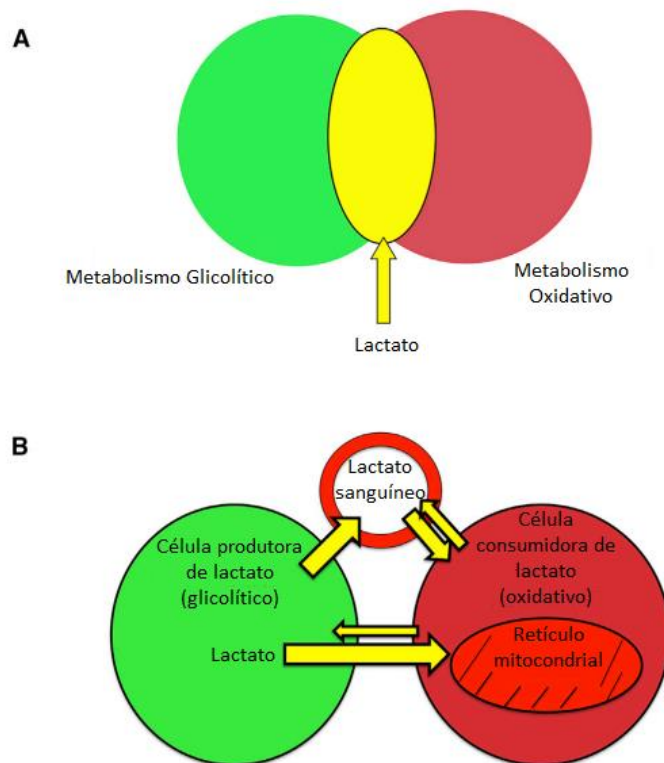


Figura 3 - Conceito do transporte de lactato (Adaptado de Brooks, 2018).

Existem duas formas de lactato, o L-lactato e o D-lactato (Figura 4), ainda que quando se menciona lactato, refere-se comumente ao isômero L pois é aquele que é produzido sob condições fisiológicas nos animais monogástricos. O D-lactato por sua vez, é produzido em condições mais particulares, provém de metabolismo bacteriano ou, em certas doenças, de vias metabólicas alternativas (Pang & Boysen, 2007; Beer, 2017).

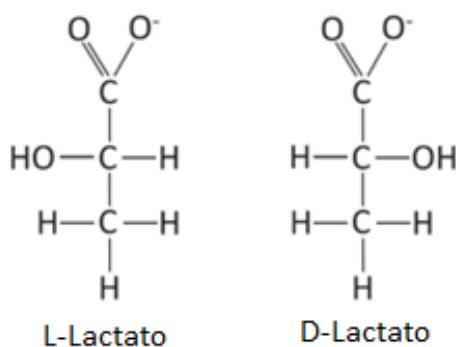


Figura 4 - Fórmulas químicas de L-Lactato e D-Lactato (Adaptado de Rosenstein, Tennent-Brown & Hughes, 2018).

Os valores de referência atualmente estabelecidos para o cão e gato são 0.3-2.5 mmol/L e 0.5-2.0 mmol/L, respectivamente (Beer, 2017). A hiperlactatemia caracteriza-se por um aumento da concentração plasmática de lactato no sangue, e estabelece-se por um desequilíbrio entre o aumento da produção de lactato e a diminuição do seu consumo, e é frequentemente associada a hipoperfusão e hipoxia (Pang & Boysen, 2007; Beer, 2017). É das alterações metabólicas mais frequentes em pacientes críticos (Gómez & Mizock, 2019).

Contudo, uma porção do lactato circulante é produzido em condições aeróbias aquando da conversão de glicose em piruvato no citoplasma celular. Esse piruvato é normalmente depois convertido em dióxido de carbono (CO₂) e água (H₂O) através do ciclo de Krebs na mitocôndria. Porém, em células que não possuem mitocôndria, como é o caso das hemácias, o piruvato é convertido em lactato através da enzima lactato desidrogenase (LDH) (Figura 5). Esta reação permite que o dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADH) seja novamente oxidado (NAD⁺) e desta forma continue a ser possível o processo de glicólise cujo objetivo final é transformar a glicose em energia utilizável pelo organismo, também designada por ATP (di Mauro & Schoeffler, 2016; Beer, 2017).

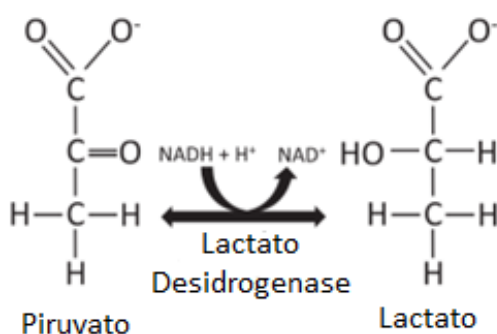


Figura 5 - Conversão química do piruvato em lactato através da catalisação da enzima lactato desidrogenase (Adaptado de Rosenstein, Tennent-Brown & Hughes, 2018).

Os tecidos onde há maior formação de lactato são o músculo esquelético, cérebro, coração, pele, intestino e hemácias (Kovacic, 2009). Em pacientes críticos, também ocorre nos órgãos esplâncnicos, nos pulmões durante a “Acute Lung Injury” (ALI) e a partir de ativação leucocitária perante um estado de sepsis (Beer, 2017).

Durante a conversão, para além do lactato também se produzem iões livres de hidrogénio. Ambos estes produtos atravessam a membrana celular difundindo-se na corrente sanguínea. À medida que se vão acumulando, o pH sanguíneo diminui gradualmente até se instalar uma acidémia. A este conjunto dá-se o nome de acidose láctica, isto é, a presença simultânea de hiperlactatémia e um pH sanguíneo inferior a 7,35 (Beer, 2017; Kamel, Oh & Halperin, 2020) (Figura 6).

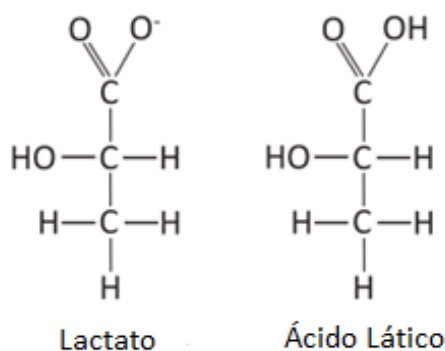


Figura 6 - Distinção química de lactato e acidose láctica (Adaptado de Rosenstein, Tennent-Brown & Hughes, 2018).

O fígado e o rim são os principais responsáveis pelo metabolismo e eliminação do lactato, sendo predominantemente metabolizado novamente em glucose durante a gluconeogenese, um processo exclusivo a estes órgãos. Contudo, uma grande porção do lactato circulante é também metabolizado através de oxidação, este processo por sua vez ocorre em vários órgãos como é o caso do músculo esquelético, coração e cérebro (Beer, 2017; Gómez & Mizock, 2018; Kamel *et al.*, 2020) (Figura 7). O termo *clearance* traduz a capacidade de remover uma substância do sangue e é expressa em volume ao longo do tempo. A *clearance* engloba não só a excreção de uma partícula como o seu metabolismo (Hernandez *et al.*, 2019).

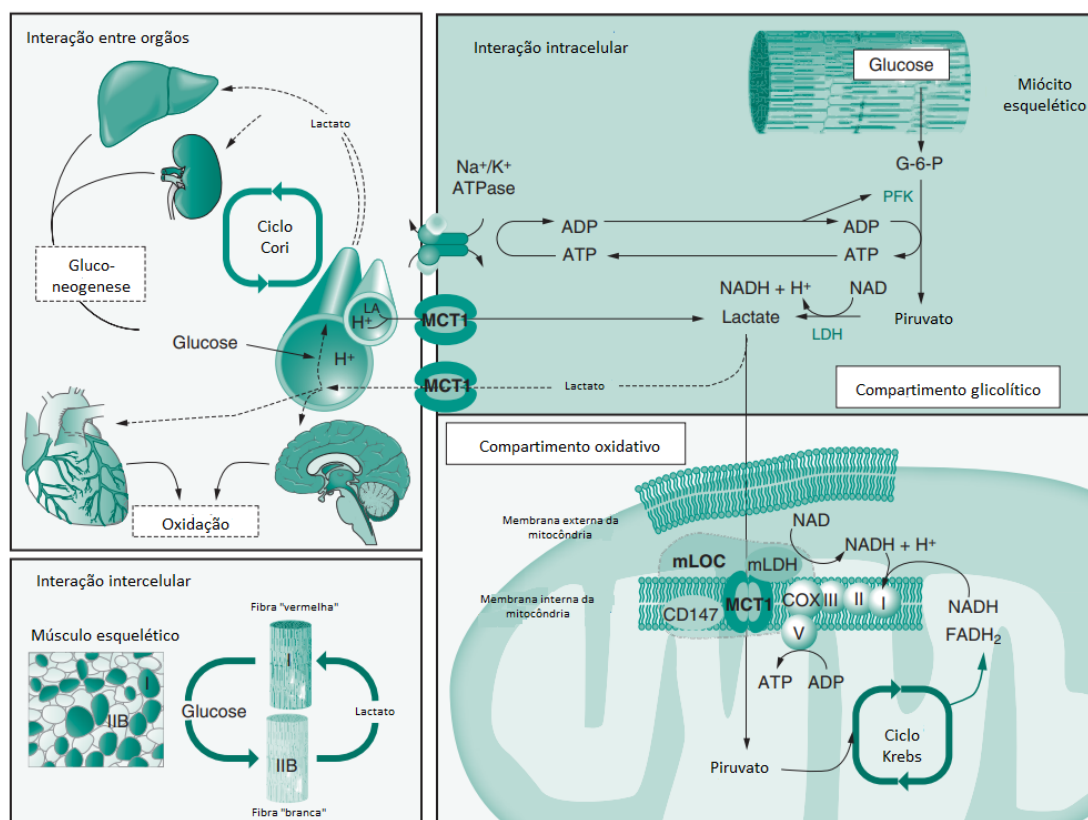


Figura 7 - Esquematização do metabolismo do lactato a nível celular e nos tecidos (Adaptado de Gómez & Mizock, 2018).

É possível distinguir a acidose láctica em dois tipos principais, A e B, consoante as causas a que estão associadas (Tabela 4). O tipo mais comum, o A, é provocado por hipoperfusão ou hipoxia. O tipo B pode ainda ser dividido em 3, doenças que acometem a *clearance* do lactato, substâncias tóxicas ou farmacológicas que interferem com o metabolismo da glicose e defeitos funcionais da mitocôndria. Apesar de menos frequente, este último ocorre muitas vezes em conjunto com o tipo A, especialmente em animais críticos que têm uma enorme carência de mecanismos e sistemas gravemente comprometidos (Pang & Boysen, 2007; Beer, 2017).

Tabela 4 - Tipos de acidose láctica e respectivas causas (Adaptado de Beer, 2017).

Tipos de Acidose Láctica	Mecanismo	Causas
Tipo A	Hipoxia ou hipoperfusão tecidual	Diminuição da distribuição de oxigénio: Anemia ou hipoxemia grave Choque (cardiogénico, hipovolémico, séptico) Hipoperfusão regional ou global Intoxicação por monóxido de carbono Aumento da exigência de oxigénio: Exercício Convulsão Tremores involuntários
Tipo B1	Diminuição da <i>clearance</i> do lactato	Doença hepática Diabetes mellitus Sepsis SIRS Insuficiência renal Hipertireoidismo Neoplasia Alcalose
Tipo B2	Substâncias farmacológicas ou toxinas que interferem com a fosforilação oxidativa	Etilenoglicol Propilenoglicol Catecolaminas Monóxido de carbono Bicarbonato Salicilatos Acetaminofeno
Tipo B3	Defeitos mitocondriais	Miopatias mitocondriais Congénitos Adquiridos
Acidose D-láctica	Produção de D-lactato a partir de metabolismo bacteriano ou vias metabólicas alternativas	Diabetes mellitus Sobrecrescimento bacteriano intestinal Insuficiência pancreática exócrina Intoxicação por propilenoglicol

É possível medir o lactato através de dois métodos: colorimetria ou amperometria enzimáticas. Os dispositivos de análise bioquímica sanguínea utilizam a colorimetria enzimática, a amperometria enzimática é mais utilizada nos dispositivos móveis “Point of Care” (POC) e gasimetria (Beer, 2017). De entre os fatores que estão descritos terem alguma influência na análise do lactato sanguíneo, destacam-se os seguintes: exercício recente,

stress, convulsões, excitação, ingestão alimentar e estase venosa durante a colheita (Rosenstein, Tennent-Brown & Hughes, 2018).

O lactato pode ser medido no sangue total, plasma e/ou soro, bem como noutros fluídos tais como efusão peritoneal, fluido sinovial, líquido cefalorraquidiano, efusão pericárdica e líquido amniótico (Rosenstein, Tennent-Brown & Hughes, 2018). Quanto ao local de colheita, apesar de existirem algumas alterações entre sangue venoso (central e periférico), arterial e capilar, estima-se que não sejam significativas, pelo que a única recomendação é que para efeitos de avaliação seriada, seja utilizado sempre o mesmo vaso. Quando a amostra é coletada para uma seringa heparinizada, esta deve ser idealmente analisada de imediato ou no período máximo de 15 minutos, uma vez que as células sanguíneas continuam a consumir e produzir lactato (Rosenstein, Tennent-Brown & Hughes, 2018). No entanto, no caso de se pretender realizar a análise em laboratório externo, é necessário colher a amostra para um tubo com fluoreto de sódio e oxalato de potássio, para interromper deste modo a glicólise e coagulação que podem dar azo a falsos resultados e interpretações. Para além desse cuidado, é também fundamental armazenar em gelo (Kohen & Hopper, 2019).

Até à data a perspetiva que prevalece acerca do lactato é que é um biomarcador de morbidade e mortalidade em situações de sepsis e trauma, tanto em medicina humana como veterinária, cuja aplicabilidade clínica, no entanto, é ainda limitada. A hiperlactatémia é frequentemente associada a hipoxia, contudo o facto de também ocorrer de forma aeróbia, nomeadamente em doenças que exercem um consumo extremo de glucose, torna a concentração de lactato num bom indicador de prognóstico. (Bhagavan, 2002; Stevenson *et al.*, 2007; Hernandez *et al.*, 2019).

Em medicina humana, valores elevados e persistentes de lactato estão associados a taxas de mortalidade de cerca de 40%, superiores quando relacionados com outros parâmetros como hipotensão. Para além disso, quando a *clearance* é inferior a 20% nas primeiras seis horas após admissão, há um incremento na mortalidade. (Haas *et al.*, 2016).

Nesse sentido, a medição inicial e seriada de lactato reflete a eficácia da terapêutica aplicada e fornece um valor preditivo de período de hospitalização e sobrevivência. Estes são dados extremamente relevantes, não só em termos clínicos como económicos. (Régnier *et al.*, 2012; Zhang & Xu, 2014).

Contudo, são múltiplos os fatores que intervêm e determinam a sobrevivência de pacientes críticos como a etiologia, o tratamento e a resposta ao mesmo, a idade, o peso, entre outros. Assim, torna-se necessário associar outras variáveis para melhor avaliar e interpretar o significado da medição do lactato. Deste modo, surgem os sistemas de pontuação, como por exemplo o Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA), que são ferramentas de uso cada vez mais recomendado, pois propõem-se auxiliar os técnicos de saúde a realizar uma avaliação sistemática e objetiva, de forma a prever rapidamente a evolução e potenciais complicações de doentes críticos o mais preciso e correto possível (Singer *et al.*, 2016; Ortolani & Bellis, 2021).

I.3.1. Paradigma Lactato

Em medicina humana a investigação do lactato como partícula e potencial ferramenta clínica teve início em 1843, quando Johann Joseph Scherer identificou pela primeira vez ácido láctico numa amostra de sangue humano após a sua morte. Cerca de 35 anos depois, George Salomon encontrou evidências de lactato presentes no sangue de doentes cardíacos e oncológicos. Mais tarde, em 1964, Broder and Weil constataram que, em indivíduos em estado de choque, os que apresentavam uma concentração de lactato superior a 4 mmol/L demonstraram um pior prognóstico do que aqueles que tinham uma concentração inferior a 4 mmol/L (Rosenstein, Tennent-Brown & Hughes, 2018).

Desde então, inúmeros estudos têm sido realizados de modo a melhor compreender a fisiologia do lactato e a sua implicação em doentes críticos. Haas *et al.* (2016) realizou um estudo retrospectivo onde se verificou que os pacientes da unidade de cuidados intensivos, cuja *clearance* do lactato foi inferior a 30% nas primeiras 12 horas, para além de um prognóstico muito reservado, a mortalidade no internamento foi próxima de 100%. Ainda neste estudo, observou-se que sepsis foi a principal causa para hiperlactatemia grave e, nesses casos, a mortalidade superou os 90% (Haas *et al.*, 2016).

Em 2014, Zhang & Xu, reuniram quinze artigos e realizaram uma revisão sistemática acerca do valor preditivo da *clearance* do lactato. Deste estudo meta analítico concluíram que a medição inicial de lactato à entrada das urgências ou no momento de admissão de internamento tem um forte valor de predição de disfunção orgânica e mortalidade. Contudo, a medição seriada do lactato tem maior utilidade clínica do que somente a medição inicial (Zhang & Xu, 2014). A evolução da *clearance* do lactato deve ser realizada ao longo do

curso de tratamento e associada ao prognóstico, uma vez que a rápida *clearance* é um forte indicador de sobrevivência e, hiperlactatemia persistente tem indício de um desfecho clínico negativo (Zhang & Xu, 2014).

Estudos estimam que o tempo de semivida do lactato em animais saudáveis seja de 20 a 60 minutos, pelo que o expectável seria uma diminuição de 50% a cada 1-2 horas, ou seja, ao fim de 6 a 12 horas, em condições fisiológicas, a concentração deve estar dentro do intervalo de referência (Rosenstein, Tennent-Brown & Hughes, 2018).

Alguns autores consideram as primeiras seis horas de tratamento como as “horas de ouro” pois as técnicas de ressuscitação neste período estão associadas a melhor prognóstico (Conti-Patara *et al.*, 2012; Chertoff, Chisum, Garcia & Lascano, 2015). A ressuscitação tardia traduz-se num aumento significativo de risco de morte (Zhang & Xu, 2014). Uma revisão realizada em medicina humana (Vincent, e Silva, Couto & Taccone, 2016), propôs-se a definir um intervalo ótimo de descida de lactato, apesar da dificuldade, recomendam a medição da concentração sanguínea de lactato a cada 2 horas. Indicam também que, sob condições ótimas, a taxa de lactato desceria 10 a 20% nas primeiras duas horas, e mais de 50% nas primeiras seis horas (Vincent *et al.*, 2016).

A acidose láctica em sepsis é frequentemente atribuída à glicólise anaeróbia devido à pressuposta hipoperfusão. Contudo, é um facto conhecido que o mecanismo da hiperlactatemia é multifatorial e nem sempre se deve à hipoperfusão. Posto isto, alguns autores sugerem que essa assunção pode levar a ressuscitações desnecessárias e até prejudiciais (Chertoff *et al.*, 2015). A produção excessiva de lactato por si só, neste contexto, pode não ser um marcador de perfusão fiável, já a sua persistência, ou seja, a ineficácia da sua *clearance* é um dado mais fidedigno e representativo (Régner *et al.*, 2012). Estudos demonstram que uma *clearance* superior a 10%, desde a primeira medição, durante 2 a 6 horas de ressuscitação equivale a uma diminuição de 11% na mortalidade hospitalar demonstrando o tal potencial de prognóstico precoce (Chertoff *et al.*, 2015). Além disso, apesar de não existir tanta bibliografia acerca do poder de prognóstico tardio da *clearance* do lactato, a medição 24 horas após admissão parece ter também um valor preditivo significativo de mortalidade. Estudar esta evolução é particularmente interessante quando o estado de choque é revertido, ou seja, os parâmetros vitais retomam valores naturais e, no entanto, a hiperlactatemia persiste possivelmente devido à causa primária (Chertoff *et al.*, 2015).

A resposta inicial face ao choque ou a uma lesão traumática, independentemente da etiologia subjacente, é de origem simpaticoadrenal, que por sua vez ativa a secreção de catecolaminas (Levy, Desebbe, Montemont & Gibot, 2008) (Figura 8). Esta reação pode ser ativada através de diferentes mecanismos, por sensibilização dos baroreceptores ou do hipotálamo, qualquer que seja a via de ativação, a medula adrenal é estimulada libertando epinefrina e noraepinefrina (Roa & Streeter, 2019).

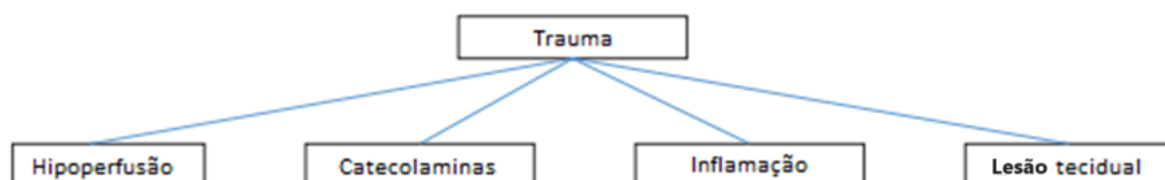


Figura 8 - Fisiopatologia do trauma (Adaptado de Lynch & Goggs, 2019).

Em 2008, Levy, Desebbe, Montemont & Gibot, elaboraram um estudo em animais no qual administraram epinefrina a modelos experimentais de choque onde constataram que a estimulação adrenérgica daí resultante está relacionada com a produção de lactato. O que lhes permitiu concluir que em condições críticas, a hiperlactatémia é muito provavelmente um fenómeno de adaptação do organismo, que possibilita preservar a glucose como fonte energética para tecidos onde o metabolismo oxidativo é limitado, e ao mesmo tempo, providenciar uma fonte energética rápida e eficiente aos restantes tecidos que requerem ATP abundantemente (Levy *et al.*, 2008).

Wutrich *et al.* (2010), realizaram um estudo em pessoas em choque às quais administraram epinefrina sob a premissa de que a estimulação adrenérgica daí resultante resultaria num aumento da concentração de lactato e que isso seria um fator relevante no prognóstico das mesmas. De facto, os resultados foram concordantes com a hipótese, o que se observou foi que aqueles que sobreviveram foram os mesmos que tiveram uma maior resposta à administração, isto é, produziram mais lactato do que os não sobreviventes. Além disso, apresentaram também uma melhor capacidade de *clearance* face a esse excesso de produção. No entanto, há que salientar que, os não sobreviventes foram os que apresentarem uma concentração superior no momento de admissão (Wutrich *et al.*, 2010). Este estudo vem suportar duas perspetivas acerca do lactato, a primeira é o papel protetor que o metabolismo do lactato parece ter em situações de stress metabólico, ou seja, a capacidade de produzir e eliminar está associada a um melhor prognóstico. A segunda, que os pacientes

que não têm a capacidade nem de produzir, nem de eliminar o lactato, possuem pior prognóstico (Wutrich *et al.*, 2010).

I.4. Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica

O SIRS é um conjunto de manifestações clínicas a um evento inespecífico, que poderá ou não ter origem infecciosa. É definido através dos seguintes critérios: temperatura corporal; frequência cardíaca; frequência respiratória; leucograma. Estes foram adaptados da medicina humana, em medicina veterinária ainda não existe um consenso acerca dos valores de referência (Tabela 5) (Sykes, 2014; DeClue, 2017; Sharp, 2019).

Tabela 5 - Critérios SIRS para o cão e gato, por diversos autores (Adaptado de Sharp, 2019).

Critérios	Cães (2/4 critérios)			Gatos (3/4 critérios)	
	Hauptman <i>et al.</i> , 1997	de Laforcade <i>et al.</i> , 2003	Okano <i>et al.</i> , 2002	Brady <i>et al.</i> , 2000	DeClue <i>et al.</i> , 2011
Temperatura (°C): Febre Hipotermia	>39°C <38°C	>39,4°C <37,8°C	>39,7°C <37,8°C	>39,7°C <37,8°C	≥39,7°C ≤37,8°C
Frequência cardíaca: Taquicardia Bradycardia	>120	>140	>160	>225 <140	≥225 ≤140
Frequência respiratória: Taquipneia	>20	>20	>40	>40	≥40
Leucograma (cél/pμl): Leucocitose Leucopenia Neutrófilos banda (%)	>16 000 <6000 >3	>16 000 <6000 >3	>12 000 <4000 >10	>19 500 <5000 >5	≥19 500 ≤5000 ≥5

O SIRS foi introduzido pela primeira vez numa conferência em 1992, pelo *American College of Chest Physicians* e pela *Society of Critical Care Medicine*, para realçar o seu impacto no desenvolvimento de sepsis e disfunção orgânica (Spillane *et al.*, 2023). Em medicina humana, uma pontuação elevada e persistente no tempo para além de apresentar um risco superior de desenvolver MODS e permanecer mais tempo em internamento, têm também uma necessidade maior de ventilação mecânica, suporte com vasopressores e sangue ou outros produtos sanguíneos (Chakraborty & Burns, 2023).

É considerado em estado de SIRS um cão que apresente dois de quatro critérios e, no caso de um gato, quando apresenta três de quatro critérios. Esta classificação é utilizada em animais críticos, no âmbito de sinalizar e determinar o seu estado de gravidade e prognóstico, sendo que estes são tanto piores quanto maior for o número de critérios apresentado (DeClue, 2017; Sharp, 2019).

São múltiplos os eventos que podem desencadear o SIRS (trauma, infecção, neoplasia, doença imunomediada, isquemia, anafilaxia, toxicose, entre muitas outras) e, mediante a etiologia, o organismo identifica padrões moleculares associados a danos (DAMP's) ou a patógenos (PAMP's) (Chakraborty & Burns, 2023). Este reconhecimento induz a ativação do sistema imunitário inato e em consequência, a libertação de vários mediadores inflamatórios locais. São estes mediadores, os principais precursores do SIRS, particularmente a interleucina 1 (IL-1) e o TNF- α , que estimulam a propagação de citocinas, a alteração de coagulação e a libertação de hormonas de stress (Chakraborty & Burns, 2023). Numa primeira fase, esses fenómenos traduzem-se num quadro de febre, letargia, perda de apetite, taquicardia, taquipneia, leucocitose e neutrofilia (de Laforcade, 2009). Esta reação tem o intuito de reparar e conter a lesão, contudo quando esta não é resolvida, a cascata inflamatória não cessa e instala-se um estado pro-inflamatório prejudicial, caracterizado por disfunção endotelial, coagulopatia e permeabilidade vascular. Posto isto, inicia-se um processo compensatório designado de Síndrome de Resposta Anti-inflamatória Compensatória (CARS), na tentativa de equilibrar a resposta inflamatória e manter a homeostasia. Porém, o sistema imunitário é de tal forma saturado pelos mecanismos inflamatórios e anti-inflamatórios que acaba deprimido, tornando o organismo suscetível não só ao desenvolvimento da MODS (Tabela 6) como de sepsis (Silverstein, 2014).

Tabela 6 - Disfunções multiorgânicas possíveis devido ao SIRS (Adaptado de Silverstein, 2014).

Sistema orgânico	Manifestação da disfunção
Cardíaco	Diminuição contractilidade Arritmias
Coagulação	Coagulação intravascular disseminada
Endócrino	CIRCI*
Gastrointestinal	Obstipação Diarreia Íleo paralítico Regurgitação Vômitos
Hepático	Hipoalbuminemia Diminuição produção fatores de coagulação Icterícia
Renal	Insuficiência renal aguda
Nervoso	Encefalopatia Convulsões
Pulmonar	Lesão pulmonar aguda Síndrome de insuficiência respiratória aguda
Vascular	Desregulação microcirculatória Extravasamento vascular Vasoplegia

*CIRCI – Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency

De forma a minimizar a isquemia, lesões celulares e orgânicos a estabilização e otimização cardiovascular é extremamente fulcral nestes pacientes. Para isso existe um conjunto de parâmetros que devem ser verificados e assegurados, sendo eles (McGowan & Silverstein, 2015):

- Manter hematócrito >25%, realizar transfusão se necessário;
- Manter proteínas totais >4,5g/dL, administrar colóides ou plasma se necessário;
- Em caso de alteração dos tempos de coagulação, fornecer plasma;
- Monitorizar a glicemia, suplementar se necessário;
- Monitorizar e suplementar eletrólitos conforme necessário;
- Assegurar mínimo pressão arterial média de 70mmHg;
- Controlar frequência e ritmo cardíaco, antiarrítmicos poderão ser necessários;
- Manter oxigenação adequada, vigiar frequência e padrão respiratório;
- Controlar débito urinário.

Além da monitorização destes parâmetros, o tratamento é sintomático e dirigido à causa subjacente. O desafio desta síndrome é o seu reconhecimento, a rápida ação de ressuscitação, o uso apropriado de medicamentos, a identificação da patologia primária e a monitorização e

prevenção das disfunções orgânicas. Todos estes fatores são cruciais no prognóstico e sobrevivência dos pacientes (McGowan & Silverstein, 2015).

Contudo, ao longo do tempo a literatura humana e veterinária, apontou algumas falhas comuns nesta ferramenta, nomeadamente a falta de especificidade, a incapacidade de distinguir a etiologia entre infeccioso e não infeccioso, fraco poder de previsão de disfunção orgânica e o facto dos critérios terem todos o mesmo peso. Apesar destas limitações, existem alguns estudos que estabelecem uma relação entre os critérios de SIRS e a taxa de mortalidade, porém a sua inespecificidade transparece na ausência de diretrizes de quando deve ser utilizada (Chakraborty & Burns, 2023; Spillane *et al.*, 2023).

I.5. Septicémia

Segundo o mais recente consenso, sépsis ou septicémia define-se por uma síndrome de disfunção orgânica potencialmente fatal, devido a uma resposta desregulada do organismo hospedeiro a uma infeção (Singer *et al.*, 2016). É uma preocupação ascendente dentro da comunidade científica, particularmente no que diz respeito aos profissionais de saúde pública. Um relatório da Organização Mundial de Saúde (OMS) (WHO, 2020) consta que, no ano de 2017, cerca de 11 milhões de pessoas faleceram devido a sepsis e 48.9 milhões de casos foram reportados. Analisando superficialmente estes dados, não aparentam uma taxa de mortalidade elevada, contudo para além de corresponderem a uma amostra bastante significativa, os sobreviventes experienciam no espaço de 90 dias a 1 ano pós alta, nova hospitalização, morbilidade elevada e morte. Em veterinária, são escassos os trabalhos acerca da incidência da sepsis, contudo não deixa de ser também uma problemática cada vez mais presente e alvo de discussão, segundo alguns autores a mortalidade pode variar entre 20 e 68% (Boller & Otto, 2009; Conti-Patara *et al.*, 2012).

Do mesmo grupo de trabalho que elaborou as novas diretrizes para a sepsis, apesar de reconhecerem que não existe de momento um teste de diagnóstico ideal para identificar esta síndrome, uma vez que esta pressupõe disfunção orgânica a ferramenta mais útil e recomendada para identificar pacientes de risco é a Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score (Tabela 7). Existe uma outra versão, mais curta e simplificada, a quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) score, que se limita a levantar a suspeita e dessa forma incentivar a investigação. Não existem valores standardizados para medicina veterinária, à semelhança de outros sistemas, estes também são extrapolados da medicina humana, no caso particular da

qSOFA, os critérios são exatamente os mesmos (Tabela 8). Considera-se um paciente em risco de disfunção orgânica que se apresente positivo a dois ou mais critérios qSOFA, contudo a sua ausência não deve excluir a possibilidade de sepsis. Da mesma maneira que os critérios de SIRS poderão auxiliar a identificar sepsis, é de salientar que esta pode ocorrer sem despoletar uma reação sistêmica desregulada (Singer *et al.*, 2016).

Tabela 7 - Adaptação da SOFA score para medicina veterinária (Adaptado de Ripanti, Dino, Piovano & Farca, 2012).

Variáveis	SOFA score				
	0	1	2	3	4
Respiração PaO ₂ /FiO ₂ * (mmHg)	>400	≤400	≤300	≤200**	≤100**
Coagulação Plaquetas (x10 ³ /μl)	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Hepático Bilirrubina (mg/dl)	<0.6	0.6–1.4	1.5–5.0	5.1–11.0	>11.1
Cardiovascular Hipotensão	Normotensão	PAM <60 mmHg	Dopamina ≤5 ou dobutamina	Dopamina >5 ou epinefrina/norepinefrina ≤0.1	Dopamina >15 ou epinefrina >0.1 ou norepinefrina ≤0.1
Sistema Nervoso Central Escala de Glasgow modificada	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal Creatinina (mg/dl)	<1.4	1.4–1.9	2.0–3.4	3.5–4.9	>5.0

*Pressão arterial parcial de oxigênio/Fração de oxigênio inspirado; **com suporte respiratório.

Agentes adrenérgicos administrados durante o mínimo de uma hora (doses em μg/kg x minuto).

Tabela 8 - Critérios da qSOFA score (Adaptado de Singer *et al.*, 2016).

Frequência respiratória	≥22rpm*
Estado mental	Alterado
Pressão arterial sistólica	≤100mmHg

*Respirações por minuto

O choque séptico, por sua vez, é uma subcomponente da sepsis em que as anomalias circulatórias, celulares e metabólicas são extensas ao ponto de aumentar substancialmente o risco de morte. Os critérios estabelecidos para identificá-lo acrescem aos já utilizados na sepsis

e englobam hipotensão, com necessidade de terapia com vasopressores, e hiperlactatemia refratária a um volume de ressuscitação adequado (Singer *et al.*, 2016; Summers, Gravelyn, Culler & Guillaumin, 2021).

Em termos epidemiológicos, a literatura parece ser concordante quanto à fonte principal de sepsis, sendo ela o aparelho gastrointestinal (Boller & Otto, 2009; Summers, Gravelyn, Culler & Guillaumin, 2021).

Neste sentido, pretendeu-se com este trabalho estudar a relação entre a descida/evolução (*clearance*) do lactato com a sobrevivência, verificar se existem diferenças entre o valor prognóstico da concentração inicial de lactato e o valor prognóstico da sua evolução, bem como comparar os resultados obtidos com a literatura existente.

II. Material e Métodos

II.1. Seleção da Amostra

Este trabalho decorreu entre setembro de 2022 e abril de 2023, sendo que os primeiros seis meses tiveram lugar no CHV, e os restantes dois na CVBN. O projeto de base para o presente estudo, de carácter prospetivo observacional, foi aceite pela Comissão de Ética e Bem Estar Animal (CEBEA) da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona. Durante esse período, foram recolhidos um total de 62 casos, da espécie *Canis familiaris*.

Os casos seleccionados, foram incluídos por cumprirem os seguintes critérios:

- ✓ ≥ 2 pontos da qSOFA score
- ✓ 2 de 4 critérios SIRS em cães;
- ✓ Hiperlactatémia no momento de admissão (0 horas)
 - > 2.5 mmol/l em cães
- ✓ 3 medições de lactato
 - 0 horas
 - 2 horas após admissão
 - 6 horas após admissão

Quanto às classificações qSOFA e SIRS, a cada caso bastava cumprir os critérios mínimos de uma das classificações, para serem elegíveis. O fluxograma seguinte representa o desenho experimental do estudo (Figura 9).

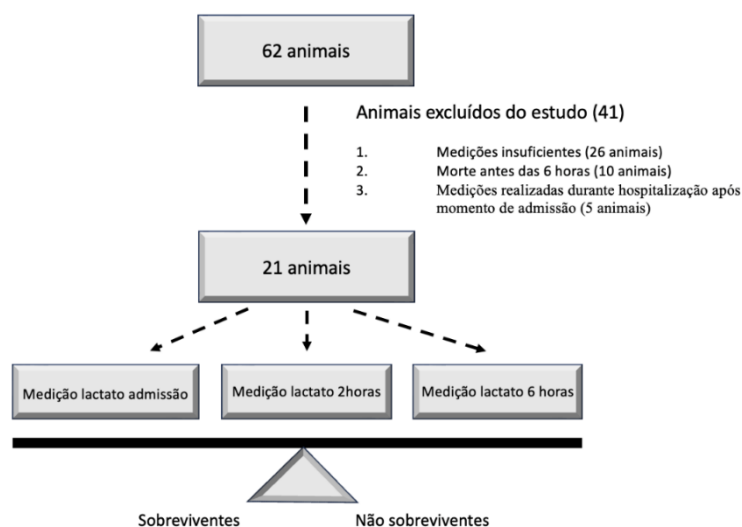


Figura 9 – Fluxograma experimental do estudo.

II.2.Recolha de Dados

Para efeitos do estudo, foi elaborado um protocolo para a recolha de dados que pode ser consultado na secção de apêndices. O protocolo era preenchido, sempre que possível, em tempo real, no entanto, quando não o era, as informações eram recolhidas posteriormente através das fichas de internamento. Os critérios SIRS utilizados foram adaptados de Sykes (2014) (Tabela A1). Os critérios qSOFA utilizados foram já referidos anteriormente, com a particularidade de que relativamente ao parâmetro de estado mental foi associada a escala de coma de Glasgow modificada que pode ser consultada na secção de anexos (Figura A1), numa tentativa de melhor caracterizar as alterações (Tabela A2).

Para além dos elementos de inclusão, de forma complementar, o protocolo continha outros parâmetros adicionais, referentes ao exame físico e a análises sanguíneas. De exame físico foram recolhidos os seguintes dados: frequência cardíaca; tempo de repleção capilar; frequência respiratória; pressões arteriais; estado mental (com base na escala de Glasgow modificada); temperatura. De análises sanguíneas foram recolhidos os seguintes dados: glicémia; creatinina; albumina; bilirrubina e plaquetas. (Tabela A3).

À semelhança do parâmetro principal – o lactato, ao longo das seis horas, apenas o exame físico foi também repetido. Os restantes parâmetros analíticos apenas foram colhidos no momento de admissão. Foram ainda recolhidos os dados de resenha de todos os animais incluídos no estudo (Tabela A4).

No primeiro local de estudo – CHV, as medições de lactato foram realizadas com o dispositivo portátil “THE EDGE – Blood Lactate Monitoring System” (Estados Unidos da América). Este exibe os resultados em miligrama p/decilitro (mg/dL) e/ou milimol p/litro (mmol/L) e tem um intervalo de medição entre 6-200 mg/dL e 0,7-22.2 mmol/L. Para realizar a medição, é necessário colher um pouco de sangue, de seguida insere-se a tira na máquina, introduz-se a gota de sangue no local indicado na tira e aguarda-se pelo resultado. As bioquímicas sanguíneas foram analisadas na “DRI-CHEM NX500” da Fujifilm (Japão), os parâmetros de hematologia por sua vez foram analisados na “BC-5000” da Mindray (China).

No segundo local de estudo – CVBN, as medições de lactato foram realizadas no dispositivo “Catalyst One Chemistry Analyzer”, bem como as restantes bioquímicas sanguíneas. Os parâmetros de hemograma foram obtidos através da “ProCyt One Hematology Analyzer”.

Ambos os equipamentos de análise são dos laboratórios IDEXX (Maine, Estados Unidos da América).

II.3. Análise Estatística

Uma vez preenchidos, todos os dados dos protocolos foram posteriormente compilados num documento Microsoft Office Excel 365[®] (Novo México, Estados Unidos da América), a partir do qual se procedeu à análise estatística. O estudo estatístico foi realizado através do programa IBM[®] SPSS[®] Statistics (Illinois, Estados Unidos da América), versão 28.0.0.0 (190).

Esta análise teve como objetivo fornecer uma visão geral das medidas de tendência central, tais como a média, e medidas de dispersão, como o desvio padrão, das variáveis em estudo. A estatística descritiva foi ainda complementada pela representação da distribuição dos dados, através de gráficos “*box-plot*”, contribuindo para uma interpretação mais completa dos resultados.

Tendo por base as medições seriadas de lactato, para efeitos de análise, dividiram-se os resultados em três grupos:

- a) Lactato 0 horas (L0)
- b) Lactato 2 horas (L2)
- c) Lactato 6 horas (L6)

A análise dos valores de lactato entre sobreviventes e não sobreviventes foi efetuada com recurso ao teste não paramétrico de Mann-Whitney, uma vez que a dimensão amostra é pequena. No caso da análise dos valores de lactato entre os diferentes tempos de recolha do grupo dos sobreviventes e dos não sobreviventes, foi utilizado o teste de Friedman para amostras relacionadas, com método de teste comparativo “Pairwise”.

III. Resultados

III.1. Grupo de Estudo

A amostra selecionada e utilizada para objeto de estudo encontra-se descrita na tabela abaixo (Tabela 9).

Tabela 9 - Dados da amostra de estudo.

	Espécie	Idade	Peso	Sexo	Diagnóstico	qSOFA	SIRS	Desfecho Clínico
Caso 1	C	9	15	M	Gastrite	2	2	Positivo
Caso 2	C	8	2,845	F	Pancreatite	2	2	Positivo
Caso 3	C	5	36,4	F	Intoxicação p/rodenticidas	2	4	Positivo
Caso 4	C	12	19,2	M	Neoplasia	2	3	Positivo
Caso 5	C	12	20	F	Insuficiência hepática	1	2	Positivo
Caso 6	C	11	33,2	M	Megaesôfago	1	2	Positivo
Caso 7	C	12	8,2	F	Neoplasia hepática	1	3	Positivo
Caso 8	C	9	12,4	M	Convulsão	3	2	Positivo
Caso 9	C	2	8	M	Politraumatismo	2	3	Positivo
Caso 10	C	13	23,8	F	Neoplasia hepática	1	2	Positivo
Caso 11	C	7	4,5	F	Linfoma	3	1	Positivo
Caso 12	C	8	32,4	M	Neoplasia esplênica	1	3	Positivo
Caso 13	C	13	31,6	F	Enterite hemorrágica	1	2	Positivo
Caso 14	C	14	7,7	M	Massa esplênica	2	2	Positivo
Caso 15	C	1	25	F	Politraumatismo	2	3	Positivo
Caso 16	C	15	11,7	M	Lesão medular	0	2	Positivo
Caso 17	C	10	29,8	F	Neoplasia esplênica	1	2	Positivo
Caso 18	C	3	30	M	Evento trombótico	2	3	Negativo
Caso 19	C	10	19,5	M	Perfuração intestinal	-	3	Negativo
Caso 20	C	2m	9	M	Politraumatismo	1	2	Negativo
Caso 21	C	13	17	F	CID/Síndrome de Evans	2	1	Negativo

C – *Canis familiaris*; M – Macho; F – Fêmea.

Idade expressa em anos, com exceção do caso 20 (m=meses). Peso expresso em kg.

Todos os animais deste estudo eram adultos, sendo a média de idades cerca de 8,9 anos, à exceção de um cachorro de 2 meses. Quanto ao peso corporal, a média é 18,9kg. Relativamente ao sexo a amostra é bastante uniforme, onde cerca de 52,4% correspondem a machos e 47,6% a fêmeas. Apesar da ausência de determinados diagnósticos definitivos, as doenças predominantes foram aparentemente do foro oncológico, seguidas pelas do sistema gastrointestinal. Por fim, 17 animais obtiveram alta médica e apenas 4 faleceram. Destes últimos, 50% morreu durante o internamento, a restante metade foi submetida a eutanásia, por motivos de deterioração do estado geral.

III.1.1. Análise dos valores de Lactato entre Sobreviventes e Não sobreviventes

A análise estatística baseou-se na relação entre estes grupos de sobreviventes e não sobreviventes. A Tabela 10 encontram-se os parâmetros registados nos diferentes momentos de análise do lactato para os grupos de sobreviventes e não sobreviventes.

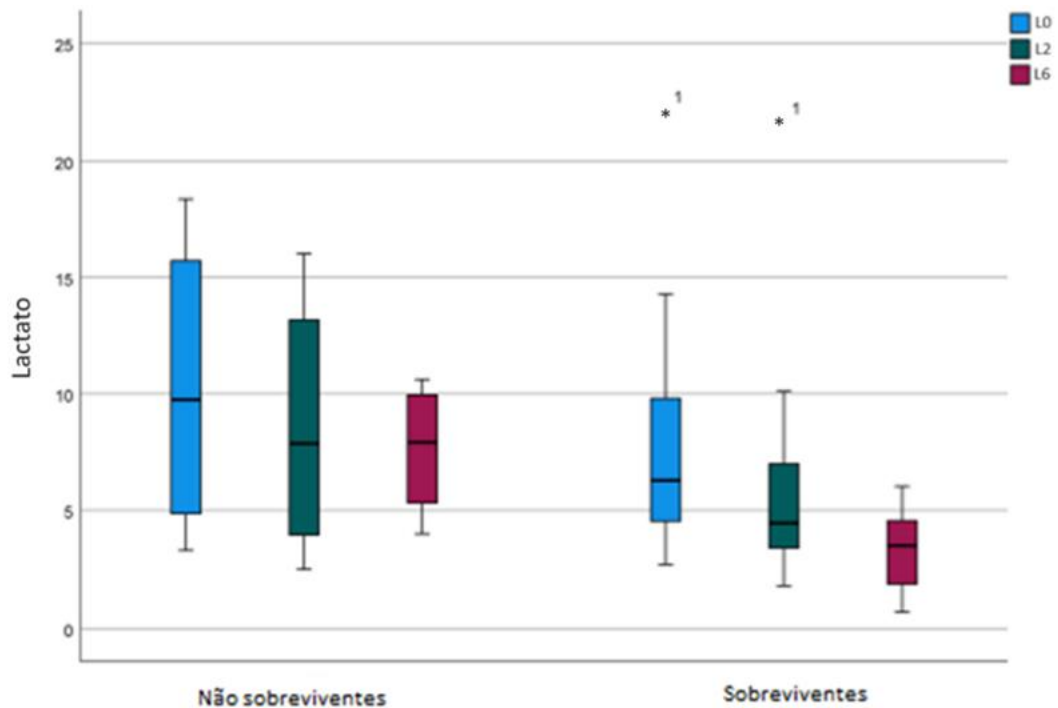
Tabela 10 - Análise do lactato no grupo dos sobreviventes e não sobreviventes.

	Sobreviventes	Não sobreviventes	P-value
L0	7,92±4,93	10,28±6,73	0,574
L2	6,00±4,75	8,58±5,93	0,385
L6	3,32±1,65	7,63±2,94	0,006

Unidade Lactato: mmol/L

Considera-se o nível de significância de $p\text{-value} \leq 0.05$.

No Gráfico 5 está representado os diagramas de extremos e quartis da distribuição relativamente aos valores de lactato nos diferentes tempos do grupo de sobreviventes e não sobreviventes.



L0 (azul): lactato na admissão ao hospital; L2 (verde): lactato 2 horas após a admissão; L6 (rosa): lactato 6 horas após a admissão.
 Unidade Lactato: mmol/L
 *representam outliers

Gráfico 5 - Diagramas de extremos e quartis: Distribuição dos valores com base nos tempos de recolha do lactato.

III.1.1.1. Análise dos valores de Lactato entre os diferentes tempos de recolha dos Sobreviventes

Através da análise comparativa utilizando o Teste de Friedman, os sobreviventes apresentaram diferenças estabelecidas por um *p-value* de 0,001. Contudo, esta significância apenas foi observada entre as 0 e 6 horas, e entre as 2 e 6 horas, com *p-value* de 0,000 e 0,008 respetivamente.

III.1.1.2. Análise dos valores de Lactato entre os diferentes tempos de recolha dos Não sobreviventes

Através da análise comparativa utilizando o Teste de Friedman constatou-se que os não sobreviventes não apresentaram diferenças significativas, entre os diferentes tempos de recolha do lactato, com um *p-value* de 0,779.

IV. Discussão

Há quase duas centenas de anos que o lactato foi descoberto, e ainda assim não há uma clara compreensão acerca das suas ações em fisiologia e patologia, suscitando a sua contínua e atual investigação (Pellerin *et al.*, 2022).

O aumento da concentração de lactato é comum durante stress fisiológico (exercício) e patológico. Em doenças críticas, a evidência da associação entre hiperlactatémia e risco de mortalidade é considerável. A referência predominante propõe que a hiperlactatémia é secundária à glicólise anaeróbia devido a hipoperfusão, hipoxia ou ambos (Garcia-Alvarez *et al.*, 2014).

Segundo esta hipótese, seria de esperar que se observasse uma descida na concentração de lactato após a introdução de métodos de ressuscitação, no entanto isso não acontece de forma consistente (Garcia-Alvarez *et al.*, 2014). Em 1993, Ronco *et al.*, tentaram identificar um valor de DO_2 crítico entre doentes séticos e não séticos. Para além de não terem encontrado diferenças significativas no valor de DO_2 , descobriram também que a hiperlactatémia não se relacionava com o aumento de DO_2 , pelo que não se podia considerar um marcador específico para a hipoxia tecidual global (Ronco *et al.*, 1993).

Estudos mais recentes demonstram que a hiperlactatémia de stress ocorre em ambiente aeróbio, e aliás presume-se que esteja relacionado com estimulação adrenérgica (Garcia-Alvarez *et al.*, 2014). É por este motivo que a etiologia da hiperlactatémia, permanece controversa, uma vez que as razões para o aumento do lactato são múltiplas, seja por aumento de produção (devido a hipoperfusão por disfunção micro ou macrocirculatória, estados hipermetabólicos, disfunção mitocondrial), ou por diminuição da *clearance* (hipoxia prolongada, doença renal ou hepática), ou ambos. A forma como esta ainda se relaciona com a variabilidade individual e com o estado de doença, é conflituoso (Dugas *et al.*, 2012).

Qualquer condição que provoque o aumento do fluxo glicolítico (neoplasias; doenças hepáticas; doenças pancreáticas) vai conduzir ao aumento direto da produção de piruvato e lactato. Além disso, a presença de estímulos adrenérgicos, consequentes a traumas e processos inflamatórios, levam à acumulação destes substratos (Gómez & Mizock, 2018). Durante qualquer um destes eventos, onde a exigência de glicólise é extrema, também através da transferência de eletrões de NADH para piruvato, para obtenção de NAD^+ , origina a formação de lactato. Frequentemente depara-se com a presença de várias situações em simultâneo, o que

torna a interpretação do metabolismo do lactato incrivelmente complexa (Gómez & Mizock, 2018). O presente trabalho selecionou uma amostra heterogênea, sem patologia predominante, o que foi importante para determinar se a variável lactato representa um bom indicador de prognóstico, transversal e independente da patologia subjacente ou não (Stevenson *et al.*, 2007).

Ao estudar os valores iniciais do lactato com indicadores de prognóstico, verificou-se que não ocorreram diferenças significativas entre os valores obtidos dos sobreviventes e não sobreviventes. O que está de acordo com um outro estudo prospectivo realizado em 23 cães admitidos em hospital devido a choque (Zollo *et al.*, 2019), em que se procurou determinar se a concentração de lactato no momento de admissão, a *clearance* do lactato calculada, ou o índice de choque, teriam a capacidade de discriminar sobreviventes de não sobreviventes. De todas as hipóteses, a *clearance* do lactato foi a que apresentou diferenças significativas entre grupos e evidenciou utilidade clínica na previsão de prognóstico. Vários autores de medicina humana (Régner *et al.*, 2012) e veterinária (Conti-Patara *et al.*, 2012) reconheceram que a observação da evolução, de parâmetros como o lactato, auxiliam o reconhecimento de pacientes com maior risco de morte, comorbidades e tempo de internamento.

No entanto, e ao contrário do que se verificou neste trabalho, existem estudos em humanos (Régner *et al.*, 2012; Haas *et al.*, 2016) e cães (Lagutchik, Ogilvie, Hackett & Wingfield, 1998), que estabeleceram uma associação entre a presença de hiperlactatemia no momento de admissão e uma elevada mortalidade em pacientes críticos.

Zhang & Xu (2014) realizaram um estudo meta-analítico acerca da utilidade da *clearance* de lactato como biomarcador na previsão de mortalidade (por todo o tipo de causas) em doentes críticos. A evidência foi clara quanto ao poder de previsão da evolução do lactato: quanto mais rápida a *clearance*, maior a probabilidade de sobrevivência, e vice-versa. Salientam ainda, que o lactato pode estar elevado em pacientes sem sinais evidentes de choque, e alertam para o risco de se subestimar a população de risco por não se medir o lactato nesses indivíduos.

São inúmeros os estudos de medicina humana acerca da *clearance* do lactato e, de forma geral, os resultados são concordantes. Régner *et al.* (2012) realizaram um estudo observacional de modo a compreender e dar sentido ao valor de lactato e à sua *clearance* em pacientes traumáticos. Os seus resultados demonstraram diferenças significativas na evolução do lactato nas primeiras duas horas (Régner *et al.*, 2012). Ao contrário deste último, durante a análise deste estudo, nomeadamente dos valores de lactato às 2 horas, não foram encontradas diferenças

significativas em relação ao valor basal nos dois grupos de estudo. Uma vez que estas alterações são tardias, levanta-se a questão se o lactato servirá inicialmente como orientação terapêutica.

Por outro lado, às 6 horas verificaram-se variações significativas nos valores de lactato nos sobreviventes em relação ao valor basal e ao valor às 2 horas, o mesmo não aconteceu no grupo de não sobreviventes. Odom *et al.* (2013) realizaram um estudo coorte retrospectivo em humanos, onde presumiram que a *clearance* do lactato nas primeiras 6 horas iria prever a mortalidade numa larga amostra de pacientes traumáticos, e concluíram que uma *clearance* superior a 60% nas primeiras 6 horas se refletia numa probabilidade menor de morte precoce e tardia. Ainda nesse estudo conseguiram estabelecer uma relação entre a pressão arterial sistêmica, o lactato e a mortalidade, comprovando o conceito de “choque oculto” ou “hipoperfusão oculta”, que significa que pacientes normotensos e hiperlactatêmicos incorrem em risco elevado de morte.

Vincent *et al.* (2016) realizaram uma revisão sistemática acerca do valor de lactato em pacientes críticos e observaram que, de forma consistente em populações heterogêneas, existiam alterações significativas após as 6 e 12 horas, pese embora ainda não seja possível estabelecer um intervalo ótimo entre medições de lactato. Porém, concluíram que medições a cada 1-2 horas serão provavelmente suficientes e, medições de 12 em 12 horas têm a capacidade de distinguir potenciais sobreviventes de não sobreviventes. Com base no presente estudo, não parece ser relevante medir o lactato a cada 2 horas, mas sim a partir das 6 horas, momento a partir do qual já é possível ter uma previsão do prognóstico.

Em 2007, Stevenson *et al.*, realizaram um estudo prospetivo com recurso a uma análise multivariada, para determinar se medições seriadas de lactato estariam associadas com o prognóstico em cães enfermos. Os resultados mostraram que, cães que tivessem concentrações de lactato superiores ao intervalo de referência (2,3 mmol/L) às 6 horas após o início do tratamento, tinham uma probabilidade de morte 16 vezes superior e, se até às 6 horas não existisse uma *clearance* igual ou superior a 50%, esta estava significativamente associada a mortalidade. As concentrações de lactato iniciais (0 horas) não apresentaram uma relação significativa com a sobrevivência. No presente trabalho, muitos dos sobreviventes não apresentavam às 6 horas, concentrações de lactato dentro da normalidade, pelo que não foi possível afirmar que este seria um fator de prognóstico.

Haas *et al.* (2016) realizaram um estudo onde tentaram avaliar as causas de hiperlactatemia grave e também a relação entre esta última e a *clearance* do lactato com a mortalidade. Os

pacientes que apresentavam hiperlactatémia ao fim de 48 horas faleceram e, os pacientes cuja *clearance* foi inferior a 30% nas primeiras 12 horas, comportavam mau prognóstico com mortalidade próxima de 100%.

Existem várias limitações associadas a este estudo, nomeadamente o curto tempo de recolha de dados, que se traduziu numa amostra pequena, pouco representativa e significativa, particularmente no que toca ao grupo de não sobreviventes. Os critérios SIRS e qSOFA mostraram-se úteis na sinalização de pacientes de risco, contudo ao serem extrapolados de medicina humana e não terem em consideração especificidades da espécie como a idade, peso ou raça, representaram em si uma limitação que, em certa medida, poderá ter excluído candidatos ao estudo.

Visto que todos os objetos de estudo acabaram por ser cães, o *cut-off* de lactato definido foi 2,5mmol/L, no entanto, este é um valor que difere de estudo para estudo, pelo que os autores optam por escolher aquele com o qual preferem trabalhar. Acresce que é mais um fator que, em medida desconhecida, pode provocar alterações tanto nos resultados como na interpretação dos mesmos (Zhang & Xu, 2014; Rosenstein *et al.*, 2018). O facto das técnicas de ressuscitação utilizadas não terem sido protocoladas, torna impossível determinar o seu efeito nas concentrações de lactato e respetiva evolução (Zonco *et al.*, 2019).

De salientar ainda que, para diminuir os vieses, poderia representar uma medida benéfica, a avaliação de uma população de animais críticos superior, que possibilite uma análise de subgrupos, consoante a fase de choque ou a doença subsequente, e com acréscimo de mais variáveis.

V. Conclusões

Este trabalho, de modo geral, cumpriu os seus objetivos, tendo permitido aferir que a tendência de descida de lactato ao longo do tempo foi, aparentemente, mais relevante do que o seu valor inicial, não obstante todas as suas limitações. De facto, a ausência de diferenças significativas entre o desfecho clínico e a concentração inicial de lactato, evidenciou que esta última, não foi preditiva quanto ao prognóstico de um animal crítico. Por outro lado, observou-se uma *clearance* superior, no grupo de sobreviventes ao longo do tempo, a qual se mostrou ser significativa às seis horas, revelando desta forma, poder de previsão de prognóstico a partir das seis horas, após admissão hospitalar.

Apesar de ser um estudo preliminar, este contribuiu para a compreensão do impacto da evolução do lactato na sobrevivência de animais críticos, indo ao encontro de idênticas conclusões mencionadas na mais recente bibliografia. Assim, um animal capaz de realizar uma *clearance* efetiva, apresenta um indicador de prognóstico positivo, enquanto que, um quadro de hiperlactatémia persistente, está associado a um desfecho clínico negativo.

Neste sentido, a medição seriada de lactato poderá constituir uma ferramenta de grande auxílio, para a compreensão e condução de casos clínicos, em particular junto dos profissionais da área de medicina de urgências e cuidados intensivos.

No futuro, o estudo da evolução do lactato como fator de prognóstico, além das seis horas iniciais, independentemente do valor inicial, poderá constituir uma área de potencial interesse. Assim como, estudos acerca da variação do lactato entre os vários períodos de recolha, pois poderiam permitir o estabelecimento de intervalos de referência de prognóstico, consoante a percentagem de *clearance*.

VI. Referências Bibliográficas

- Arenth, J. M. & Norkus, C. L. (2018). Shock and Initial Stabilization. In C. L., Norkus (Ed). *Veterinary Technician's Manual for Small Animal Emergency and Critical Care* (2nd edition, p. 19). USA: Wiley Blackwell.
- Aseri, Z. A. (2021). Assessment and Management of Hypoperfusion in Sepsis and Septic Shock. In V., Neri, L., Huang & J., Lie (Eds.). *Infections and Sepsis Development*. (1st edition, pp. 1-13). London: IntechOpen.
- Beer, K. S. (2017). Lactate. In S. J., Ettinger, E. C., Feldman & E., Côté (Eds.). *Textbook of veterinary internal medicine* (8th Edition, pp. 839-844). Missouri: Elsevier.
- Bhagavan, N. V. (2002). Carbohydrate Metabolism I: Glycolysis and TCA Cycle. In *Medical Biochemistry* (4th ed., pp. 225-246). Florida: Harcourt/Academic Press.
- Boag, A. K., & Hughes, D. (2005). Assessment and treatment of perfusion abnormalities in the emergency patient. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 35(2 SPEC. ISS.), 319–342. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2004.10.010>
- Boller, E. M. & Otto, C. M. (2009). Sepsis. In D. C., Silverstein & K., Hopper (Eds.). *Small Animal Critical Care Medicine*. (1st edition, pp. 454-458). USA: Saunders.
- Brooks, G. A. (2018). The Science and Translation of Lactate Shuttle Theory. *Cell Metabolism*, 27(4), 757–785. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.008>
- Brooks, G. A., Arevalo, J. A., Osmond, A. D., Leija, R. G., Curl, C. C., & Tovar, A. P. (2022). Lactate in contemporary biology: a phoenix risen. *Journal of Physiology*, 600(5), 1229–1251. <https://doi.org/10.1113/JP280955>
- Byers, C. G. (2017). Crystalloid and Colloid Fluid Therapy. In S. J., Ettinger, E. C., Feldman & E., Côté (Eds.). *Textbook of veterinary internal medicine* (8th Edition, pp. 1447-1459). Missouri: Elsevier.
- Chakraborty, R. K. & Burns, B. (2023, May 29th). *Systemic Inflammatory Response Syndrome*. Retirado de <https://www.statpearls.com/point-of-care/29832>
- Chertoff, J., Chisum, M., Garcia, B., & Lascano, J. (2015). Lactate kinetics in sepsis and septic shock: A review of the literature and rationale for further research. *Journal of Intensive Care*, 3(1), 1–4. <https://doi.org/10.1186/s40560-015-0105-4>
- Conti-Patara, A., de Araújo Caldeira, J., de Mattos-Junior, E., de Carvalho, H. da S., Reinoldes, A., Pedron, B. G., Patara, M., Francisco Talib, M. S., Faustino, M., de Oliveira, C. M., & Cortopassi, S. R. G. (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*, 22(4), 409–418. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2012.00769.x>

- Cooper, E. (2019). Pathophysiology of Shock. In Drobatz, K. J., Hopper, K., Rozanski, E., Silverstein, D. C. (Eds). *Textbook of Small Animal Emergency Medicine* (1st edition, pp. 981-985). USA: Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1002/9781119028994>
- Davis, H. (2016). Management of Patients in Shock. In A. M., Battaglia & A. M., Steele (Eds). *Small Animal Emergency and Critical Care for Veterinary Technicians* (3rd edition, pp. 223-233). Missouri: Elsevier.
- De Laforcade, A. M. & Silverstein, D. C. (2009). Shock. In D. C., Silverstein & K., Hopper (Eds). *Small Animal Critical Care Medicine*. (1st edition, pp. 41-45). USA: Saunders.
- De Laforcade, A. M. (2009). Systemic Inflammatory Response Syndrome. In D. C., Silverstein & K., Hopper (Eds). *Small Animal Critical Care Medicine*. (1st edition, pp. 46-49). USA: Saunders.
- DeClue, A. E. (2017). Sepsis and the Systemic Inflammatory Response Syndrome. In S. J., Ettinger, E. C., Feldman & E., Côté (Eds.). *Textbook of veterinary internal medicine* (8th Edition, pp. 1492-1504). Missouri: Elsevier.
- Di Mauro, F. M., & Schoeffler, G. L. (2016). Point of Care Measurement of Lactate. *Topics in Companion Animal Medicine*, 31(1), 35–43. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2016.05.004>
- Donnelly, E., & Lewis, D. (2016). Triage of the veterinary patient. *In Practice*, 38(November), 6–11. <https://doi.org/10.1136/inp.i5803>
- Dugas, A. F., Mackenhauer, J., Saliccioli, J. D., Cocchi, M. N., Gautam, S., & Donnino, M. W. (2012). Prevalence and characteristics of nonlactate and lactate expressors in septic shock. *Journal of Critical Care*, 27(4), 344–350. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.01.005>
- Garcia-Alvarez, M., Marik, P., & Bellomo, R. (2014). Stress hyperlactataemia: Present understanding and controversy. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 2(4), 339–347. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70154-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70154-2)

- Gómez, H., & Mizock, B. A. (2019). Hyperlactatemia and Lactic Acidosis. In *Critical Care Nephrology: Third Edition* (Third Edition, Issue February). <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-44942-7.00067-4>
- Haas, S. A., Lange, T., Saugel, B., Petzoldt, M., Fuhrmann, V., Metschke, M., & Kluge, S. (2016). Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Medicine*, 42(2), 202–210. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4127-0>
- Hernandez, G., Bellomo, R., & Bakker, J. (2019). The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis. *Intensive Care Medicine*, 45(1), 82–85. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5213-x>
- Kamel, K. S., Oh, M. S., & Halperin, M. L. (2020). L-lactic acidosis: pathophysiology, classification, and causes; emphasis on biochemical and metabolic basis. *Kidney International*, 97(1), 75–88. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.08.023>
- Kohen, C. & Hopper, K. (2019). Lactate Monitoring. In Drobatz, K. J., Hopper, K., Rozanski, E., Silverstein, D. C. (Eds). *Textbook of Small Animal Emergency Medicine* (1st edition, pp. 1005-1010). USA: Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1002/9781119028994>
- Kovacic, J. P. (2009). Lactic Acidosis. In D. C., Silverstein & K., Hopper (Eds). *Small Animal Critical Care Medicine*. (1st edition, pp. 254-257). USA: Saunders.
- Lagutchik, M. S., Ogilvie, G. K., Hackett, T. B., & Wingfield, W. E. (1998). Increased lactate concentrations in III and injured dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 8(2), 117–127. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.1998.tb00052.x>
- Levy, B., Desebbe, O., Montemont, C., & Gibot, S. (2008). Increased aerobic glycolysis through $\beta 2$ stimulation is a common mechanism involved in lactate formation during shock states. *Shock*, 30(4), 417–421. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e318167378f>
- Li, X., Yang, Y., Zhang, B., Lin, X., Fu, X., An, Y., Zou, Y., Wang, J. X., Wang, Z., & Yu, T. (2022). Lactate metabolism in human health and disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01151-3>
- Lynch, A. & Goggs, R. (2019). Trauma-Associated Coagulopathy. In Drobatz, K. J., Hopper, K., Rozanski, E., Silverstein, D. C. (Eds). *Textbook of Small Animal Emergency Medicine* (1st edition, pp. 1060-1067). USA: Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1002/9781119028994>

- Manosalva, C., Quiroga, J., Hidalgo, A. I., Alarcón, P., Anseoleaga, N., Hidalgo, M. A., & Burgos, R. A. (2022). Role of Lactate in Inflammatory Processes: Friend or Foe. *Frontiers in Immunology*, 12(January), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.808799>
- Mathews, K. A. (2017). Emergency and critical care medicine: An essential component of all specialties and practices. *Frontiers in Veterinary Science*, 4(OCT), 1–3. <https://doi.org/10.3389/fvets.2017.00165>
- McGowan, E. & Silverstein, D. (2015, April 10th). *Systemic Inflammatory Response Syndrome and Sepsis, Part 2: Stabilization and Treatment*. Retirado de <https://todaysveterinarypractice.com/emergency-medicine-critical-care/systemic-inflammatory-response-syndrome-sepsis-part-2-stabilization-treatment/>
- Odom, S. R., Howell, M. D., Silva, G. S., Nielsen, V. M., Gupta, A., Shapiro, N. I., & Talmor, D. (2013). Lactate clearance as a predictor of mortality in trauma patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 74(4), 999–1004. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3182858a3e>
- Ortolani, J. M., & Bellis, T. J. (2021). Evaluation of the quick sequential organ failure assessment score plus lactate in critically ill dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 62(10), 874–880. <https://doi.org/10.1111/jsap.13381>
- Pang, D. S., & Boysen, S. (2007). Lactate in veterinary critical care: Pathophysiology and management. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 43(5), 270–279. <https://doi.org/10.5326/0430270>
- Patterson, E. K., Cepinskas, G., & Fraser, D. D. (2022). Endothelial Glycocalyx Degradation in Critical Illness and Injury. *Frontiers in Medicine*, 9(July), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.898592>
- Pellerin, L., Connes, P., Bisbal, C., & Lambert, K. (2022). Editorial: Lactate as a Major Signaling Molecule for Homeostasis. *Frontiers in Physiology*, 13(June), 1–3. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.910567>
- Régnier, M. A., Raux, M., Le Manach, Y., Asencio, Y., Gaillard, J., Devilliers, C., Langeron, O., & Riou, B. (2012). Prognostic significance of blood lactate and lactate clearance in trauma patients. *Anesthesiology*, 117(6), 1276–1288. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318273349d>

- Reineke, E. L. (2019). Trauma Overview. In Drobatz, K. J., Hopper, K., Rozanski, E., Silverstein, D. C. (Eds). *Textbook of Small Animal Emergency Medicine* (1st edition, pp. 1041-1051). USA: Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1002/9781119028994>
- Rieser, T. M. (2017). Shock. In S. J., Ettinger, E. C., Feldman & E., Côté (Eds.). *Textbook of veterinary internal medicine* (8th Edition, pp. 1432-1437). Missouri: Elsevier.
- 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: Preliminary results. *Schweizer Archiv Fur Tierheilkunde*, 154(8), 325–330. <https://doi.org/10.1024/0036-7281/a000356>
- Roa, L. & Streeter, E. (2019). Metabolic Consequences of Trauma. In Drobatz, K. J., Hopper, K., Rozanski, E., Silverstein, D. C. (Eds). *Textbook of Small Animal Emergency Medicine* (1st edition, pp. 1068-1071). USA: Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1002/9781119028994>
- Ronco, J. J., Fenwick, J. C., Tweeddale, M. G., Wiggs, B. R., Phang, P. T., Cooper, D. J., Cunningham, K. F., Russell, J. A., Walley, K. R., Chernow, B., Dantzker, D., Leiken, J., Parrillo, J. E., Sibbald, W. J., & Vincent, J. L. (1993). Identification of the Critical Oxygen Delivery for Anaerobic Metabolism in Critically Ill Septic and Nonseptic Humans. *JAMA: Journal of the American Medical Association*, 270(14), 1724-1730. <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03510140084034>
- Rosenstein, P. G., Tennent-Brown, B. S., & Hughes, D. (2018). Clinical use of plasma lactate concentration. Part 1: Physiology, pathophysiology, and measurement. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 28(2), 85–105. <https://doi.org/10.1111/vec.12708>
- Rosenstein, P. G., Tennent-Brown, B. S., & Hughes, D. (2018). Clinical use of plasma lactate concentration. Part 2: Prognostic and diagnostic utility and the clinical management of hyperlactatemia. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 28(2), 106–121. <https://doi.org/10.1111/vec.12706>
- Schaefer, J. D., Reminga, C. L., Reineke, E. L., & Drobatz, K. J. (2020). Evaluation of the rectal-interdigital temperature gradient as a diagnostic marker of shock in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 30(6), 670–676. <https://doi.org/10.1111/vec.12992>

- Schell, C. O., Gerdin Wärnberg, M., Hvarfner, A., Höög, A., Baker, U., Castegren, M., & Baker, T. (2018). The global need for essential emergency and critical care. *Critical Care*, 22(1), 1–5. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2219-2>
- Shah, P. & Louis, M. A. (2023, January). *Physiology, Central Venous Pressure*. Retirado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519493/>
- Sharp, C. R. (2019). Systemic Inflammatory Response Syndrome, Sepsis, and Multiple Organ Dysfunction Syndrome. In Drobatz, K. J., Hopper, K., Rozanski, E., Silverstein, D. C. (Eds). *Textbook of Small Animal Emergency Medicine* (1st edition, pp. 1030-1037). USA: Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1002/9781119028994>
- Silverstein, D. (2014, December 19th). *Systemic Inflammatory Response Syndrome and Sepsis, Part 1: Recognition and Diagnosis*. Retirado de <https://todaysveterinarypractice.com/emergency-medicine-critical-care/systemic-inflammatory-response-syndrome-sepsis-part-1-recognition-diagnosis/>
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Coopersmith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., Poll, T. Der, Vincent, J. L., & Angus, D. C. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 315(8), 801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Spillane, A. M., Haraschak, J. L., Gephard, S. E., Nerderman, B. E., Fick, M. E., & Reinhart, J. M. (2023). Evaluating the clinical utility of the systemic inflammatory response syndrome criteria in dogs and cats presenting to an emergency department. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, April, 315–326. <https://doi.org/10.1111/vec.13293>
- Stevenson, C. K., Kidney, B. A., Duke, T., Snead, E. C. R., Mainar-Jaime, R. C., & Jackson, M. L. (2007). Serial blood lactate concentrations in systemically ill dogs. *Veterinary Clinical Pathology*, 36(3), 234–239. <https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2007.tb00217.x>
- Summers, A. M., Vezzi, N., Gravelyn, T., Culler, C., & Guillaumin, J. (2021). Clinical features and outcome of septic shock in dogs: 37 Cases (2008-2015). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 31(3), 360–370. <https://doi.org/10.1111/vec.13038>

- Sykes, J. E., Epstein, S. (2014). Infections of the Cardiovascular System. In J. E., Skykes (Ed.). *Canine and Feline Infectious Diseases* (1st edition, pp. 830-846). USA: Saunders.
- Thomas, E. & Boller, E. (2018). Assessment and treatment of shock. In L. G., King & A., Boag (Eds). *BSAVA Manual of Canine and Feline of Emergency and Critical Care* (3rd edition, pp. 17-28). England: British Small Animal Veterinary Association.
- Vincent, J. L., e Silva, A. Q., Couto, L., & Taccone, F. S. (2016). The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: A systematic review. *Critical Care*, 20(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/S13054-016-1403-5>
- WHO. (2020). Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions. In *World Health Organization*. <http://apps.who.int/bookorders.%0Ahttps://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334216/9789240010789-eng.pdf>
- Wutrich, Y., Barraud, D., Conrad, M., Cravoisy-Popovic, A., Nace, L., Bollaert, P. E., Levy, B., & Gibot, S. (2010). Early increase in arterial lactate concentration under epinephrine infusion is associated with a better prognosis during shock. *Shock*, 34(1), 4–9. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3181ce2d23>
- Young, B. C., Prittie, J. E., Fox, P., & Barton, L. J. (2014). Decreased central venous oxygen saturation despite normalization of heart rate and blood pressure post shock resuscitation in sick dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 24(2), 154–161. <https://doi.org/10.1111/vec.12154>
- Zhang, Z., & Xu, X. (2014). Lactate clearance is a useful biomarker for the prediction of all-cause mortality in critically Ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine*, 42(9), 2118–2125. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000405>
- Zollo, A. M., Ayoob, A. L., Prittie, J. E., Jepson, R. D., Lamb, K. E., & Fox, P. R. (2019). Utility of admission lactate concentration, lactate variables, and shock index in outcome assessment in dogs diagnosed with shock. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 29(5), 505–513. <https://doi.org/10.1111/vec.12868>

Apêndices

Apêndice: Protocolo elaborado para recolha de dados.

Tabela A1 - Critérios SIRS para o cão e gato (Adaptado de Sykes, 2014).

SIRS		
	Cão	Gato
Temperatura	<37,8°C ou >39,4°C	<37,8°C ou >39,7°C
Frequência Cardíaca	>140 bpm*	<140 ou >225 bpm
Frequência Respiratória	>30 rpm**	>40 rpm
Leucograma	<6000 ou >16 000 céls/µL***, ou >3% banda neutrófilos	<5000 ou >19 500 céls/µL, ou >5% banda neutrófilos
	Total:	

*batimentos p/minuto

**respirações p/minuto

***células p/microlitro

Tabela A2 - Critérios qSOFA score.

qSOFA score		
	0	1
Frequência Respiratória	<22 rpm*	>22 rpm
Pressão Arterial Sistólica	>100 mmHg**	<100 mmHg
Estado Mental (escala de Glasgow modificada)	>15	<15
Total:		

*respirações p/minuto

**milímetro de mercúrio

Tabela A3 - Folha de registo de dados.

3 medições: (A) entrada (0 horas); (B) 2 horas após entrada; (C) 6 horas após entrada.			
Data:	(A)	(B)	(C)
Frequência Cardíaca			
Tempo de Repleção Capilar			
Frequência Respiratória			
Pressões Arteriais			
Estado Mental (escala de Glasgow modificada)			
Temperatura			
Plaquetas			
Bilirrubina			
Creatinina			
Albumina			
Glucose			
<u>Lactato</u>			

Tabela A4 - Dados de resenha.

Identificação Animal	
Nome:	
Espécie:	
Sexo:	
Idade:	
Peso:	
Diagnóstico:	
Tempo Internamento:	
Outcome:	

Anexos

Anexo: Escala de Coma de Glasgow Modificada

Escala de Coma de Glasgow Modificada		
		Score
Atividade Motora	Marcha normal, reflexos espinhais normais	6
	Hemiparesia, tetraparesia ou rigidez descerebrada	5
	Decúbito, rigidez extensora intermitente	4
	Decúbito, rigidez extensora constante	3
	Decúbito, rigidez extensora constante e opistótonos	2
	Decúbito, hipotonia muscular, reflexos espinhais reduzidos ou ausentes	1
Reflexos Pares Cranianos	Reflexo pupilar à luz e reflexos oculocefálicos normais	6
	Reflexo pupilar à luz lento e reflexos oculocefálicos normais a reduzidos	5
	Miose bilateral não responsiva com reflexos oculocefálicos normais	4
	Anisocoria com reflexos oculocefálicos reduzidos a ausentes	3
	Midríase unilateral não responsiva com reflexos oculocefálicos reduzidos a ausentes	2
	Midríase bilateral não responsiva com reflexos oculocefálicos reduzidos a ausentes	1
Nível de Consciência	Períodos ocasionais de consciência e resposta ao ambiente	6
	Depressão ou delírio, com capacidade de resposta, contudo pode ser inapropriada	5
	Semicomatoso, responsivo a estímulos visuais	4
	Semicomatoso, responsivo a estímulos auditivos	3
	Semicomatoso, responsivo apenas a estímulos nocivos e repetidos	2
	Comatoso, não responsivo a estímulos nocivos repetidos	1
		Grave (3-8)
		Reservado (9-14)
		Bom (15-18)

Figura A1 - Escala de Coma de Glasgow Modificada (Reproduzido de “The Modified Glasgow Coma Scale”. In Bush Veterinary Neurology Service. Retirado a 1 de dezembro de 2022 de <https://bvns.net/wp-content/uploads/2016/09/Neurotransmitter-2.0-MGCS-final.pdf>).