

Miguel João Mendes Araújo Esteves

**Avaliação de Variáveis Físicas de Perfusão Tecidual na
Identificação e Caracterização de Estados de Choque
em Urgências Veterinárias**

Orientador: Prof. Doutor Lénio Ribeiro

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Faculdade de Medicina Veterinária**

Lisboa

2019

Miguel João Mendes Araújo Esteves

**Avaliação de Variáveis Físicas de Perfusão Tecidual na
Identificação e Caracterização de Estados de Choque
em Urgências Veterinárias**

Dissertação defendida em Provas Públicas para obtenção do Grau de Mestre em Medicina Veterinária, no curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, no dia 16 de Maio de 2019, com o Despacho de Nomeação de Júri nº 110/2019, do dia 12 de Abril de 2019, mediante a seguinte composição do júri:

Presidente: Professora Doutora Laurentina Pedroso

Arguente: Professor Doutor Nuno Félix

Orientador: Professor Doutor Lénio Ribeiro

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Faculdade de Medicina Veterinária**

Lisboa

2019

Behind every exquisite thing that existed, there was something tragic.

- Oscar Wilde

Agradecimentos

O desenvolvimento desta dissertação apenas foi possível devido ao apoio, colaboração, inspiração e empenho de algumas pessoas que me são queridas.

Em primeiro lugar, tenho a agradecer ao meu orientador, Professor Doutor Lénio Ribeiro, pela paciência e perseverança com que sempre me guiou ao longo deste percurso, também por me inspirar a procurar sempre uma justificação para o desconhecido, desafiando os limites da ciência.

Também tenho que mencionar o papel mais que paternal que o meu co-orientador Professor Dr. Pedro Almeida teve para comigo durante todo o percurso académico, em que, mesmo perante as adversidades pessoais e profissionais da vida, sempre depositou em mim uma esperança e confiança dignas de menção, que me foram essenciais à maturação final como indivíduo e como futuro profissional.

À professora doutora Raquel Matos, pelo auxílio no processamento da análise estatística.

À instituição e corpo docente da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias pela fundação da Faculdade de Medicina Veterinária e respectiva excelência de ensino, que me deu a oportunidade de desenvolver o gosto e conhecimento sobre esta área profissional.

À minha família, e em nota especial à minha mãe, Vanda Maria da Silva Mendes, que me fundou, dotou e aprimorou de curiosidade para com a vida, despertando a sensibilidade para as emoções fortes e por vezes incompreensíveis, guiando-me sempre no caminho da honestidade, humildade e riqueza do conhecimento.

Resumo

O choque é reconhecido como um contribuidor significativo para a morte de pacientes críticos que se apresentam ao hospital de urgência por múltiplas etiologias, no entanto é passível de reversão, e a sua avaliação depende da detecção antecipada de sinais de hipoperfusão, estes considerados fundamentais para o desenvolvimento de um plano terapêutico e de um prognóstico. A sua avaliação é empiricamente baseada na identificação e quantificação da hipoperfusão inerente, normalmente através de indicadores físicos e bioquímicos. O lactato é um biomarcador do choque e consequentemente da hipoperfusão.

Neste estudo foram incluídos animais que entram com suspeita de choque no serviço de urgência, nos quais se avaliaram variáveis físicas de perfusão como a frequência cardíaca, pressão arterial, tempo de repleção capilar, cor das mucosas, sensação térmica das extremidades e estado mental; bem como a lactatemia, no momento da triagem.

Os resultados obtidos revelaram uma grande variabilidade na apresentação destes sinais, impossibilitando a definição de um padrão mesmo perante a divisão populacional em grupos de valores crescentes de lactato. Ainda, não foram evidentes quaisquer correlações entre as variáveis estudadas e o lactato.

Conclusivamente sublinha-se a importância da adopção de um novo paradigma e respectivo método de avaliação que contenha uma sensibilidade e especificidade significantes para a detecção precoce da hipoperfusão, que permitam a sua monitorização em tempo real, e que também equacione a variabilidade individual do paciente, como a reserva compensatória.

Palavras-chave: choque, hipoperfusão, lactato, detecção, marcadores, urgências, triagem, cão, variáveis de perfusão, Shock Index, reserva compensatória.

Abstract

Shock is a worldwide significant contributor to the acute patient death presenting to the emergency hospital due to multiple etiologies, however it is reversible, and its assessment depends on the early detection of hypoperfusion signals, thus considered fundamental for the development of a treatment plan and of a prognosis. Its assessment is empirically based on the identification and quantification of the inherent hypoperfusion, usually through physical and biochemical indicators. Lactate is widely renowned as a biomarker of shock and consequently of hypoperfusion.

Animal patients that were presented to the emergency service under the suspicion of shock were included in this study, whereas their physical perfusion variables as the heart rate, blood pressure, capillary refill time, mucous membranes' color, extremities' temperature sensation and mentation were assessed during triage.

Results revealed a substantial variability within the presented clinical signs, thus compromising the definition of a pattern, even when the population was divided accordingly to ascendant lactate values. Additionally, no correlations between any of the admitted variables and lactate were found.

Conclusively, we stress the importance of the adoption of a new paradigm and respective assessment method that includes a significant sensibility as specificity for the early detection of hypoperfusion, allows for its real time monitoring, and takes into account the patient's individual variability; such as the compensatory reserve.

Key-words: shock, hypoperfusion, lactate, detection, markers, emergency, triage, dog, perfusion variables, Shock Index, compensatory reserve.

Lista de Abreviaturas

AG	Anion Gap
APACHE	Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation II
APPLE	Acute Patient Physiologic and Laboratory Evaluation
ATP	Adenosina tri-fosfato
AVPU	Alert, Verbal, Pain, Unresponsive (Escala)
BEecf	Excesso de Base do fluído extracelular
EM	Estado Mental
EXT	Sensação Térmica das Extremidades
FAP	Factor de Agregação Plaquetária
FC	Frequência Cardíaca
FNT	Factor de Necrose Tumoral
HCT	Hematócrito
LAC	Lactato/Lactatémia
LDH	Lactato-desidrogenase
MUC	Cor das Mucosas
NADH	Dinucleótido de nicotinamida e adenina
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAM	Pressão Arterial Média
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PT	Proteínas (Séricas) Totais
qSOFA	Quick Sepsis Related Organ Failure Assessment
RVS	Resistência Vascular Sistémica
S.I.	<i>Shock Index</i>
SDMO	Síndrome da Disfunção Multi-orgânica
SRIS	Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica
TRC	Tempo de Repleção Capilar
[HCO ₃ ⁻]	Concentração de Bicarbonato
[PCO ₂]	Pressão (Venosa) de Dióxido de Carbono
[PO ₂]	Pressão (Venosa) de Oxigénio
[SO ₂]	Saturação de Oxigénio
[TCO ₂]	Concentração Total de Dióxido de Carbono

Índice

1. Introdução.....	11
1.1. Choque.....	12
1.1.1. Choque Hipovolémico.....	12
1.1.2. Choque Distributivo.....	13
1.1.2.1. Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica.....	14
1.1.2.2. Choque Séptico.....	15
1.1.2.2.1. Sépsis vs. SRIS.....	15
1.1.2.3. Choque Anafilático.....	17
1.1.3. Choque Cardiogénico.....	19
1.2. Fases do Choque.....	20
1.3. As Consequências do Choque.....	21
1.4. Avaliação Clínica do Estado de Hipoperfusão.....	23
1.4.1. Variáveis Físicas de Perfusão.....	23
1.4.1.1. Cor das Mucosas.....	24
1.4.1.2. Tempo de Repleção Capilar.....	24
1.4.1.3. Temperatura Rectal.....	25
1.4.1.4. Sensação de Temperatura Cutânea das Extremidades.....	26
1.4.1.5. Pressões Arteriais.....	27
1.4.1.6. Avaliação do Estado Mental.....	29
1.5. Variáveis Bioquímicas de Perfusão.....	30
1.5.1. Exames de Hematologia e de Serologia.....	30
1.5.1.1. Hematócrito.....	30
1.5.1.2. Concentração de Hemoglobina.....	31
1.5.1.3. Proteínas Séricas Totais.....	32
1.5.1.4. Lactato.....	34
1.5.1.5. Gasimetria Sanguínea.....	43
1.5.1.6. Fisiologia Metabólico-Respiratória.....	44
1.5.1.7. pH.....	44
1.5.1.8. Pressão Parcial de Oxigénio.....	45
1.5.1.9. Pressão Parcial de Dióxido de Carbono.....	45
1.5.1.10. Bicarbonato.....	46
1.5.1.11. Excesso de Base.....	46
1.5.1.12. Anion Gap.....	48
1.6. Ferramentas Multi-Paramétricas de Avaliação do Choque.....	50
1.6.1. Shock Index.....	50
1.6.2. Outras Ferramentas Multi-Paramétricas.....	51
1.7. Marcadores de Choque.....	52
1.8. Objectivos do Estudo.....	53
2. Materiais e Métodos.....	54

2.1. Descrição dos Materiais.....	54
2.2. Critérios de Inclusão.....	55
2.3. Critérios de Exclusão.....	55
2.4. Avaliação Clínica dos Pacientes.....	56
2.4.1. Exame Físico.....	56
2.4.2. Variáveis Físicas de Perfusão.....	57
2.4.2.1. Avaliação da Frequência Cardíaca.....	57
2.4.2.2. Avaliação das Pressões Arteriais.....	57
2.4.2.3. Avaliação do Tempo de Repleção Capilar.....	58
2.4.2.4. Avaliação da Cor das Mucosas.....	58
2.4.2.5. Avaliação do Brilho das Mucosas.....	58
2.4.2.6. Avaliação da Temperatura Rectal.....	59
2.4.2.7. Avaliação da Sensação Térmica das Extremidades.....	59
2.4.2.8. Avaliação do Estado Mental.....	59
2.4.2.9. Avaliação do Nível de Consciência.....	60
2.4.3. Avaliação Bioquímica dos Pacientes.....	62
2.4.3.1. Perfil Analítico Mínimo.....	62
2.4.3.2. Avaliação da Gasimetria Venosa.....	63
2.4.3.3. Avaliação do Shock Index.....	64
3. Resultados.....	65
3.1. Caracterização da Amostra.....	65
3.1.1. Género.....	65
3.1.2. Idade.....	65
3.1.3. Motivos de Internamento.....	66
3.2. Variáveis Qualitativas como indicadores de Perfusão tecidual.....	67
3.2.1. Variável Tempo de Repleção Capilar.....	67
3.2.2. Variável Cor das Mucosas.....	68
3.2.3. Variável Sensação Térmica das Extremidades.....	69
3.2.4. Variável Estado Mental.....	70
3.3. Variáveis Quantitativas.....	71
3.3.1. População Total.....	71
3.3.2. Por Grupos de Lactato.....	72
3.4. Estatística Inferencial.....	74
3.4.1. Diferenças entre Grupos para as Variáveis Quantitativas.....	74
3.4.2. Correlações entre a Variável Lactato e as restantes Variáveis em estudo.....	75
4. Discussão.....	76
4.1. Limitações do Estudo.....	83
4.1.1. Amostra Pequena.....	83
5. Conclusão.....	84
6. Referências Bibliográficas.....	86

Índice de Tabelas

Tabela nº1 -Critérios de SRIS no Cãoe no Gato.....	14
Tabela nº2 – SRIS vs Sépsis vs Sépsis Severa vs Choque Séptico vs MODS.....	17
Tabela nº3 – Hematócrito vs Proteínas Totais e a sua interpretação diferencial.....	17
Tabelas nº 4a e 4b – Causas de Hiperlactatémia do Tipo A vs Tipo B.....	38
Tabela nº 5 -Relação entre a natureza dos distúrbios ácido base.....	47
Tabela nº 6 – Motivos de Entrada da amostra populacional.....	66
Tabela nº7 – Análise Estatística Descritiva da População Total.....	71
Tabela nº8 - Análise Estatística Descritiva do Grupo 1.....	72
Tabela nº9 - Análise Estatística Descritiva do Grupo 2.....	72
Tabela nº10 - Análise Estatística Descritiva do Grupo 3.....	73
Tabela nº11 – Resultados estatísticos do Teste de Kruskal Wallis.....	74
Tabela nº12 – Resultados estatísticos do teste Tau de Kendall.....	75

Índice de Figuras

Firgua 1 – Escala de Nível de Consciência (AVPU).....	61
Diagrama 1 – Gráficos Circulares Descritivos da Variável TRC.....	67
Diagrama 2 - Gráficos Circulares Descritivos da Variável Cor das Mucosas.....	68
Diagrama 3 - Gráficos Circulares Descritivos da Variável Sensação Térmica das Extremidaedes..	69
Diagrama 4 - Gráficos Circulares Descritivos da Variável Estado Mental.....	70

1.Introdução

A principal premissa da triagem nas urgências médicas é a identificação precoce das afecções que comprometem a vida de pacientes de modo a permitir uma rápida intervenção que maximize o sucesso terapêutico (Chan, 2013). O conceito formal de triagem tem as suas raízes na Europa do final do século XVIII e inícios do século XIX, mais precisamente em dois cirurgiões franceses Baron Dominique Jean Larrey e Baron François Percy, advindo da necessidade de avaliar e intervir medicamente sobre as inúmeras e constantes casualidades das guerras napoleónicas, e contempla um sistema de categorização em prioridades de intervenção médica baseada na severidade da afecção (Donnelly & Lewis, 2016).

Hoje em dia, a triagem pressupõe 3 fases, o levantamento de informação clínica no momento do contacto telefónico para o hospital ou central de triagem, a primeira avaliação já nas premissas hospitalares normalmente levada a cabo no consultório e que, em situações de evidente urgência pode ser facultativa e directamente substituída pela terceira fase, a avaliação completa já na ala médica (Donnelly & Lewis, 2016). Em cada uma destas fases são somados dados clínicos de anamnese, historial e estado físico geral que vão crescentemente contribuindo para a interpretação de um grau de severidade de afecção a que o paciente está acometido (Donnelly & Lewis, 2016).

A triagem assenta sobre avaliações sistemáticas, comumente auxiliadas pelo recurso a ferramentas de *scoring*, baseando-se em parâmetros físicos que representam a eficácia do funcionamento de vários sistemas orgânicos, nomeadamente o sistema respiratório, cardíaco, hemodinâmico, neurológico, musculo-esquelético e tegumentar (Donnelly & Lewis, 2016).

Tanto o uso restrito de dados observáveis do exame físico direccionado ao paciente agudo como o recurso exclusivo à analítica bioquímica padecem, por si só, de informação clínica relevante à escolha da terapêutica a instaurar. A analítica bioquímica vem objectificar a subjectividade de variáveis qualitativas admitidas no exame físico de triagem, justificando então o seu uso conjugado na determinação de um diagnóstico e respectivo grau de severidade de afecção (Dolin et al., 2018). O momento da avaliação hemodinâmica com recurso a biomarcadores e variáveis físicas de perfusão funciona como um “*snapshot*” (fotografia) do funcionamento dos mecanismos compensatórios, podendo captar fases diferentes do episódio complexo que é o choque (Kopterides et al., 2016; Dolin et al., 2018).

O objectivo primário em urgências médicas é detectar precocemente a existência de hipoperfusão, de modo a revertê-la ou impedir o seu agravamento (Porter et al., 2013). Os distúrbios de perfusão que levam à perda do balanço entre o aporte e as necessidades de oxigénio a nível celular (Reineke et al., 2015), definido como choque, e considerado um grande contribuidor para o aumento da mortalidade do paciente (Porter et al., 2013).

O choque é caracterizado pelo deficitário aporte de oxigénio e nutrientes a nível celular, justificável pela insuficiência do sistema hemodinâmico em perfundir os órgãos vitais, não suprimindo as necessidades metabólicas para a síntese de energia, resultando na disfunção tecidual (Bonanno, 2011). Ainda, o choque é caracterizado consoante a origem do distúrbio hemodinâmico predominante, adoptando diferentes denominações como: hipovolémico, distributivo ou cardiogénico.

1.1. Choque

1.1.1 Choque Hipovolémico

O choque hipovolémico é um dos tipos de choque mais frequentemente identificado na casuística de medicina veterinária clínica (Rozanski & Rondeau, 2002). No choque hipovolémico a hipoperfusão deve-se à diminuição do volume sanguíneo no compartimento intravascular, comumente associado a episódios de trauma hemorrágico, desidratação severa e hipoproteinémia (Patchtinger, 2013).

A perda de volume sanguíneo pode ocorrer do espaço intravascular para o exterior do corpo, adjectivando-se de choque hipovolémico absoluto; ou então para o “terceiro espaço”, como o caso de hemoabdómen ou hematomas subcutâneos traumáticos, denominando-se choque hipovolémico relativo (de LaForcade & Silverstein, 2009). A desidratação trata-se de uma perda de fluído corporal total, mais especificamente nos compartimentos intersticial e intracelular, e pressupõe uma perda gradual no tempo, no entanto, quando severa, pode afectar o compartimento intravascular e até representar uma perda superior à hipovolemia, embora as respectivas consequências fisiológicas não sejam tão imediatas ou intensas como a hemorragia, dado existir tempo para concretizar a tentativa de equilíbrio compensatório de fluidos entre compartimentos (Mazzaferro, 2013 a,b; Rudloff, 2015). A desidratação severa (>12%) é frequentemente secundária a vómitos, diarreias e poliúria crónicas, exsudação de traumas e queimaduras extensas, e perdas de fluidos para o terceiro espaço (Rudloff, 2015).

A hipoproteinémia pode ser primária, por défice de produção de albumina no caso de doença hepática crónica, ou por perda generalista de proteína como no caso da doença renal como a glomerulonefrite, justificando a causa de efusões para os terceiros espaços por distúrbio do equilíbrio oncótico, ou secundária a uma intervenção de fluidoterapia de ressuscitação agressiva causando diluição dos componentes do sangue, predispondo à mesma consequência efusiva, no entanto esta é uma responsabilidade médica de monitorização e adaptação da ressuscitação (Throop et al., 2004). A malnutrição também é uma possível causa, possivelmente associada a síndrome de má-absorção intestinal, embora menos comum na casuística de urgências (Throop et al., 2004).

A associação da diminuição do volume circulante à diminuição da capacidade de retorno venoso conduz ao défice do volume de pré-carga cardíaca, este último que culmina na diminuição do débito cardíaco no final da sístole e consequentemente inviabiliza o alcance do sangue aos tecidos, acometendo então a hipoperfusão (de LaForcade & Silverstein, 2009).

A tentativa fisiológica compensatória primária face à hipovolémia é de aumento do volume de sangue circulante, levada a cabo pela resposta do sistema nervoso simpático face à baixa pressão notória nos baroreceptores do arco aórtico e da carótida, resultando em vasoconstrição, aumento da contractibilidade cardíaca (inotropismo cardíaco) e no aumento da frequência cardíaca (cronotropismo cardíaco), colectivamente visando uma mais rápida redistribuição do volume sanguíneo remanescente (de LaForcade & Silverstein, 2009). Secundariamente à extrema vasoconstrição e a alterações microvasculares, existe a mobilização de fluido dos compartimentos intersticial e extracelular para o espaço intravascular (de LaForcade & Silverstein, 2009). Em último, despoletado pela redução da perfusão renal, é adicionalmente activado o sistema neuro-endócrino renina-angiotensina-aldosterona, de acção sinalizadora pelo mecanismo de *feed-back* positivo do sistema nervoso simpático que, através tanto da aldosterona como da hormona anti-diurética, contribui para a retenção intravascular de água e de sódio (de LaForcade & Silverstein, 2009). A sinergia destes mecanismos compensatórios resulta na manutenção temporária do volume intravascular e caracteriza a fase compensada do choque, em que os sinais vitais e físicos de perfusão como a pressão arterial, tempo de repleção capilar e estado mental se encontram minimamente alterados e comumente dentro dos respectivos intervalos de normalidade (de LaForcade & Silverstein, 2009).

1.1.2 Choque Distributivo

O choque distributivo também acomete a hipoperfusão, não por falta de volume vascular, mas por falha na sua distribuição, por disfunção do sistema circulatório, como acontece em casos clínicos de Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica (SRIS), sépsis e anafiláxia (de LaForcade & Silverstein, 2009). As causas obstrutivas também são incluídas nesta categoria segundo alguns autores, com exemplos como o tamponamento cardíaco ou tromboembolismo pulmonar oclusivo.

De um ponto de vista generalista, o termo “distributivo” refere-se à afecção que se associa à dilatação inapropriada do lúmen vascular, por laxidão da fásia muscular endotelial, vulgo vasodilatação (Mazzaferro, 2013 b).

Os sinais clínicos diferem dos das outras formas de choque, descrevendo duas fases no cão: inicialmente a fase hiperdinâmica seguida pela hipodinâmica; enquanto que no gato não ocorre a primeira, tornando mais difícil a diferenciação entre o choque distributivo e os choques hipovolémico e cardiogénico (Mazzaferro, 2013 b). Na fase hiperdinâmica, ao exame físico são apresentadas mucosas vermelhas ou hiperémicas, taquicardia, tempo de repleção capilar diminuído (inferior a um segundo), pirexia e taquipneia (Mazzaferro, 2013 b) com pulso forte e rápido (de LaForcade & Silverstein, 2009). A fase seguinte, hipodinâmica, evidente também no gato, que quando não tratada progride para a falência orgânica, é caracterizada por taquicardia, mucosas pálidas, tempo de repleção capilar aumentado (superior a dois segundos), hipotermia, pulso fraco e estado mental deprimido (de LaForcade & Silverstein, 2009).

1.1.2.1 Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica – SRIS

O termo “SRIS” foi primeiramente apresentado pelo “*American College of Chest Physicians*” e pela “*Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM)*” numa conferência médica em 1991, com o objectivo de alcançar um consenso que enfatizasse a importância do processo inflamatório como um contributo sistémico para a falência orgânica em pacientes hospitalizados por sépsis (Bone et al., 1992).

A síndrome de resposta inflamatória sistêmica, ou SIRS, é considerado uma resposta inflamatória sistémica que pode advir de uma causa infecciosa ou asséptica, que é caracterizada pela perda do tónus vascular, pela disrupção da barreira e permeabilidade endotelial e ainda pela deposição de fibrina na microvasculatura dos órgãos, e que eventualmente culmina na falência orgânica de pacientes críticos (de LaForcade, 2009). A perda do tónus vascular transcreve-se na forma de vasodilatação e é justificada pela estimulação excessiva de enzimas catalisadoras da produção de óxido nítrico (óxido nítrico sintase) (Nakamura, 2009), associada a um défice intrínseco de vasopressina impeditivo à compensação vasoconstritora (Greiner, et al., 2008). A disrupção da barreira e permeabilidade endotelial devem-se à actividade desregulada de mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios endógenos que inviabilizam as propriedades adesivas das *tight junctions* existentes entre as células do endotélio vascular, importunando o transporte paracelular (de LaForcade, 2009).

Os critérios propostos para o diagnóstico de SRIS em cães e gatos foram adaptados da medicina humana e requerem a presença de pelo menos três dos cinco critérios para que o paciente seja considerado estar em SRIS, com sensibilidades diagnósticas reportadas entre os 77% a 97% para os cães, e entre 64% a 77% em gatos (Greiner et al., 2008). Os critérios concluídos ao longo das várias convenções médicas focadas na criação de um consenso sobre SIRS estão demonstrados na seguintes tabela.

Tabela nº 1: Critérios de SRIS no Cão e no Gato (Adaptado de Greiner, 2008)

Critério	Cães	Gatos
Temperatura (°Celsius)	<38,1 ou >39,2	<37,8 ou >39,7
Frequência Cardíaca (batimentos/minuto)	>120	<140 ou >225
Frequência Respiratória (respirações/minuto)	>20	>40
Contagem de Leucócitos ($\times 10^3$ células)	<6 ou >16	<5 ou >19.5
% Neutrófilos em Banda	>3	>5

1.1.2.2 Choque Séptico

O choque séptico é uma insuficiência circulatória aguda (Boller & Otto, 2009) definida clinicamente pela presença de sépsis com hipotensão persistente e refractária à fluidoterapia, concorrente com sinais físicos e bioquímicos de hipoperfusão (Bone et al., 1992 b).

Em casos de choque séptico, o distúrbio é também considerado distributivo, na medida em que existe circulação de agentes infecciosos e respectivas endotoxinas na corrente sanguínea, despoletando uma resposta inflamatória multi-orgânica que leva a alterações na permeabilidade e no tônus vascular com vasodilatação marcada (Boller & Otto, 2009). A vasodilatação e hiporesponsividade vascular são justificáveis pela disfunção endotelial e insulto à musculatura vascular lisa, levadas a cabo pelas citocinas circulantes, hipoxia tecidual e reacções oxidativas (Burkitt, 2008).

Os marcadores utilizados na diferenciação deste tipo de choque são mais específicos e direccionados ao processo inflamatório-infeccioso, como o estudo da procalcitonina (Goggs et al., 2018) e proteína C-reativa (Gebhart et al., 2009), tendo vindo a adoptar-se diferentes marcadores ao longo do tempo consoante as actualizações dos consensos médicos, no entanto na prática ainda são utilizados marcadores gerais de hipoperfusão como a lactatémia e variáveis físicas de perfusão como o estudo das pressões arteriais, frequência cardíaca e temperatura rectal como ferramentas de diagnóstico de sépsis (Cariou et al., 2004).

1.1.2.2.1 Sépsis vs SRIS

A bacteriémia, definida pela presença de agentes bacterianos vivos na corrente sanguínea, nem sempre culmina em sépsis ou SRIS (Kaplan, 2018), no entanto, entre estes últimos, as respectivas patofisiologias são consideravelmente similares, fundamentando o estudo comparativo entre os seus processos patológicos em pacientes críticos em medicina de urgência.

A sépsis é considerada uma síndrome clínica caracterizada pela resposta inflamatória sistémica à infecção por agentes bacterianos, víricos, protozoários ou fúngicos (Boller & Otto, 2009). A desregulação do tônus vasomotor, o aumento da permeabilidade vascular, a disfunção microvascular e as anormalidades de coagulação são os marcos da sépsis. O leque da síndrome séptica inclui as várias severidades da afecção, desde a forma não agravada de infecção com SRIS, a forma severa com a componente de disfunção orgânica, até ao choque séptico que inclui a hipotensão refractária (Kaplan, 2018). A taxa de sobrevivência é progressivamente menor à medida que se aproxima das formas mais severas e da associação com a progressiva inflamação sistémica, disfunção orgânica e por último o colapso cardiovascular (Boller & Otto, 2009). A manifestação clínica e o curso da doença têm variância consoante inúmeros factores, desde a localização da infecção, à virulência do agente, até às capacidades intrínsecas individuais como a idade, o estado nutricional, comorbidades, etc. Face à panóplia de variáveis, em 2001, a conferência internacional de definições da sépsis introduziu o conceito PIRO que as sumariza, através do acrónimo que codifica a predisposição individual (P),

as características infecciosas do agente (I), a resposta do hospedeiro face à exposição (R), e a disfunção orgânica (O), permitindo interpretar integralmente e estadiar a sépsis (Levy et al., 2003).

No caso de sépsis severa, a definição inclui a documentação analítica ou suspeita de infecção associada a sinais de disfunção orgânica tais como: a hipoxémia arterial, oligúria aguda, hipercreatinémia, anormalidades na coagulação, trombocitopenia e hiperbilirrubinémia (Levy et al., 2003).

A hipotensão induzida pela sépsis é determinada por um valor de pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg ou por uma redução de mais que 40 mmHg do valor de pressão basal na ausência de outras causas de hipotensão. Quando esta hipotensão é refractária à ressuscitação da fluidoterapia e as variáveis físicas de perfusão se mantêm anormais, considera-se o choque séptico (Boller & Otto, 2009).

O SRIS é identificado perante a presença do número mínimo de critérios de inclusão já descritos anteriormente, no entanto estes pecam na especificidade para detecção de sépsis pois muitos pacientes não-sépticos são frequentemente abrangidos, não tendo utilidade como indicador da intervenção terapêutica, porém contribui para o aumento do índice de suspeita médica da presença de sépsis (Boller & Otto, 2009). Estes critérios apresentam especial utilidade no rastreio de pacientes doentes que são elegíveis a participarem em estudos clínicos sobre sépsis (Boller & Otto, 2009).

A relação entre as várias apresentações de sépsis e o SIRS está sumariado na seguinte tabela:

Tabela nº 2 – SRIS vs Sépsis vs Sépsis Severa vs Choque Séptico vs MODS: comparação patofisiológica. (Adaptado de Kaplan, 2018)

Afecção	Descrição Patofisiológica
SIRS	Manifestação clínica da inflamação sistémica, que pode resultar de um: • Insulto Infeccioso (SRIS séptico); • Insulto não-infeccioso (SRIS Asséptico).
Sépsis	Manifestação clínica de SIRS secundariamente a bacteriémia;
Sépsis Severa	Sépsis associada a SRIS com um ou mais dos seguintes critérios: 1. Hipotensão Arterial; 2. Disfunção Orgânica; 3. Hipoperfusão confirmada física e/ou serologicamente.
Choque Séptico	Sépsis refractária à ressuscitação com fluidoterapia adequada, associada a: • Falência Circulatória Aguda; • Hipotensão Arterial Persistente.
SDMO (Síndrome da Disfunção Multi-Orgânica)	Consequência do choque não revertido atempadamente; Presença de disfunção em pelo menos 2 órgãos, associado a SRIS.

1.1.2.3 Choque Anafilático

Segundo a organização mundial de alergias (WAO), o choque anafilático trata-se de uma reacção severa e repentina de hipersensibilidade ou alergia sistémica que pode acometer a morte (Simons et al., 2014), e pressupõe a exposição do paciente a um antigénio, acompanhada de uma resposta imunitária exacerbada, de produção excessiva de citocinas pro-inflamatórias e vasodilatadoras (Galli & Tsai, 2012).

A anafiláxia é considerada um tipo de hipersensibilidade generalizada do tipo I, ou imediata, o que significa ser mediada predominantemente pela imunoglobulina E (Galli & Tsai, 2012). Os antigénios mais comuns de despoletarem uma reacção anafilática em cães e gatos são as vacinas (Moore, et al., 2007; Miyaji, et al., 2012), venenos de insectos e réptis (Walker, et al., 2005), agentes antimicrobianos (Hume-Smith et al. 2011), fármacos anti-inflamatórios não esteroides e esteroides, opióides (Armitage-Chan, 2010) e alimentos (Mandigers, et al., 2010).

Patofisiologicamente, a via de actividade imunológica primária é mastocitária, com libertação de histamina na corrente sanguínea, no entanto também depende da actividade dos basófilos, prostaglandinas, leucotrienos (LTC₄, LTD₄ e LTE₄ de acção em receptores cisteínil), serotonina e o factor de agregação plaquetária (FAP) (Kraft & Kinet, 2007; Galli & Tsai, 2012).

A via imunitária alternativa envolve as imunoglobulinas G, estimulação e actividade do receptor de membrana proteica Fc, macrófagos e o FAP (Finkelman, 2007), e normalmente requer concentrações muito superiores de anticorpo no soro para que a exposição ao antigénio resulte numa evidente manifestação sintomática comparativamente à via primária, justificável por um grau de afinidade inferior entre a região FC da IgG e os receptores de membrana macrofágica. A activação destas vias pode ser diferencial ou conjunta, mas a mais frequente é a via primária (Shmuel & Cortes, 2013).

De acordo com o estudo de Shmuel & Cortes (2013), conclui-se que a histamina e os leucotrienos são mediadores potentes da vasodilatação e a sua libertação causa um aumento da permeabilidade vascular. A histamina age sobre os receptores H₁, H₂ e H₃ promovendo o desenvolvimento do choque através de diferentes mecanismos. Os receptores H₁ têm a função basal de mediar a vasoconstrição das artérias coronárias e consequentemente a depressão cardíaca. Quando estimulados, resulta no despoletar da conversão de L-arginina em óxido nítrico levado a cabo pelas células do endotélio vascular, de efeito vasodilatador e diminuidor do retorno venoso. Os receptores H₂ medeiam a secreção de ácido do suco gástrico e quando estimulados promovem a vasodilatação sistémica e especificamente das artérias coronárias promovendo o aumento da frequência cardíaca e da contractibilidade ventricular (Shmuel & Cortes, 2013). A hipotensão, hipoxémia e hipercápnia resultantes agravam o risco de colapso cardiovascular (Bautista et al., 2002). Ainda segundo o estudo de Shmuel & Cortes (2013), os receptores H₃ foram identificados nos terminais pré-sinápticos dos nervos efectores simpáticos que inervam o coração e a vasculatura sistémica. A actividade destes é de inibição da libertação endógena de noradrenalina dos neurónios simpáticos, logo a sua estimulação durante a reacção alérgica agrava o grau do choque devido ao bloqueio neuronal da estimulação compensatória adrenérgica. As prostaglandinas D₂ e D₄ também são produtos inflamatórios activados durante a anafiláxia, com potente poder broncoconstritor. A resposta aos mediadores vasodinâmicos também é regulada através de receptores alfa-adrenérgicos cardíacos e vasculares, que normalmente resulta num aumento da contractibilidade e tónus vascular de modo a compensar a diminuição do volume intravascular, vasodilatação e a depressão miocárdica induzidas pela histamina e pelo FAP. Sumária e generalizadamente, a consequência de libertação destes mediadores é a perda do tónus vascular caracterizada pela vasodilatação exacerbada que condiciona negativamente a resistência vascular sistémica, dificultando o trânsito regular do fluxo sanguíneo e predispondo à formação de edemas (Shmuel & Cortes, 2013).

A diferenciação deste tipo de choque comparativamente aos restantes é facilitada dada a manifestação clínica ser muito característica, com respectiva severidade correlacionada proporcionalmente com a velocidade de início dos sinais (American Heart Association, 2005), com variações entre o cão e o gato. No

ção, os sinais mais comuns são os gastrointestinais e dermatológicos, a congestão da veia hepática com hipertensão portal, responsáveis pelo vômito e diarreia (Miyaji et al., 2012). Dermatologicamente os sinais são o eritema, urticaria, prurido e angioedema. As complicações mais frequentes são: a progressão para dificuldades respiratória por obstrução parcial das vias respiratórias superiores; a progressão para o choque hipovolêmico; e eventualmente a morte. No gato predominam os sinais gastrointestinais, porém o primeiro sinal é a dificuldade respiratória, com dispneia causada pelo edema laríngeo e faríngeo, broncoconstrição e excesso de produção de muco (Moore et al., 2007). As reações clínicas mais exuberantes de stress respiratório e colapso cardiovascular advêm de exposições antigénicas por via parenteral (Mandigers & German, 2010). Nestes casos a combinação das arritmias cardíacas, vasoconstrição das artérias coronárias, diminuição da resistência vascular sistémica é a principal causa de hipotensão severa (Simons et al., 2014).

1.1.3. Choque Cardiogénico

No choque cardiogénico, a origem da hipoperfusão reside na insuficiência do mecanismo de “bomba” cardíaca que é responsável pela manutenção do volume de débito cardíaco, consequentemente diminuindo a disponibilidade de sangue nas vias vasculares, mais comumente devido a insuficiência cardíaca congestiva, anormalidades miocárdicas adquiridas, arritmias cardíacas e doenças do pericárdio (Patchtinger, 2013).

O choque cardiogénico é caracterizado pela disfunção sistólica ou diastólica, sendo a disfunção ventricular esquerda a mais comum, resultando em anormalidades hemodinâmicas tais como: o aumento da frequência cardíaca, diminuição do volume de ejeção, do débito cardíaco, da pressão arterial, aumento da resistência vascular periférica, e aumento da pressão de oclusão das artérias capilares atriais, da artéria pulmonar e arteríolas pulmonares; que consequentemente, resulta numa diminuição da perfusão tecidual e pressões venosas pulmonares aumentadas, causadoras de edema pulmonar, efusão pleural e dispneia (de Laforcade & Silverstein, 2009).

Por defeito não existe nenhum defeito de volume intravascular, no entanto pode não ser garantido o alcance adequado de sangue aos tecidos mais periféricos, bem como o seu retorno, culminando numa congestão venosa, aumentando a pressão hidrostática venosa que promoverá a formação de efusões cavitárias, mais frequentemente a nível pulmonar, mas teoricamente situadas consoante a predominância de localização da insuficiência cardíaca: à esquerda ou à direita (edema pulmonar ou ascite, respectivamente) (Pellicori et al., 2015). A continuada formação de efusões é postulada ser responsável por uma ligeira diminuição do volume intravascular, constando como um factor perpetuante da hipotensão. A hipoperfusão sistémica e coronária resultam numa progressiva isquémia cardíaca, e a activação de mecanismos circulatórios compensatórios tendem a agravar o quadro hemodinâmico. A resposta de libertação de citocinas inflamatórias face à lesão miocitária, de produção e libertação de mediadores como o óxido nítrico, tende a agravar a vasodilatação e a hipoperfusão cardíaca e sistémica (Hochman & Ingbar, 2015).

As primeiras suspeitas da causa de afecção, para além das alterações dos sinais vitais, são sinalizadas pela presença de sopro cardíaco e crepitação na auscultação torácica alterações de ritmo o cardíaco (de Laforcade & Silverstein, 2009). O diagnóstico de doença cardíaca é inevitável, contemporâneo do tratamento, e pode ser efectuado através dos métodos típicos de hematologia e serologia associados a métodos de imagiologia cardíaca, como a ecografia direcionada ao paciente urgente (POCUS/TFAST & AFAST) ou então uma ecocardiografia completa complementada por electrocardiografia (Pellicori et al., 2015). Na deteção de lesão cardíaca podem ainda ser utilizadas enzimas intra-celulares dos miócitos como marcadores séricos, como a troponina I e T, pois quando detectadas no plasma, pressupõem a ocorrência de lise dos miócitos cardíacos, evidenciando a lesão cardíaca; por enquanto não existem dados estatísticos que evidenciem as troponinas cardíacas como ferramenta de monitorização da terapia instaurada (Langhorn & Willesen, 2016).

A resolução deste tipo de choque depende do tratamento da anormalidade cardíaca inerente, com contraindicação para o recurso à fluidoterapia (Boag, 2015), e o respectivo sucesso depende da rápida identificação dos sinais clínicos num exame físico sucinto com o mínimo de stress envolvido na manipulação do paciente (Bonagura & Keene, 2006). Como alternativa à fluidoterapia para a correcção da pressão arterial sistémica está recomendada a utilização de fármacos inotropos positivos, como a dobutamina e pimobendan, que estimulem a contractibilidade cardíaca e aumentem o débito cardíaco, aliado ao uso de diuréticos como a furosemida (Bonagura & Keene, 2006).

Em qualquer um destes tipos de choque, o elo em comum é a hipoperfusão, e é a consequência directa que acomete risco de morte, no entanto é passível de reversão terapêutica.

1.2 Fases do Choque – A Compensação e Descompensação do Choque.

O choque absoluto é precedido por fases pré-clínicas de hipoperfusão microcirculatória, que dependem da variabilidade individual na recruta diferencial de mecanismos fisiológicos compensatórios que sinergicamente contêm o agravamento do distúrbio hemodinâmico (Convertino et al., 2016).

São de difícil detecção devido à fraca sensibilidade dos marcadores físicos e serológicos de choque contemporâneos em detectar fases sub-clínicas, pois variáveis como a frequência cardíaca, pressões arteriais e lactatémia tendem a permanecer dentro dos valores de normalidade durante as fases iniciais da compensação hemodinâmica do choque, concluindo-se não serem ideais para a monitorização destas fases (Wo at al., 1993).

A fase inicial do choque compensado é descrita pela redistribuição de sangue dos órgãos mais periféricos para os órgãos mais centrais, por ajustes subtis de pressão venosa e arterial, sem hipotensão ou disritmias cardio-respiratórias evidentes, tornando-se a fase de maior dificuldade de detecção (Tisherman et al., 2004). Inicialmente, esta fases deve-se à a activação do sistema nervoso simpático resulta na libertação de adrenalina e noradrenalina, de efeito vasoconstritor, inotropo e cronotropo positivo no músculo cardíaco, resultando na taquicardia e manutenção do débito cardíaco. Estes neurotransmissores também agem a nível renal estimulando a retenção de sódio, juntamente com a actividade do sistema renina-angiotensina-

aldosterona, que resultará na disponibilização da hormona antidiurética (HAD) na circulação sanguínea, de acção na retenção de água e vasoconstrição periférica, promovendo a primeira compensação face a um distúrbio de perfusão hipotensiva (Bonagura & Keene, 2006).

Marcadores regionais de perfusão aplicado em órgãos mais periféricos, como o estudo microcirculação sublingual (Tachon et al., 2014), medindo a saturação de oxigénio na hemoglobina local (Cohn et al., 2007), e tensões de oxigénio e dióxido de carbono transcutâneas (Tatevossian et al., 2000), são sensíveis para a detecção da presença de redistribuição sanguínea, mas padecem de maior evidência científica para que sejam universalmente utilizados. Foram estudados outros métodos também promissores, como a medição do pH da mucosa gástrica, porém pecam na respectiva praticabilidade da sua utilização no âmbito de urgências médicas (Zhang et al., 2015).

A seguinte fase é denominada fase tardia da compensação do choque, em que já são evidentes algumas consequências orgânicas da hipoperfusão ligeira a moderada perpetuada no tempo. As demandas energéticas celulares superam a produção aeróbia de ATP, forçando o recurso a vias metabólicas alternativas, anaeróbias (Suresh et al., 2018). A mensuração da lactatemia neste momento revela uma anormalidade por excesso, e ganha valor predicativo positivo para esta fase, revelando o distúrbio micro-circulatório patente, que, no entanto, está contido por mecanismos secundários compensatórios como a frequência cardíaca e pressão arterial, sem que estes ultrapassem os respectivos intervalos de referência de normalidade. Esta fase não deixa de ser uma fase de risco acrescido comparativamente à fase inicial de compensação do choque (Suresh et al., 2018).

Perante o episódio de disritmias cardio-respiratórias, com frequências fora do intervalo de normalidade, e acompanhadas de hipotensão severa, considera-se a fase descompensada do choque absoluto. As consequências evoluem do panorama regional para o sistémico, e o risco de falência tecidual é acrescido, caminhando progressivamente para a síndrome de disfunção multi-orgânica (SDMO) (Suresh et al., 2018).

1.3 As Consequências do Choque

Segundo o estudo de Ince, et al. (2016), a permeabilidade vascular pode ser comprometida na falência dos mecanismos compensatórios da hipoperfusão, pela consequência inflamatória sistémica e/ou também na presença de sépsis. Os complexos proteicos das junções aderentes e *tight junctions* entre as células endoteliais têm a sua funcionalidade comprometida, destabilizadas pela acção endotoxémica e/ou de sucessivos mediadores inflamatórios, nomeadamente o factor de crescimento endotelial vascular, criando espaçamentos anormais entre as células endoteliais. Ocorre a a disrupção do transporte paracelular vascular que predispõe ao extravasamento excessivo de fluído para o interstício, resultando em edema, este contraproducente tanto para o alcance do oxigénio e nutrientes às células teciduais, bem como para a extracção tecidual de dióxido de carbono e metabolitos, agravando as condições deletérias do meio inter-celular que propendem ao choque.

Aliado à formação de edema também existe perda de volume intravascular que agrava as consequências da hipotensão (Ince et al., 2016).

A resposta quimiotática de citocinas pró-inflamatórias despoletadas pelo factor tecidual (FT) também propensa à trombofilia, na medida em que, através da recruta da interleucina-6, a actividade da cascata de coagulação é enganosamente estimulada a actuar intra-vascularmente; e é ainda agravada pela produção amplificada de fibrina que se deposita a nível microvascular, por inibição de mecanismos anticoagulatórios mediados pelo factor de necrose tumoral (FNT) (García-Fernandéz et al., 2000). A trombofilia manifesta-se então sistemicamente na forma de coagulação vascular disseminada, detectável através da evidência de anormalidades nas provas analíticas de coagulação realizadas (García-Fernandéz et al., 2000).

Mesmo quando o processo inerente ao choque não é de natureza infecciosa, existe recruta exacerbada de citocinas pró-inflamatórias, activada pelo estímulo celular isquémico consequente de uma hipoperfusão tecidual perpetuada no tempo (Koch et al., 2001). A resposta inflamatória progride de local para sistémica, à medida que os distúrbios microcirculatórios localizados se multiplicam e disponibilizam mediadores inflamatórios na corrente sanguínea (Matijatko et al., 2010). Estes mediadores irão agir em novos locais não intencionais, estimularão desmedidamente o factor de crescimento (tumoral) e quimiotaxia de macrófagos e plaquetas e consequentemente afectar a integridade circulatória, instaurando-se o Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica (Koch et al., 2001). Esta síndrome traz novas consequências hemodinamicamente deletérias como o instauro da hipotensão agora severa face à queda da resistência vascular periférica, esta última justificável pela resposta abrupta de vasodilatação estimulada pelas citocinas e outros agentes pró-inflamatórios (Matijatko et al., 2010).

Assim, o SRIS consta então como um factor perpetuante e agravante da hipoperfusão, que quando não resolvido medicamente, conduz a uma reacção em cadeia de disfunção de órgãos, afectando primariamente órgãos mais periféricos e sensíveis à deplecção de oxigénio celular, como o encéfalo e sistema ocular (Osterbur et al., 2014).

Ao conjunto cataclísmico da falência de 2 ou mais órgãos afectados por SRIS, dá-se a denominação “Síndrome da Disfunção Multi-Orgânica” (SDMO), aumentando drasticamente o risco de insucesso terapêutico e de morte do paciente (Osterbur et al., 2014). A reversão do SDMO é de difícil alcance, frequentemente associado a prognósticos muito reservados (Osterbur et al., 2014), porém, como é precedido pela SRIS, e esta que por sua vez é composto por várias fases detectáveis através do recurso a múltiplos marcadores e sinais específicos que são integrados na ferramenta multi-paramétrica qSOFA (Marik & Abdalsamih, 2017), é possível detectar e intervir terapêuticamente nestas fases a fim de prevenir o SDMO.

Quão mais precoce é a detecção do tipo de choque, mais rapidamente são estipulados os objectivos terapêuticos específicos de curto prazo, e maior é a probabilidade de sucesso da intervenção médica (Nguyen et al., 2016).

O diagnóstico da hipoperfusão pressupõe o levantamento de indicadores físicos observáveis que levanten as primeiras suspeitas médicas, e foram denominados neste estudo como “variáveis físicas de perfusão”, seguidos da expansão da analítica bioquímica que vem confirmar, expandir e descrever a o distúrbio de perfusão, denominadas de “variáveis bioquímicas de perfusão”. Podem ser utilizadas em conjunto em algoritmos de cálculo de valores índice para múltiplas ferramentas multi-paramétricas que avaliam características do choque, estas que serão referidas posteriormente neste estudo.

1.4 Avaliação clínica do estado de hipoperfusão - O Exame Clínico na Avaliação da Perfusão Tecidual

O exame físico é uma componente imprescindível na avaliação do estado geral do paciente, persupondo o levantamento de dados clínicos que encaminhem o desenvolvimento de um diagnóstico. Na prática hospitalar regular, o exame físico completo visa o levantamento do maior número de informações clínicas através de uma extensa e minuciosa exploração dos sinais físicos observacionais, tendo em consideração o historial clínico do paciente (Judah, 2014).

Na medicina de urgência este procedimento tem limitações práticas quanto ao factor tempo, requerendo uma abordagem de exame físico direccionado aos sistemas fisiológicos mais vitais e imprescindíveis à sobrevivência, como os sistemas cardiovascular, respiratório e nervoso central (Jasani, 2011). Nesta modalidade médica nem sempre é possível levantar o historial clínico do paciente, o que dificulta a contextualização do episódio emergente, no entanto, a instituição de um protocolo de triagem bem organizado pode possibilitar uma janela de tempo para o levantamento do mesmo, facilitando as conclusões diagnósticas (Chan, 2013). Quando o paciente se encontrar estável, está recomendado a nova realização de um exame físico completo e extenso (Donnelly & Lewis, 2016).

O exame físico direccionado ao paciente crítico tem como objectivo o levantamento de um número suficiente de variáveis físicas que permitam avaliar a estabilidade e eficácia dos sistemas fisiológicos vitais, comumente recorrendo à mnemónica “ABCDE” que sumariamente encaminha o raciocínio clínico para os sistemas orgânicos mais importantes (Valtolina, 2014).

1.4.1 Variáveis Físicas de Perfusão

As variáveis físicas de perfusão são dados clínicos observacionais, obtidos por métodos não invasivos, tipicamente incluídos no exame físico direccionado ao paciente crítico, componente imperativa da triagem médica, e que revelam a capacidade fisiológica de manutenção da perfusão tecidual necessária à homeostasia (Donnelly & Lewis, 2016).

A frequência cardíaca, as pressões arteriais sistólica e diastólica, a cor e brilho das mucosas e o tempo de reflexão capilar são dados primários e prioritários na triagem do paciente agudo, descrevendo a

estabilidade e instabilidade macroscópica do sistema circulatório e hemodinâmico (Parks et al., 2007). A frequência respiratória, temperatura rectal, a sensação de temperatura das extremidades e estado mental podem estar correlacionadas com o distúrbio hemodinâmico (de Larforcade & Silverstein, 2009).

Quando as variáveis físicas primárias de perfusão constam fora do intervalo de referência de normalidade, representam indirectamente e indiscriminadamente a resposta compensatória resultante de vários mecanismos acionados perante o desafio do instaurado do choque (Porter et al., 2013). O aumento da frequência cardíaca sugere o esforço fisiológico acrescido, em que as compensações micro-circulatórias (das estruturas endoteliais) são insuficientes na manutenção da perfusão tecidual adequada, sendo necessário o aumento do volume de débito cardíaco através do aceleração do ritmo de batimento cardíaco e aumento da contractibilidade miocárdica. Neste momento, outras variáveis físicas de perfusão apresentam alterações como a palidez das mucosas e estados mentais deprimidos ou estuporosos, que confirmam a hipoperfusão de órgãos sensíveis à hipóxia, respectivamente (Porter et al., 2013).

1.4.1.1 Cor das mucosas

A cor das mucosas é também apreciada, logo no momento inicial de exame físico direccionado na triagem, funcionando como um indicador qualitativo da perfusão capilar periférica, e pode ainda representar alterações do volume intravascular, revelando indirectamente o choque hipovolémico, anemia ou resposta vasoconstritora do choque aquando a sua palidez, bem como representar a fase hiperdinâmica do SIRS aquando presente o rubor, desmascarando a congestão venosa (Hackett, 2009).

1.4.1.2 Tempo de Repleção Capilar

O teste do tempo de repleção capilar (TRC), realizado numa região periférica como a mucosa oral, já é considerado canónico na avaliação da eficácia do sistema hemodinâmico em perfundir órgãos periféricos.

Quando utilizado em conjunto com outras variáveis físicas como a cor das mucosas, a qualidade do pulso, o esforço respiratório, a frequência cardíaca, o TRC ajuda na avaliação da volémia, da perfusão periférica e fornece informação útil acerca da etiologia do choque (Hackett, 2009).

É considerado normal um tempo de repleção capilar situado entre 1 e 2 segundos, sendo consistente com um volume vascular e perfusão normais (Mackowiak, 2000).

Um resultado de TRC inferior a 1 segundo é sugestivo de vasodilatação e de estados hiperdinâmicos, como sucede no choque distributivo, na casuística inicial do SIRS exclusiva em cães, no golpe de calor ou na hipertermia (Hackett, 2009).

Perante um TRC superior a 2 segundos, sugere-se a presença de perfusão inadequada oriunda da vasoconstrição periférica (Hackett, 2009), esta última com objectivo de redistribuição de sangue dos órgãos mais periféricos para os órgãos vitais mais centrais, como sucede na fase inicial do choque compensado (Suresh et al., 2018).

1.4.1.3 Temperatura Rectal

A monitorização contínua da temperatura central é considerada um procedimento imperativo de diagnóstico e monitorização em múltiplos protocolos de hospitalização e tratamento do paciente crítico.

A temperatura corporal resulta do balanço entre a produção, a reserva de energia na forma de calor e a sua dissipação para o exterior do corpo (Mackowiec, 2000).

A hipertermia é o termo utilizado para descrever um aumento da temperatura corporal superior ao intervalo de referência de normalidade para a espécie, enquanto que a febre se reserva para os animais hipertérmicos em que a região pré-óptica do hipotálamo anterior reiniciou o valor basal de referência de temperatura normal. Nos estados hipertérmicos que não a febre, o aumento da temperatura corporal não advém de uma tentativa do corpo em aumentar a sua temperatura, mas sim do processo fisiológico, patológico ou farmacológico que causa um ganho de temperatura que excede a dissipação de calor (Miller, 2000).

É considerada errónea a assunção de presença de infecção perante a identificação de hipertermia, da mesma maneira que a normotermia não deve descartar a presença de uma doença infecciosa. Num estudo francês, metade da população amostral febril foi retrospectivamente examinada e comprovada não ter uma causa infecciosa como etiologia do aumento de temperatura (Chervier et al., 2012).

A febre “verdadeira” trata-se de uma resposta corporal de homeostasia face a uma invasão ou insulto, e faz parte da resposta de fase aguda, juntamente com o aumento da população de neutrófilos e da respectiva capacidade fagocítica; com a activação da atividade dos linfócitos T e B; com o aumento da produção hepáticas de proteínas de fase aguda; com o aumento da actividade fibroblástica e com o aumento do sono. O despoletar desta resposta de fase aguda é iniciada por agentes pirógenos exógenos, como agentes infecciosos, complexos imunitários antigénio-anticorpo, inflamação ou necrose teciduais, algumas células neoplásicas e agentes farmacológicos, estes que por sua vez promovem a libertação de pirógenos endógenos, como as citocinas (proteínas) inflamatórias libertadas por células brancas como os macrófagos (Miller, 2009).

Na prática, no ambiente hospitalar, um animal internado e confinado numa jaula pode ser vítima de hipertermia iatrogénica por má utilização de mantas térmicas eléctricas. Esta hipertermia é considerada ambiental e/ou iatrogénica e deve ser diferenciada de outras causas de hipertermia primária. Já a hipertermia primária deve ser um foco prioritário de investigação clínica pois pode ser secundária a uma inflamação ou infecção sistémicas que surgem durante a hospitalização como uma complicação clínica (Hackett, 2009).

Num extremo oposto, a hipotermia é também comum em pacientes críticos, provavelmente justificável pela insuficiência energético-metabólica ou orgânica correlacionável com fases tardias do choque descompensado, onde predomina a hipoperfusão (Hackett, 2009). As alterações da termorregulação correm paralelamente com a vasodilatação e, em estudos sobre o choque séptico, foi possível atribuir a síntese de óxido nítrico como causa parcial de ambas as condições (Pereira et al., 2014). Noutros estudos com ratos e

coelhos, o óxido nítrico demonstrou-se ser um mediador pirético em que, aquando a administração intravenosa de um inibidor não específico da enzima óxido-nítrico-sintase, resultou a diminuição da temperatura corporal e a supressão de estados febris (Scammel et al., 1996). Controversamente, a administração intracerebroventricular de óxido nítrico de doadores, reduziu o índice de febre em coelhos, o que pode sugerir o papel antipirético do óxido nítrico no sistema nervoso central (Saia et al., 2011).

As consequências da hipotermia mesmo quando ligeira foram estudadas na medicina humana e concluídas gerarem várias complicações clínicas (Sessler, 2008), incluindo *outcomes* miocárdicos de morbidade (Frank et al., 1997 b) secundários à activação do sistema nervoso simpático (Frank et al., 1997 a), infecções de feridas cirúrgicas (Kurz et al., 1996; Melling et al., 2001), coagulopatias adquiridas (Schmied et al., 1996; Hofer et al., 2005), atraso na cicatrização de feridas (Kurz et al., 1996), atraso no recobro pós-anestésico (Heard, 2003), períodos de hospitalização aumentados, tremores (Just et al., 1992), e desconforto do paciente (Sessler, 1991).

Na especificidade de uma casuística traumática de urgência, a hipotermia acarta consequências agravantes da hemorragia. A importunação da hipotermia na eficácia do sistema de coagulação tem pouca influência directa sobre os factores de coagulação, no entanto tem implicação acrescida na inactivação de enzimas que iniciam as cascatas intrínseca e extrínseca, bem como na estimulação da fibrinólise, aumentando o risco de desenvolvimento de hemorragias microvasculares (Gubler et al., 1993; Watts et al., 1998; Cosgriff et al., 1997).

1.4.1.4 Sensação de Temperatura Cutânea das Extremidades

A sensação de temperatura cutânea nas extremidades, embora também seja outro dado de natureza subjectiva, pode auxiliar na suspeita da existência de choque numa fase mais inicial. Empiricamente está intimamente ligada com a vasoconstrição periférica (Hackett, 2009).

Na prática, se o observador, à temperatura ambiente do internamento hospitalar, percepcionar uma diferença substancial de temperatura entre as extremidades e regiões corporais mais centrais (dorso, zonas glabras), esta informação pode ser compatível com a fase inicial de compensação do choque, em que se dá a redistribuição sanguínea de órgãos periféricos para os órgãos centrais e vitais, através da vasoconstrição periférica (Suresh et al., 2018).

No entanto, a vasoconstrição periférica pode ter outras origens como o stress mental ou doença neurovascular (Traynor & MacDermid, 2008; Hur et al., 2012; Yoshino et al., 2013). Esta hipótese é pouco sustentada pelos estudos desenvolvidos, por se tratar de uma mensuração dificilmente quantificável e de sensibilidade questionável.

1.4.1.5 Pressões Arteriais

A pressão arterial é definida como a força exercida pelo sangue sobre uma unidade de área da parede vascular (Guyton & Hall, 2000). É a pressão arterial sistémica que fornece a força hidráulica necessária ao fluxo sanguíneo dentro dos vasos, afectando significativamente a perfusão (Cooper, 2009). A pressão arterial varia consoante a fase do ciclo cardíaco (sístole e diástole), no entanto é o valor do cálculo da pressão arterial média que tem maior preponderância na perfusão (Marino, 2006).

A pressão arterial influencia e é influenciada por numerosos outros mecanismos e mediadores hemodinâmicos, padecendo de contextualização com os mesmos para que dos valores resultantes da sua mensuração seja possível obter interpretações de relevância clínica.

Assim, fisiologicamente falando, a pressão arterial sanguínea é resultante do produto entre o débito cardíaco (unidade de volume) e a resistência vascular sistémica; por sua vez o débito cardíaco é ditado pela razão entre fracção de volume ejectado no final de cada sístole e o número de contracções cardíacas por minuto, vulgo frequência cardíaca. O débito cardíaco é dependente da pré-carga, da contractibilidade cardíaca e da pós-carga (Wijayasiri et al., 2012). A pré-carga é o volume de sangue que se apresenta ao átrio direito, condicionado pela qualidade e quantidade do retorno venoso sistémico, e pela capacidade intrínseca de dilatação do átrio durante a diástole (Marino, 2006). A contractibilidade cardíaca é definida como a tensão e velocidade de encurtamento das fibras miocárdicas para uma dada pré-carga e pós-carga (Wijayasiri et al., 2012). Já a pós-carga é definida pela força necessária para ser ultrapassada a pressão aórtica e permitir o sangue alcançar a saída do ventrículo esquerdo (Traynor & MacDermid, 2008). Assim pode ser concluído que o débito cardíaco está directamente relacionado com a pré-carga e contractibilidade cardíaca, e inversamente relacionado com a pós-carga. Ainda, frequência cardíaca depende do balanço relativo entre a estimulação do sistema nervoso simpático e da inibição do sistema nervoso parassimpático (Wijayasiri et al., 2012).

Segundo Guyton & Hall (2000), a regulação fisiológica da resistência vascular sistémica (RVS) é outro grande factor que influencia os valores de pressão arterial. Directamente relacionado à RVS está o tónus vascular, este último dependente de mediadores locais e sistémicos que sinalizam a resposta vasoconstritora ou vasodilatadora. Entre os mediadores sistémicos têm-se as catecolaminas libertadas por estimulação do sistema nervoso simpático, que são responsáveis pelo tónus vascular sistémico basal, bem como pela regulação da pressão arterial “ao minuto”. Neuro-hormonalmente são a angiotensina II e a vasopressina, de actividade vasoconstritora, que estão encarregues da regulação a longo prazo do tónus vascular sistémico. A nível local a regulação é realizada por outros mediadores e tem o objectivo de responder mais rapidamente e mais localmente a alterações metabólico-energéticas, da actividade da musculatura lisa endotelial, de trauma vascular e tem capacidade de “contornar” efeitos da regulação vascular sistémica. Como exemplo destas substâncias reguladores, entre as de efeito vasodilatador tem-se o óxido nítrico, a histamina, a postaciclina e o dióxido de carbono; e entre os agentes vasoconstritores: endotelina, tromboxanos e trombina. No entanto se

alguns destes mediadores for libertado em quantidades excessivas na corrente sanguínea, o seu efeito pode-se expandir sistemicamente (Guyton & Hall, 2000).

O estudo clínico da pressão arterial pressupõe a descrição qualitativa do pulso, bem como a descrição quantitativa das medições de pressão arterial sistólica, diastólica e média. As medições indirectas são adquiridas por métodos não invasivos como o método oscilométrico ou ultrasónico dos monitores cirúrgicos, ou pelo método esfigmomanométrico manual auxiliado por Doppler (Acierno et al., 2018). Quando se recorre à técnica invasiva de cateterização de uma artéria central com sonda transductora (ex. artéria dorsal do carpo ou a. femoral) de um animal imobilizado para a obtenção de mensurações de pressão arterial denomina-se como método directo, este considerado um *gold standard*, no entanto nem sempre é realizado por requerer um médico experiente na técnica, bem como ter um paciente sedado ou anestesiado, o que nem sempre é recomendado consoante o quadro clínico do paciente hospitalizado (Acierno et al., 2018).

Sugerido por Blood & Steel (1947), o pulso é descrito qualitativamente quanto ao ritmo, frequência, força, sincronia e simetria. Como se trata de um dado qualitativo não se consideram valores numerais, mas sim adjectivos descritivos. Quanto ao ritmo, o pulso pode apresentar-se regular ou irregular consoante segue ou não uma cadência compassada no tempo, respectivamente. A frequência pode ser obtida por contagem do número de pulsações por intervalo de tempo padronizado pelo observador (em 30 ou 60 segundos), ao colocar um dígito numa região periférica como a região da artéria femoral na zona glabra, ou na região da artéria metatarsiana dorsal. Esta mensuração beneficia de uma auscultação cardíaca em simultâneo para que seja confirmada a frequência cardíaca face à frequência do pulso, concluindo ou não a existência de sincronia. A não sincronia pode ser sinal de uma obstrução ao fluxo sanguíneo, sugestivo de aprofundamento dos métodos diagnósticos clínicos. A característica “força” remete para uma noção subjectiva e dependente do grau de experiência do operador em concluir se a intensidade da pressão que o sangue exerce sobre a parede dos vasos a cada batimento cardíaco é fraca ou forte (Blood & Steel, 1947). De modo a desmistificar esta subjectividade surgiram convenções médicas que, consoante a região arterial palpada, a detecção de um pulso seja correspondente a um valor mínimo de pressão arterial sistólica: um pulso detectável por palpação a nível da artéria femoral corresponde a pelos menos um valor de pressão arterial sistólica de 90 mmHg; já ao nível da artéria metatarsiana dorsal, um pulso detectável por palpação corresponde a uma pressão arterial sistólica mínima de 60 mmHg (Stanzani & Otto, 2018). Estas convenções são de extrema utilidade na prática de urgências médicas pelo imediatismo da técnica.

Quantitativamente, através de mensurações assistidas tecnologicamente por instrumentos, os pacientes podem ser classificados como hipotensos, normotensos ou hipertensos, consoante o intervalo de referência em que o valor mensurado se enquadra (Gouni et al., 2015).

A pressão arterial pode descrever oscilações que acompanham o mecanismo compensatório cardíaco de aumento da frequência para a manutenção do débito cardíaco, bem como acompanhar as variações de

resistência vascular periférica (Zhang et al., 2015). Tendencialmente, na presença do choque descompensado, tem-se a hipotensão, que pode ser atribuível à causa hipovolêmica, cardiogénica ou distributiva. No entanto, em fases anteriores à descompensação, a pressão arterial pode sofrer oscilações dentro do intervalo de normalidade que são sugestivas à identificação de fases iniciais e tardias de compensação do choque recorrendo a outras variáveis ou marcadores mais sensíveis para as mesmas, como a reserva compensatória (Suresh et al., 2018).

A manutenção de valores de pressão arterial dentro do intervalo de normalidade é um objectivo recorrente da terapia de ressuscitação aplicada, garantindo a adequada perfusão dos órgãos mais periféricos, e comumente requer a modulação mecânica e farmacológica de sistemas que funcionam em paralelo na manutenção das pressões: como o sistema cardíaco, através da modulação do respectivo inotropismo e cronotropismo; a resposta de vasoconstrição mediada pelo sistema nervoso simpático face à dor, e o ajuste da analgesia (Baron et al., 2002); a regulação dos sistemas de ventilação assistida ou mecânica e a sua relação com a vasoconstrição ou vasodilatação consoante a saturação sanguínea de dióxido de carbono (Barer & Shaw, 1971).

1.4.1.6 Avaliação do Estado Mental

O estudo do estado mental e quantificação do nível de consciência permite avaliar objectivamente o estado neurológico e metabólico do paciente e contextualizá-lo no quadro clínico da afecção (Hackett, 2009), seja este de natureza traumática e/ou resultante da hipoperfusão prolongada a nível do sistema nervoso central, bem como monitorizar a progressão ou reversão dos défices neurológicos face à terapia de ressuscitação aplicada (Platt et al., 2001).

A alteração do estado mental é um sinal clínico frequente da hipoperfusão, descrito com mais frequência no choque cardiogénico humano, e está associado a um prognóstico reservado e taxas superiores de mortalidade face a pacientes sem alterações de estado mental (Kataja, et al. 2018). A alteração do estado mental cursa com a hipotensão, esta que por sua vez condiciona a perfusão cerebral e pode resultar em lesão neuronal (Klijn & Kappelle, 2010). Adicionalmente, a hipotensão pode induzir a isquémia ou hiperémia do tecido cerebral devido à desregulada autorregulação cerebral evidente em pacientes sépticos, provocando a alteração do estado mental (Schramm et al., 2012; Bhate et al., 2015). No estudo que relaciona pacientes em choque cardiogénico com a alteração do estado mental também evidenciou a presença concomitante de anormalidades nas variáveis bioquímicas de perfusão comparativamente a pacientes saudáveis: valores de lactatémia aumentados e valores de pH arterial inferiores (Kataja et al., 2018). No mesmo, a hiperglicemia também foi identificada em pacientes com alteração do estado mental, justificável pela libertação de mediadores do stress, como as catecolaminas e o cortisol, que induzem a glicólise e a gluconeogénese (Barth et al., 2007). Esta hiperglicemia ainda pode ser justificada pela hiperlactatémia, dado que o excesso de lactato

consegue ser reconvertido em glucose no fígado. Está ainda associada a uma maior mortalidade tanto no choque cardiogénico como na insuficiência cardíaca aguda (Mebazaa et al., 2013; Yang et al., 2013).

A escala de coma de Glasgow modificada é um exemplo de metodologia de quantificação objectiva do nível de consciência, e é frequentemente incluída em ferramentas multi-paramétricas de *scoring* que visam a obtenção de um prognóstico (Nik et al., 2018).

1.5 Variáveis Bioquímicas de Perfusão - Exame Bioquímico

As variáveis físicas de perfusão são complementadas pelas variáveis bioquímicas de perfusão, visando a expansão e confirmação das suspeitas clínicas oriundas do exame físico direccionado antecedente. Estas variáveis são obtidas através de um processo de amostragem seguido de um protocolo laboratorial técnico, com resultados passíveis de uma posterior interpretação diagnóstica em conjunto com os resultados do exame físico direccionado.

1.5.1 Exames de Hematologia e Serologia

1.5.1.1 Hematócrito

O hematócrito é um método analítico de quantificação da proporção entre o volume total dos eritrócitos e o volume total sanguíneo (Billett, 1990). No entanto, por si só, não reflecte o volume eritrocitário, volume plasmático, volume de sangue total, nem indica se o paciente está hipovolémico, normovolémico ou hipervolémico (Valeri & Altschule, 1981; Cordts et al., 1992). É obtido por centrifugação da amostra sanguínea e obtenção das 3 fases que a constituem – a fase eritrocitária, de maior densidade, seguida pelo *buffy coat* que reúne os glóbulos brancos e plaquetas, e por fim a fase plasmática (Belwood & Andrasik-Catton, 2014). O resultado final retrata a proporção da fase eritrocitária em relação ao volume amostral total, e pode ser obtido por métodos analíticos manuais, como parte do “perfil analítico mínimo” ou automaticamente por dispositivos computadorizados (Belwood & Andrasik-Catton, 2014), como o EPOC ou *Catalyst Dx*.

É considerado um exame complementar de diagnóstico imperativo e constituinte de qualquer perfil analítico mínimo a que o paciente crítico é submetido (Tear, 2014), especificamente indicado na casuística de desidratação, anemia, trauma e choque (Shumacher, 2015).

Por si só, um resultado de hematócrito diminuído permite suspeitar de uma afecção que secundariamente cause uma diminuição da produção eritrocitária (ex. insuficiência renal crónica), de uma diminuição da esperança de vida média eritrocitária (ex. hemoparasitoses ou doenças auto-imunes), ou de perda de sangue total secundária ao trauma, distúrbios da coagulação ou ulcerações gastrointestinais. Por outro lado, um hematócrito aumentado pode ser indicativo de desidratação (comum), ou de policitémia absoluta (rara) (Tear, 2014).

Em qualquer um destes casos, a suspeita padece de confirmação por complementação com outros dados de analítica hematológica. A informação inerente a esta análise é tanto expansível quanto o estudo analítico dos restantes constituintes do sangue, especialmente a hemoglobina e proteínas totais, bem como variáveis físicas de perfusão que evidenciem a recruta e integridade dos mecanismos compensatórios (ex. frequência cardíaca, pressões arteriais) (Shumacher, 2015).

1.5.1.2 Concentração de Hemoglobina

A hemoglobina é uma proteína pertencente aos eritrócitos que é responsável pelo transporte do oxigénio e, para que a oxigenação celular seja adequada, deve ser mantido um valor suficiente de quantidade de hemoglobina no sangue, vulgo hemoglobinémia (Rhodes & Cecconi, 2012).

É a hemoglobina que retém e transporta o oxigénio obtido através da ventilação, sendo também necessária a sua avaliação aquando a consideração de um estado de hipóxia sistémica, evidenciado pela variável hematológica “saturação de oxigénio”. Por outro lado, são também comuns os episódios de choque consequente da intoxicação aguda por ingestão de drogas analgésicas e anti-piréticas como o acetaminofeno, causadoras de methemoglobinémia, condição esta que leva à hipoxia tecidual, no entanto não é a eficácia mecânica da ventilação que está comprometida, mas sim a capacidade de libertação do oxigénio do grupo heme da hemoglobina de modo a oxigenar o tecido alvo (Schlesinger, 1995).

Tanto o hematócrito como a hemoglobinémia baseam-se no volume sanguíneo total, logo também são dependentes do volume plasmático (Billet, 1990). Por este motivo, ambos descrevem oscilações perante alterações de hemotológicas de volume, e podem ser utilizadas complementarmente para interpretar e confirmar as anormalidades sanguíneas. Quando um paciente se encontra extremamente desidratado, tanto o valor de hematócrito como o de hemoglobinémia estarão aumentados comparativamente ao paciente normovolémico; inversamente, se o paciente fôr vítima de um excesso de fluidoterapia de ressuscitação, ou seja, foi sobre-hidratado, ambos os valores estarão diminuídos (Billett, 1990).

A anemia ocorre quando é evidente uma diminuição do número de eritrócitos no sangue, que pode ser medida através da contagem de eritrócitos por unidade de sangue, ou seja, através do hematócrito, ou pela mensuração da concentração de hemoglobina sérica (Tvdeten, 2005). A anemia pode ser categorizada em absoluta ou relativa consoante a causa se atribue somente à diminuição da população eritrócitaria ou não, respectivamente (Tvdeten, 2005).

A hemorragia é uma urgência médica que cursa com uma rápida e significativa diminuição do volume intravascular, que pode conduzir à instabilidade hemodinâmica, diminuição da perfusão tecidual, diminuição da taxa de oxigenação celular com potencial hipóxia, lesão de órgãos e ultimamente a morte (Gutierrez et al., 2004). Estas características são compatíveis com a descrição do choque hipovolémico (Gutierrez et al., 2004), estabelecendo então a relação entre o hematócrito, a hemoglobinémia e o choque.

A anemia hemolítica, primária ou secundária, intravascular ou extravascular, também acomete a hipoxigenação tecidual, pelo défice de número de eritrócitos com hemoglobina funcional, que predispõe ao risco de choque (Manev et al., 2018).

Na ausência da gasimetria arterial como método laboratorial, o estudo da hemoglinémia e respectiva saturação de oxigénio através dos convencionais dispositivos de hematologia e serologia é clinicamente informativo e relevante (Mazzaferro, 2013 b).

Assim, o estudo da hemoglobulinémia pode auxiliar a diferenciar entre as causas eritrocitárias e as causas hipoventiladoras como origem da hipóxia que define o choque.

1.5.1.3 Proteínas Séricas Totais

O estudo das proteínas totais séricas permite expandir conhecimento sobre a integridade oncótica intravascular e avaliar os órgãos e respectivos mecanismos intervenientes nesta função. A pressão oncótica é definida pela força exercida pelas proteínas plasmáticas sobre a parede capilar, e é responsável por parte do gradiente de pressão existente entre o fluído intravascular e fluído extra-vascular intersticial, este que por si medeia as trocas osmóticas (de água) entre os dois espaços (Rego et al., 2018). Este mecanismo depende predominantemente da albumina sérica, esta de origem hepática, que é responsável por 80% da pressão oncótica total exercida pelo plasma sanguíneo sobre o fluido intersticial, por interferir directamente na permeabilidade do endotélio vascular (Mazzaferro & Ford, 2012). Um aumento da pressão oncótica, justificável exemplarmente pela presença de hiperalbuminémia consequente de uma desidratação severa, resulta numa tendência para ocorrer transporte passivo (ou difusão) de água do espaço extra-vascular intersticial para o espaço intravascular. Inversamente, uma hipoalbuminémia causada pela perda de proteína, seja a nível entérico ou renal, resulta numa tendência de transporte em sentido contrário, do espaço intravascular para o extravascular intersticial, justificando então a origem de edemas intersticiais, vulgo “efusões” (Mazzaferro & Ford, 2012).

A correlação das proteínas totais com o choque não é directa, e por si só a quantificação das mesmas não acrescenta muita informação clínica relevante. No choque hemorrágico, a perda de plasma é obviamente proporcional à perda de sangue inteiro, não existindo uma perda diferenciada de proteína sérica ao ponto de destabilizar o equilíbrio oncótico. No choque séptico, o efeito antagónico endotoxémico sobre as forças adesivas endoteliais infere directamente na permeabilidade vascular, agindo forma contraproducente às proteínas plasmáticas na manutenção do equilíbrio do gradiente de pressão oncótica e osmótica, predispondo à perda de volume vascular e génese de efusões (Rice et al, 1979).

É medicamente mais útil e importante a interpretação do resultado de concentração de proteínas totais (PT) face ao resultado de hematócrito (HCT), e as conclusões depreensíveis de tal actividade são expressas na seguinte tabela.

Tabela nº 3– Hematócrito (HCT) versus Proteínas Totais (PT) e a sua interpretação diferencial. N=normal; ↑ = aumento; ↓ = diminuição, em relação ao intervalo de normalidade. In: Vetsnow Glasgow Laboratory Hematologic Analysis Interpretation Chart, 2006.

HCT	PT	Causas
↑	↑	Desidratação
↑	N	Normal para a raça (Galga) Desidratação + Hipoalbuminémia (ex. Gastroenterite Hemorrágica) Policitémia
N	↑	Artefactual (ex. após administração de manitol ou colóide) Hiperglobulinémia Desidratação + Anemia
N	N	Normal Fase Inicial da Hemorragia Aguda (todos os elementos sanguíneos são perdidos na mesma proporção)
N	↓	Hipoalbuminémia Hemorragia Aguda (contração esplénica mantém hct estável temporariamente)
↓	N	Anemia Crónica Anemia Hemolítica Anemia Aplástica Aplasia Eritrocitária Pura Se amostra hemolisada – Anemia Hemolítica Imuno-Mediada.
↓	↓	Hemorragia Aguda Anemia + Hipoproteinémia

Face ao intervalo de referência de normalidade, quando existe uma anormalidade por excesso de proteínas totais utiliza-se o termo hiperproteinémia; enquanto que quando por defeito se denomina hipoproteinémia.

1.5.1.4 Lactato

O lactato é um biomarcador sérico de uso recorrente na medicina de urgência humana e veterinária, que evidencia a presença de hipoperfusão tecidual, com evidência crescente que sustenta a sua utilização clínica. A mensuração do lactato apenas num momento isolado não é tão expansiva como o estudo da sua tendência, pois só resulta na detecção do distúrbio de perfusão, não o descrevendo no tempo e não o utilizando como marcador do sucesso terapêutico (Bakker et al., 2013).

Molecularmente, o lactato existe em duas apresentações, ou dois estéreo-isómeros que, embora possuam a mesma fórmula de estrutura molecular, diferem na organização espacial dos seus átomos, partilhando um eixo de simetria: o L-lactato e o D-lactato, sendo o primeiro o que predomina fisiologicamente, existindo em maioritária proporção (95-98% do lactato corporal total) (Levy, 2006).

Tratando-se de um producto resultante da síntese energética celular, o lactato estará presente em todas as células constituídas por mitocôndrias. Num organismo saudável, os órgãos principais produtores de lactato são o músculo esquelético e a pele, seguidos pelos intestinos, encéfalo, medula renal, eritrócitos, leucócitos e plaquetas (Levy, 2006).

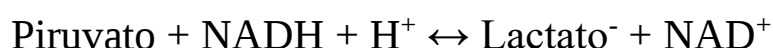
Bioquimicamente, segundo Bakker et al. (2013), o lactato é um metabolito crucial e intermédio das duas vias principais metabólicas de síntese de energia na forma de adenosina trifosfato (ATP), a glicólise e a oxidação fosforilativa. A famosa glicólise é um processo metabólico de iniciação que converte uma molécula de glucose em duas moléculas de piruvato com um rendimento energético de 2 moléculas de ATP e 2 nucleótidos de nicotinamina e adenina na forma reduzida (NADH), e este dá-se no citosol celular. A glicólise trata-se de um processo metabólico rudimentar antigo e pouco rentável energeticamente. A evolução biológica dos organismos encarregou-se de descobrir novas formas de produzir ainda mais energia a partir do mesmo substrato (uma molécula de glucose), oferecendo a oportunidade ao piruvato de seguir novas vias metabólicas e expandir a rentabilidade energética. Os processos resultantes dessa evolução foram o ciclo de Krebs, a cadeia transportadora de electrões e a fosforilação oxidativa, dois processos muito mais complexos e dependentes da aerobiose e da actividade de um “novo” organelo celular, a mitocôndria, resultando num balanço energético de ganho de 36 ATP. Adicionalmente, quando as moléculas de ATP geradas pela glicólise são utilizadas, são libertados prótons de hidrogénio para o citosol (H^+). Estes prótons entram para dentro da mitocôndria e criam um gradiente prótonico necessário ao funcionamento do ciclo de krebs e da fosforilação oxidativa (Bakker et al., 2013). O ciclo de Krebs, cadeia transportadora de electrões e a fosforilação oxidativa são processos obrigatoriamente contíguos e, para efeitos de simplificação teórica serão, daqui em diante, referidos conjuntamente pelo termo único: “fosforilação oxidativa”.

Ainda segundo Bakker et al. (2013), em condições fisiológicas normais e com disponibilidade adequada de oxigénio a nível celular, é a glicólise e a fosforilação oxidativa que predominam no abastecimento

energético do organismo vivo, resultando em 38 moléculas de ATP. O elo de ligação entre a glicólise e a fosforilação oxidativa é o piruvato, pois este consta como o produto final da glicólise bem como substracto para a iniciação da seguinte reacção, neste caso a fosforilação oxidativa. No entanto, no episódio de aumento da demanda energética orgânica como um insulto patológico ou stress, a taxa de glicólise pode aumentar em 2 ou 3 ordens de magnitude em comparação com a taxa de fosforilação oxidativa, resultando em moléculas de piruvato que não se fazem seguir pela fosforilação oxidativa, promovendo a sua acumulação celular. Neste momento o factor limitante que impede a aceleração da taxa de fosforilação oxidativa é o oxigénio celular, que por sua vez é dependente da perfusão tecidual que pode estar comprometida. De modo a permitir a progressão do excesso de piruvato resultante da glicólise acelerada até à síntese de ATP em momentos de stress orgânico, ocorre um desvio do piruvato para uma outra via metabólica, anaeróbia, que tem o lactato como produto metabólico. Já numa fase posterior de recuperação do momento de stress orgânico, como retorno do oxigénio ao meio, o lactato é reciclado em piruvato pela enzima ubiquitária lactato-desidrogenase (LDH), devolvendo-o à via metabólica original para que seja restaurada rentabilidade metabólico-energética máxima (Bakker et al., 2013). O lactato também pode ser reconvertido directamente em glucose via a gluconeogénese hepática (Gillespie et al., 2017).

Assim, via do lactato permite que os produtos da glicólise sejam perpetuados, funcionando como tampão, que possibilita a aceleração da glicólise perante um episódio de stress orgânico (Bakker et al., 2013).

A via metabólica anaeróbia surge da necessidade de síntese de energia perante a hipóxia do meio celular, quando o oxigénio como factor limitante se esgota no meio celular, impedindo a cadência natural do piruvato oriundo da glicólise para uma via aeróbia como a fosforilação oxidativa, alternativamente forçando a adopção de uma via metabólico-energética anaeróbia para a síntese de ATP (Levy, 2006). Tradicionalmente chamada de fermentação láctica, esta via hoje em dia é referida por alguns autores pelo termo “glicólise anaeróbia” e, à luz deste novo paradigma, o principal produto final não é o ácido láctico, outrora correlacionado com o potencial acidótico do processo, mas sim o anião de lactato (Levy, 2006). Bioquimicamente o processo é caracterizado pela conversão do piruvato em lactato na forma aniónica pela enzima lactato-desidrogenase (LDH) como descrito na seguinte equação química:



Quando há um défice de oxigénio, o piruvato e o H^+ não conseguem entrar na mitocôndria, as reacções metabólicas aeróbias típicas são desaceleradas e as fontes de dinucleótido de nicotinamida e adenosina na forma oxidada (NAD^+) são esgotadas (Bakker et al., 2013). O piruvato, o H^+ , e o NADH tendem a acumular-se rapidamente no citosol, desencaminhando o metabolismo do piruvato da via da fosforilação oxidativa para a reacção de síntese de lactato, pela estimulação da actividade da LDH (Bakker et al., 2013). Assim a síntese de lactato tem carácter de mecanismo protector, consumindo o piruvato e o H^+ e assim mitigando a acidose (Brooks, 2010). Adicionalmente a transformação do piruvato em lactato oxida o NADH e reabastece as

reservas de NAD^+ , abastecendo e acelerando a glicólise que sustenta temporariamente o aumento da demanda energética (Kreisberg, 1980).

Tal como a glucose, o lactato pode ser transportado e trocado entre células como um “bem energético”, com trocas entre espaço intracelular e o espaço extracelular mediadas por um transportador próteico de membrana (MCT), segundo o modelo químico “transporte vai-vem do lactato” (Brooks, 2002). Estão documentadas trocas de lactato entre astrócitos, neurónios, células do tecido muscular estriado, células do tecido cardíaco bem como entre o fígado e o rim (Leverve, 1999; Brooks, 2002).

Num organismo saudável e de tecidos bem perfundidos, a irrisória quantidade de lactato produzido é consumida primariamente pelo fígado e rins (Cohen & Woods, 1977; Kraut & Madias, 2014).

Segundo Adeva-Andany et al. (2014), o fígado é responsável por 70% da metabolização do lactato, captando-o da corrente sanguínea para o citoplasma dos hepatócitos por transporte activo mediado pela proteína MCT, e também por difusão passiva, esta de menor eficácia. Já no espaço intracelular o lactato torna-se substrato para a gluconeogénese, e em menor dimensão para a oxidação do dióxido de carbono e síntese de água. As restantes vias de metabolização dão-se em tecidos ricos em mitocôndrias, como os miócitos de músculos esqueléticos e cardíacos; e células epiteliais do túbulo renal proximal, por processos de reconversão em piruvato. Dá-se então uma “reciclagem” de substrato energético (Adeva-Andany et al., 2014).

A restante metabolização acontece no rim, correspondendo entre 20% a 30% do lactato sérico, onde o lactato é livremente filtrado pelo glomérulo renal, antes de se dar a reabsorção quase total no túbulo contornado proximal, resultando numa excreção de lactato na urina inferior a 2% do lactato sérico (Cohen & Woods, 1977; Bellomo, 2002; Kraut & Madias, 2014).

Resumindo, a produção excedentária de lactato advém então de uma resposta celular homeostática face à depleção do substrato necessário ao metabolismo aeróbio primário, de modo a perpetuar a síntese de energia celular durante estados de hipoperfusão e/ou hipoxia teciduais (Hughes, 2010).

Em casos de sépsis, o aumento marcado da produção de lactato oriunda principalmente de células fagocitárias (neutrófilos e macrófagos) e de órgãos ricos nos mesmos, tal como o fígado, baço, intestino e pulmões (Kraut & Madias, 2014).

Fisiologicamente, a concentração de lactato sérico depende do balanço entre a sua produção e consumo (Cohen & Simpson, 1975) em que, na presença de um estado de hipoperfusão e/ou hipoxigenação, o consumo predominantemente hepático, adreno-córtico e miocárdico (Adeva-Andany et al., 2014) não supera a produção no musculo esquelético, pele, encéfalo e células do sangue (Levy, 2006), resultando na tendência da sua acumulação sérica (Kraut & Madias, 2014), denominada de hiperlactatemia.

A hiperlactatémia moderada a severa pode fazer-se acompanhar de acidose metabólica, no entanto o termo “acidose láctica” tem sido recorrentemente mal utilizado dado que o produto final da “glicólise

anaeróbia” é o lactato e não o ácido láctico. A tendência acidótica deixou de se justificar pela dissociação completa do ácido láctico, um ácido forte de pKa de 3.8, perante o pH sanguíneo, que libertaria prótons H^+ , que por sua vez se acumulariam uma vez que as vias metabólicas oxidativas estivessem restringidas (Phypers & Pierce, 2006).

Segundo o novo paradigma, é a acumulação citosólica de H^+ oriunda da hidrólise do ATP que causa a acidose e, em estados de anaerobiose aguda, existe uma proporção equimolar de produção de H^+ (+1 mmol/L) com a produção de lactato (+1 mmol/L) e com a diminuição do resultado de excesso de base (-1mmol/L) (Adeva-Andany et al., 2014).

Assim a hiperlactatémia pode ser ou não ser acompanhada de acidose (Pang & Boysen, 2007), dependendo da etiologia da hiperlactatémia, da presença de outros distúrbios ácido-base concomitantes, e das reservas de solução-tampão disponíveis para a regulação do equilíbrio ácido-base sanguíneo (Porter et al., 2013). Mesmo assim, um excesso de produção continuado, ou um consumo ou excreção diminuídos ao longo do tempo, eventualmente causarão acidose, pois os mecanismos homeostáticos de equilíbrio ácido-base estarão esgotados (Pang & Boysen, 2007). No entanto, um valor de lactatémia superior a 5 mmol/L está normalmente associado a acidémia (Gillespie et al., 2017).

A hiperlactatémia e a acidose são comumente identificáveis em pacientes críticos com distúrbios clínicos como o choque, condições de débito cardíaco diminuído, falência hepática aguda, sépsis severa, neoplasia, convulsões, intoxicações (Vail et al., 1990; Lagutchik et al., 1998; de Papp et al., 1999; Burkitt et al., 2005; de Laforcade et al., 2005).

A quantificação da concentração de moléculas de lactato no plasma sanguíneo é sempre indirecta, na medida em que são detectadas outras moléculas que não o lactato em si, no entanto são pertencentes ao mesmo ciclo metabólico e, quando quantificadas permitem, através de algoritmos de conversão, estimar sensivelmente a quantidade e concentração de moléculas de lactato presentes na amostra (de Papp et al., 1999).

Existe pouca variabilidade entre espécies animais, em que os intervalos de referência de normalidade são semelhantes entre o cão, o gato, o cavalo, vacas, ovelhas (Sako et al., 2007) e humanos (Levy, 2006). Já entre indivíduos da mesma espécie, não existe variabilidade racial, porém existe variabilidade associada à idade, em que cães com idade inferior a um mês de idade têm um intervalo de normalidade consideravelmente superior (0,8 a 6,59 mmol/L) ao dos cães com idades compreendidas entre os 6 meses e os 12 anos de idade (0,3 a 2,5 mmol/L) (Hughes et al., 1999).

Uma concentração de lactato sérico inferior a 2.5 mmol/L é considerada normal em cães e gatos, enquanto que uma concentração entre 2,5 e 7 mmol/L é considerada a hiperlactatémia moderada, e resultados superiores a 7 mmol/L constataam uma hiperlactatémia severa (Hughes, 1999).

Em urgências, a hiperlactatemia mais frequente e de maior relevância clínica é a acompanhada de acidose do tipo A e, quando é estritamente atribuível a um inadequado fornecimento de oxigênio a nível tecidual é denominada de “absoluta”; enquanto que quando advém do aumento da demanda de oxigênio, é referida como “relativa”, no entanto ambos pressupõem a hipoperfusão tecidual (Levy et al., 1997). O choque é um exemplo de um inadequado fornecimento de oxigênio, e a convulsão um exemplo de uma demanda de oxigênio aumentada concomitante com um rápido aumento da taxa metabólica, em que o consumo de lactato como fonte de energia supera o limite de metabolismo mitocondrial oxidativo da glucose (Orringer et al., 1977; Levy et al., 1997). A hiperlactatemia aliada a acidose do tipo B por si só não consta como uma preocupação primária em urgências por não advir directamente da hipoperfusão sistêmica, mas sim de um distúrbio de má gestão de utilização do oxigênio (Rosenstein et al., 2018). Consoante a etiologia desta má gestão do oxigênio a hiperlactatemia do tipo B pode ser dividida em 3 categorias: B1 quando os está associada a uma doença subjacente; B2 quando é secundária a fármacos ou toxinas; e B3 quando advém de defeitos metabólicos congénitos (Rosenstein et al., 2018). O choque séptico é um exemplo que visa os dois tipos de hiperlactatemia em simultâneo, culminando apresentações clínicas de hipoperfusão tecidual com taxas de excreção de lactato diminuídas, taxas reduzidas de entrada de piruvato no ciclo de Krebs, e disfunção mitocondrial (Cariou et al., 2004).

Tabelas nºs 4a e 4b – Causas de Hiperlactatemia do Tipo A vs Hiperlactatemia do Tipo B, (Adaptado de Rosenstein et al., 2018)

Causas de Hiperlactatemia do tipo A	
Fornecimento de Oxigênio Diminuído	Demanda de oxigênio aumentada
Hipovolémia	Exercício
Choque Cardiogénico	Convulsões
Choque Séptico	Tremores
Anemia Severa	
Hipoxémia Severa	
Intoxicação por Monóxido de Carbono	

Causas de Hiperlactatémia do Tipo B
Utilização Inadequada de Oxigênio
Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS)
Sépsis
Insuficiência ou falência Renal
Diabetes mellitus
Neoplasia
Nutrição parenteral total
Doenças Metabólicas Congénitas
Encefalomiopatia Mitocôndrial com acidose láctica e Síndrome de Infarte (MELAS)
Fármacos/Toxinas:
etilenoglicol, catecolaminas, cianeto, monóxido de carbono, estriquinina, salicilatos, nitroprussiato, bicarbonato, halotano, acetaminofeno, terbutalina e carvão activado.
Outros

O choque é provavelmente a causa mais comum de hiperlactatémia patológica em medicina veterinária de urgência e cuidados intensivos. Relembrando da definição exposta anteriormente, o choque está associado ao deficitário fornecimento de oxigénio aos tecidos, que por sua vez conduz à inibição da respiração mitocondrial, favorecendo o aumento do metabolismo anaeróbio. O momento de surgimento da hiperlactatémia associada ao défice de fornecimento de oxigénio tecidual (tipo A, absoluta) é comum entre o choque hipovolémico, cardiogénico e obstructivo (Vincent & Backer, 2004; Vincent & Backer, 2014); enquanto que no choque distributivo é antecipada devido à deficitária taxa de extracção de oxigénio associada à disfunção mitocondrial e microcirculatória (Zhang & Vincent, 1993). O choque foi tradicionalmente identificado através de achados clínicos como a taquicardia, hipotensão, estado mental deprimido e oligúria. No entanto, a hipoperfusão tecidual pode estar presente na concomitância de variáveis hemodinâmicas normalizadas, chamado de “choque oculto” (Rivers et al., 2001). Em vários estudos em modelos animais e na medicina humana, foi possível constatar que a totalidade da hiperlactatémia do choque não é somente justificável pela hipoxigenação tecidual, afirmando até ser independente do consumo e do fornecimento de oxigénio tecidual (Zhang & Vincent, 1993; Ronco et al., 1993 a; Ronco et al., 1993 b; Levy et al., 2003; Haskins et al., 2005; Regueira et

al., 2012). Nos mesmos estudos são postuladas causas de hiperlactatémia do tipo B como factores influentes na hiperlactatémia associada ao choque.

Como a lactatémia representa indirectamente a tentativa homeostática de compensação energética face a distúrbios que condicionam a disponibilidade celular de oxigénio e nutrientes necessários à sobrevivência, existe muita informação de relevância clínica que pode ser extrapolada a partir do estudo clínica da sua mensuração. Assim, ainda hoje continuam a surgir novos estudos propõem novas interpretações da lactatémia, certificando a sua utilidade na medicina urgência. Destes estudos surgem novas correlações com factores preponderantes à sobrevivência, expectativa de vida, a decisão terapêutica e o respectivo sucesso.

A hiperlactatemia está fortemente correlacionada com severidade da doença, em pacientes doentes ou feridos na clínica de medicina humana e veterinária (Rosenstein et al., 2018 a). A lactatémia tem sido usada como indicador de prognóstico em pacientes críticos, e a hiperlactatémia tem sido associada a uma maior taxa de mortalidade em várias afecções como o choque séptico, choque hipovolémico, paragem cardio-respiratória, SRIS e poli-traumatismos (Roseinstein et al., 2018 b). No entanto, na literatura veterinária, existem apenas 35 estudos de relevância científica e com populações amostrais de larga escala que constata e categorizam as medições de lactatémia da avaliação do paciente como indicadores de prognóstico no cão e no gato.

Em cães está melhor descrita que em gatos a associação entre a primeira medição de lactatémia no momento de admissão hospitalar e a respectiva mortalidade. Dos estudos clínicos com dados amostrais suficientes para a análise estatística, cães não-sobreviventes apresentaram concentrações de lactatémia superiores aos cães sobreviventes em 18 dos 22 estudos. As afecções mais frequentes nos cães não sobreviventes com concentrações de lactatémia consideravelmente superiores foram: contusões e traumas perfurantes (Hall et al., 2014; Holowaychuk et al., 2014), SRIS ou sépsis (Butler et al., 2008; Conti-Patara et al., 2012; Cortellini et al., 2015), hemoabdomen espontâneo (Hammond et al., 2010), anemia hemolítica imuno-mediada (Holahan et al., 2010), babesiose (Button, 1979; Nel et al., 2004; Jacobson & Lobetti, 2005), dirofilariose (Kitigawa et al., 1994), doença generalizada (Lagutchik et al., 1998; Hayes et al. 2011) e vólvulo e/ou dilatação gástrica (Schober et al., 2002; Zacher et al., 2010; Green et al., 2011; Beer et al., 2013).

Noutros estudos a lactatémia demonstrou ter um papel preponderante na predição da mortalidade quando incluída na ferramenta multiparamétrica de avaliação da severidade da doença denominada APPLE – “avaliação fisiológica e de laboratório do paciente agudo” (Hayes et al., 2010; Hayes et al., 2011). Evidenciado por estes estudos, a lactatémia em conjunto com outros indicadores e marcadores analíticos direccionados a órgãos vitais pode informar com maior exactidão sobre o risco de mortalidade e consequentemente auxiliar na atribuição de um prognóstico mais certo.

Nos estudos que avaliaram indicadores de *performance* diagnóstica da lactatémia como factores predicativos da mortalidade em cães (Holahan et al., 2010; Green et al., 2011; Conti-Patara et al., 2012; Beer et al., 2013; Cortellini et al., 2015), com amostras sempre colhidas pré-ressuscitação, e mesmo com valores

de *cut-off* variáveis entre estudos, os dados permitem concluir que o valor preditivo negativo é consistentemente superior ao valor preditivo positivo da lactatémia. Assim pode-se constatar que um valor baixo de lactatémia prevê a sobrevivência melhor que um valor alto de lactatémia prevê a morte de um paciente crítico (Rosenstein et al., 2018).

A semivida do lactato na circulação sanguínea de animais saudáveis é de 30 a 60 minutos (Matwichuk et al., 1999; de Pedro et al., 2012), o que fundamenta a expectativa de diminuição da lactatémia em 50% a cada 1 a 2 horas, e a resolução da hiperlactatémia em 6 a 12 horas de internamento hospitalar (Rosenstein et al., 2018).

Quando a hiperlactatémia é persistente ou a sua reversão apresenta-se mais morosa que o expectável, existe a indicação para a reavaliação do o volume vascular e ajuste da terapia em vigor (Rosenstein et al., 2018).

Deste modo, o estudo da progressão da lactatémia ao longo do tempo de ressuscitação e da hospitalização pode traduzir-se numa ferramenta prática de avaliação da eficácia da terapia instaurada e guiar o próximo passo. Esta correlação do lactato como marcador terapêutico tem sido mais estudada e aprofundada na medicina humana, com potencial extrapolador para a medicina veterinária, dada a cinética e dinâmica metabólicas do lactato serem semelhantes entre espécies (Rosenstein et al., 2018).

Na medicina humana as variáveis derivadas do oxigénio, constituintes da gasimetria sanguínea, são consideradas índices importantes da perfusão tecidual e da utilização celular do oxigénio (Shoemaker, 1987; Rady, 1992; Wo et al., 1993; Rady et al., 1996). Estas variáveis contemplam a lactatémia e têm vindo a ser investigadas os seus papéis como guias terapêuticos e indicadores da reperfusão tecidual. Num estudo de Jansen et al. (2010), ao primeiro grupo de pacientes humanos críticos foi-lhes instituída uma terapia com o objectivo de reduzir a lactatémia em pelo menos 20% a cada período de 2 horas, que se concluiu fazer corresponder uma taxa de mortalidade de 33,9%; enquanto que ao segundo grupo foi aplicado o tratamento habitual consoante as práticas adoptadas pela instituição, e fez-se acompanhar de uma taxa de mortalidade superior, de 43,5%. Mesmo que esta diferença não seja estatisticamente substancial numa abordagem inicial, quando ajustados os factores de risco, a mortalidade hospitalar do grupo de terapia direccionada à lactatémia foi significativamente inferior comparativamente ao grupo de controlo. Ainda dentro do grupo de terapia direccionada, também foram constatados resultados inferiores da ferramenta de avaliação da falência sequencial de órgãos (qSOFA), a necessidade de recurso a suporte inotrópico farmacológico e de ventilação foi mais reduzida, e o momento de alta hospitalar foi antecipado em comparação com o grupo de controlo (Jansen et al., 2010).

Num outro estudo da medicina humana, pacientes em sépsis severa ou choque séptico com lactatémia superior ou igual a 4 mmol/L, sujeitos a mensurações seriadas no tempo como método de monitorização da terapia aplicada, resultaram numa mortalidade significativamente inferior (23,5%) comparativamente ao

grupo de controlo que apenas beneficiava da mensuração de lactato no momento de triagem (39,6%). Ainda no grupo alvo de estudo, também foram observados resultados inferiores de qSOFA diário, período de hospitalização inferior, e tempos inferiores de dependência de ventilação mecânica e de instilação de vasopressores (Dettmer et al., 2015).

Similarmente, num outro estudo, pacientes em choque séptico com pneumonia consequente foram aleatoriamente submetidos a uma das duas terapias estandardizadas de objectivo direccionado: uma direccionada a uma redução da lactatémia em 10%; e outra direccionada a uma redução da lactatémia em 30% (Tia net al., 2012). Os *scores* das ferramentas multiparamétricas de avaliação da severidade da afecção, mortalidade a 28 dias e prazos de hospitalização nas unidades de cuidado continuado estavam significativamente reduzidos nos dois grupos, com o segundo grupo com melhores resultados que o primeiro. Paralelamente, outros estudos demonstraram uma morbilidade inferior sem diferença significativa na mortalidade do paciente crítico (Polonen et al. 2000; Wenkui et al. 2010).

Por último, pacientes críticos com sépsis e hipoperfusão abordadas através de um protocolo terapêutico direccionado à redução da lactatémia em 10% ou de outro protocolo direccionado à estabilização da pressão venosa central de oxigénio (ScvO₂) com valor igual ou superior a 70%, ambos acompanhados de monitorização da pressão venosa central e da pressão arterial média, concluiu-se uma não-divergência de mortalidades resultantes entre os dois protocolos (Jones et al., 2010; Yu et al., 2013).

A conclusão a reter destes estudos é que a lactatémia pode efectivamente ser utilizada com sucesso para guiar a ressuscitação em pacientes sépticos e/ou em choque, na ausência ou contra-indicação de outras técnicas de monitorização (Rosenstein et al., 2018). Esta conclusão é fundamentada pela evidência prática pois, desde que foi introduzido um protocolo terapêutico direccionado à redução da lactatémia, aplicado a pacientes sépticos ou em choque séptico candidatos a uma campanha hospitalar de “sobrevivência à sépsis”, a mortalidade hospitalar foi reduzida em 24,5% e 17,9% respectivamente (Nguyen et al., 2011).

Controversamente em outros estudos, as técnicas terapêuticas instauradas e taxas de redução da lactatémia eram semelhantes entre diferentes grupos terapêuticos, no entanto aqueles submetidos a um objectivo terapêutico direccionado à redução de lactatémia fizeram-se acompanhar de taxas de morbilidade e mortalidade inferiores. Este facto pode sugerir que não é o objectivo da terapia em si que dita a morbilidade e mortalidade, mas sim o facto de esta modalidade terapêutica despertar uma maior preocupação, mais frequentes avaliações clínicas, e potencialmente um maior esforço de ressuscitação individualizado do médico (Jansen et al., 2010; Jones et al., 2010).

As mesmas conclusões ainda não podem ser constatadas na literatura veterinária, sobrando questões sobre como e quando devem ser aplicadas as terapias direccionadas à lactatémia (Rosenstein et al., 2018). A literatura veterinária ainda se encontra numa fase precoce, com estudos que informam normalização de variáveis físicas de perfusão como a frequência cardíaca e a pressão arterial não garantem uma adequada

oxigenação tecidual a nível capilar (Dunham et al., 1991; Rixen et al., 2001; Siegel et al., 2003). Já num outro estudo retrospectivo mais actual que incluiu 30 cães em choque hipovolemico ou choque séptico, a lactatémia venosa central manteve-se superior a 2 mmol/L em 23% dos pacientes, enquanto que a ScvO₂ se manteve inferior a 70% em 38% dos pacientes, mesmo perante a normalização dos típicos parâmetros hemodinâmicos, frequências cardíacas e pressões arteriais (Young et al., 2014). Estes resultados frisam a importância da utilização de múltiplos indicadores de sucesso terapêutico para avaliar a eficácia da ressuscitação do choque.

As únicas constatações literárias veterinárias livres de incerteza são: dada que presença de hiperlactatémia persistente tem sido recorrentemente associada a taxas de mortalidade aumentadas em pacientes veterinários, está aconselhada a reavaliação clínica minuciosa; se se confirmar que o paciente não tem défices de volume intravascular, os esforços terapêuticos devem ser redireccionados para outros meios de optimização da oxigenação tecidual, com recurso, por exemplo, a transfusões sanguíneas, ventilação assistida e fármacos inotropos. Adicionalmente, quando todos os esforços para a melhoria da oxigenação tecidual forem esgotados, devem-se considerar causas de hiperlactatémia de tipo B (Rosenstein et al., 2018).

1.5.1.5 Gasimetria Sanguínea

Os distúrbios metabólicos e respiratórios são problemas comuns de se apresentarem à medicina veterinária de urgência. (Cornelius & Rawlings et al., 1981). A análise de gasimetria permite a interpretação do estado de equilíbrio ácido-base bem como da função respiratória, tanto ao nível da oxigenação como da ventilação (Humm, 2012).

A gasimetria arterial disponibiliza primariamente informação relacionada com a oxigenação (difusão de oxigénio dos alvéolos pulmonares para o sangue), a ventilação (ex. dióxido de carbono difundido do sangue para o espaço alveolar) e o estado de equilíbrio ácido-base. Já a gasimetria venosa fornece informações sobre a ventilação (ex. pressão parcial de dióxido de carbono venoso – PVC_O₂) e também sobre o estado de equilíbrio ácido-base (Ilkiw et al., 1991; Haskin, 2004).

Os dispositivos analíticos de gasimetria medem directamente o pH, a pressão parcial de oxigénio (PO₂) e a pressão parcial de dióxido de carbono (PCO₂). A partir destes, são derivados cálculos de percentagem de saturação da hemoglobina com oxigénio (SO₂), concentração de bicarbonato ([HCO₃⁻]), concentração total de dióxido de carbono ([TCO₂]) e o excesso de base do fluído extracelular (BE_{ecf}) (Orringer et al., 1977). A SO₂ é derivada da PO₂ a partir da curva de dissociação de oxigénio. A concentração de HCO₃⁻, de TCO₂ e de BE_{ecf} também surgem de fórmulas e nomogramas. O BE_{ecf}, [HCO₃⁻], [TCO₂], servem como indicadores da componente metabólica do estado ácido-base do paciente, enquanto que a PCO₂ avalia a ventilação e representa a componente respiratória do balanço ácido-base (Bailey & Pablo, 1998). A PO₂ arterial representa a capacidade de oxigenação da componente respiratória. (Irizarry & Reiss, 2009).

1.5.1.6 Fisiologia Metabólico-Respiratória

A acumulação de dióxido de carbono intracelular tem consequências acidificantes para o sangue, enquanto que metabolitos compensatórios resultantes, como o bicarbonato, têm efeitos alcalinizantes, ambos agindo em frentes opostas na regulação do pH fisiológico. Tanto o dióxido de carbono como o bicarbonato são considerados tampões bioquímicos de primeiro recurso, que constantemente circulam e agem na manutenção do pH fisiológico sanguíneo, pois têm a capacidade de reter ou de libertar um protão de hidrogénio (Irizarry & Reiss, 2009).

Segundo Irizarry & Reiss (2009), face a um distúrbio metabólico primário responsável pela instabilidade ácido-base e consequente oscilação do pH sanguíneo, a tendência fisiológica de compensação é feita pelo sistema respiratório através do rápido ajuste da ventilação, alterando a frequência e profundidade da mesma, variando a disponibilidade de CO_2 sanguínea. Se o distúrbio metabólico não-respiratório primário causar uma subida do pH do sangue, a resposta respiratória compensatória será de hipoventilação, retendo dióxido de carbono em circulação para que este indirectamente acidifique o sangue. Esta depressão do sistema respiratório resulta da actividade de quimiosensores de pH que auxiliam na regulação do esforço ventilatório. Se o distúrbio metabólico não-respiratório primário causar uma descida do pH sanguíneo, a resposta respiratória compensatória será de hiperventilação, que reduz o teor de CO_2 plasmático e indirectamente contribui para a alcalinização compensatória do sangue. Em qualquer um destes dois casos, a compensação respiratória tem resultados rápidos, no entanto incompletos na manutenção do pH fisiológico, requerendo uma compensação renal complementária através do ajuste da concentração de bicarbonato. Inversamente, quando o distúrbio ácido-base primário é de natureza respiratória, a compensação fisiológica é predominantemente metabólica, recorrendo à medula renal, onde se dá a regulação do bicarbonato sérico, retendo-o ou excretando-o. Se o distúrbio respiratório primário causar a subida do pH, a resposta renal compensatória será de excreção de bicarbonato renal, impedindo que este seja restituído à circulação e que intensifique a alcalinização do sangue. Quando o distúrbio respiratório primário causa a descida do pH, a medula renal irá agir na medida de retenção do bicarbonato na corrente sanguínea, para que neutralize o excesso de ácido livre (H^+) (Irizarry & Reiss, 2009). No geral, trata-se de um processo mais moroso e não tão prontamente eficaz como da compensação ventilatória, no entanto é sempre necessário à estabilização final de qualquer processo de restituição do balanço ácido-base (Feher, 2012).

O estudo isolado do pH impede a compreensão da natureza do distúrbio que o pode destabilizar, sendo imperativa a apreciação tanto diferencial como colectiva dos vários gases e metabolitos envolvidos.

1.5.1.7 pH

O pH é uma medição da acidez ou alcalinidade do sangue, e reflecte o número de iões de hidrogénio presentes no volume de sangue amostral. Quanto menor o valor do mesmo, maior é a acidez do sangue e, para valores inferiores a 7.35 considera-se o termo acidémia (Irizarry & Reis, 2009). Quanto maior o valor do pH,

maior é a alcalinidade do sangue e, para valores superiores a 7.450 recorre-se ao termo alcalémia. O número de iões livres de hidrogénio resulta predominantemente de reacções metabólicas oxidativas a partir do dióxido de carbono (que por si tem a origem no ácido carbónico H_2CO_2 resultante da respiração), bem como a síntese e acumulação de bicarbonato que, quando equilibrados, conferem um valor de pH dentro do intervalo de referência de normalidade (Hamm et al., 2015).

1.5.1.8 Pressão Parcial de Oxigénio – PO_2

A pressão parcial de oxigénio refere-se à quantidade de oxigénio dissolvido no sangue e representa indirectamente a eficácia pulmonar na difusão de oxigénio da atmosfera para a corrente sanguínea. Face ao sangue arterial, a concentração é inferior no sangue venoso dada a extracção arterial de oxigénio para os vários tecidos que oxigena ao longo do trajecto arterial. Valores superiores e inferiores ao intervalo de referência de normalidade são denominados hiperoxémia e hipoxémia respectivamente (Irizarry & Reiss, 2009). A presença de hipoxemia pode acometer risco de morte e um valor de pressão parcial de oxigénio arterial inferior a 60mmHg é indicador da necessidade imediata de intervenção terapêutica com ventilação mecânica. Idealmente, a avaliação da eficácia pulmonar de difusão de oxigénio é obtida através do calculo do gradiente de pressão de oxigénio entre o espaço alveolar e o sangue arterial dos capilares pulmonares, informando se as transferências de oxigénio entre estes dois meios é adequada ao longo do período de hospitalização na unidade de cuidados críticos (Camps-Palau et al., 1999; Clare & Hopper, 2005). Este gradiente é disrupto pela maior parte das doenças pulmonares que afectam o rácio ventilação:perfusão (V/Q) de cada alvéolo individualmente, reduzindo as taxas de difusão de oxigénio para o sangue e resultando em valores inferiores de pressão parcial de oxigénio arterial; Para V/Q desregulados, a tendência resultante no gradiente é de aumento (Clare & Hopper, 2005).

1.5.1.9 Pressão Parcial de Dióxido de Carbono – PCO_2

A pressão parcial de dióxido de carbono (PCO_2) descreve a quantidade de dióxido de carbono dissolvido no sangue e representa indirectamente a troca do gás do parênquima pulmonar para o exterior, dependendo secundariamente de outros factores. É um indicador da componente respiratória do equilíbrio ácido-base, permitindo extrapolar informação acerca da eficácia da ventilação alveolar (Irizarry & Reiss, 2009). A ventilação alveolar é definida pelo volume de gás que alcança o espaço alveolar por unidade de tempo, onde se dão as trocas gasosas entre o sangue e o exterior (Matthews, 2017). O centro respiratório neurológico é constituído por quimiorreceptores do tronco cerebral e da artéria carótida que respondem às variáveis concentrações de dióxido de carbono sanguíneas, de modo a regular compensatoriamente os ritmos respiratórios que descrevem a ventilação não assistida. Um resultado PCO_2 aumentado (>45 mmHg) sinaliza uma retenção anormal de dióxido de carbono no sangue e define a hipoventilação (Feher, 2012). O dióxido de carbono é um ácido volátil que quando é retido em circulação conduz à acidose respiratória (Johnson, 2017 a). Bioquimicamente apenas é acidificante após ter sido reduzido em ácido carbónico (H_2CO_2) pela actividade metabólica mitocondrial e posteriormente disponibilizado na corrente sanguínea onde se dissocia, libertando

iões de hidrogénio que interferem directamente no valor de pH. Na maior parte dos casos, a acidose respiratória tem a insuficiência ventilatória como etiologia, em que quantidades normais de CO₂ são produzidas pelos tecidos, encaminhados para o sangue, no entanto não são devidamente excretadas pela ventilação alveolar, concomitante com um reduzido volume minuto alveolar (Wall, 2001). Como causas frequentes de hipoventilação tem-se as que afectam o centro neurológico de regulação da ventilação, como a anestesia e sedação, os defeitos mecânicos, como as hérnias diafragmáticas e doenças pleurais, e as causas obstructivas superiores ou inferiores (no tracto respiratório superior ou ao nível dos alvéolos, respectivamente) (Johnson, 2017 a). Inversamente, a hiperventilação é caracterizada por diminuições do PCO₂ (<35 mmHg), com taxas altas de extracção alveolar de CO₂ que conduzem à alcalose respiratória (247). Como causas de hiperventilação tem-se a hipoxemia, doença pulmonar, dor, ansiedade, excesso de zelo na ventilação manual assistida ou mecânica e ainda como compensação da acidose metabólica (Johnson, 2017 b).

Em pacientes adequadamente perfundidos o PVCO₂ é naturalmente superior à pressão parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO₂) em 4 a 6 mmHg, e esta diferença pode ser superior em pacientes hipoperfundidos (Wingfield et al., 1994).

1.5.1.10 Bicarbonato – HCO₃⁻

A componente metabólica do equilíbrio ácido-base pode ser avaliada através da concentração sérica de bicarbonato e do excesso de base (Robertson, 1989; Bateman, 2008).

A concentração sérica de bicarbonato é uma medição da quantidade iónica de bicarbonato por unidade de volume de plasma sanguíneo, uma base fraca, tratando-se de um indicador significativo da dispersão electrolítica e do défice aniónico; e, como referido anteriormente, resultados de concentração de bicarbonato [HCO₃⁻] dos dispositivos gasimétricos são calculados a partir do pH e do PCO₂, logo o bicarbonato não é independente da actividade respiratória (Nguyen et al., 2011). Funciona como solução tampão dependente do sistema respiratório, e tem como função a neutralização de um meio tendencialmente acidótico (Constable, 2000). A sua regulação é resultante de mecanismos de compensação renal metabólica e permite avaliar a eficácia dos mesmos. O intervalo de normalidade mais típico para a concentração de bicarbonato ([HCO₃⁻]) situa-se entre 19 e 23 mEq/L em cães e 17 a 21 mEq/L no gato (de Moraes, 2008).

1.5.1.11 Excesso de Base

O excesso de base é um dos parâmetros mais complexos estudados na avaliação gasimétrica sanguínea e permite concluir sobre a preponderância da componente metabólica sistémica como factor influente do distúrbio ácido-base, livre da influência da componente respiratória (Bateman, 2008). O excesso de base tem em conta todos os sistemas tampão, incluindo o bicarbonato, e por standardização dos efeitos da componente respiratória, torna-se representante de todos os distúrbios metabólicos que afectem o equilíbrio ácido-base (Bateman, 2008). É definido pela quantidade de ácido necessário adicionar para que um litro de sangue com PCO₂ de 40 mmHg retorne a um pH dentro da normalidade (Bateman, 2008). O resultado desta análise advém

da titulação da amostra sanguínea com um ácido ou base fortes até atingir um pH plasmático de 7.400, e o valor final reflecte a quantidade de base plasmática resultante ao processo. A identificação de valores altos de excesso de base ($> +4$ mEq/L) é compatível com quadros clínicos de alcalose metabólica, enquanto que valores diminuídos (< -4 mEq/L) são correlacionáveis com acidose metabólica (Ilkiw et al., 1991).

A acidose metabólica pode ser causada por aumento da génese de protões de hidrogénio (H^+) com origem em ácidos endógenos como o lactato e corpos cetónicos, ou em ácidos exógenos como os salicilatos e etilenoglicol; ou pela incapacidade patológica dos rins em excretar H^+ oriundos de proteínas alimentares, como o caso da insuficiência renal (Irizarry & Reiss, 2009). Estes aumentos de H^+ sérico são combatidos ou tamponizados por diminuições de HCO_3^- , resultando num rácio inferior de $HCO_3^- : PCO_2$, e subsequentemente num pH mais baixo. Adicionalmente, a acidose metabólica pode resultar de uma perda directa de HCO_3^- a nível gastrointestinal (via diarreia) ou a nível renal (acidose renal tubular) ou, menos comumente, pela instituição de uma fluidoterapia agressiva com fluídos isentos de HCO_3^- ou dos seus precursores (exemplo: soro fisiológico) (Irizarry & Reiss, 2009).

A alcalose metabólica pode ocorrer por perda de H^+ , com exemplo do vómito, ou pelo ganho selectivo de HCO_3^- , como acontece nas administrações intravenosas de soluções ricas em bicarbonato ou no caso da alcalose hipoclorémica resultando do uso farmacológico de diuréticos de efeito ansa de Henle renal (Foy & de Moraes, 2017).

Os dados de pressão parcial de dióxido de carbono, concentração sérica de bicarbonato e excesso de base beneficiam de interpretação colectiva contextualizada, para diferenciação conclusiva da causa do distúrbio ácido-base presente: metabólica ou respiratória (Irizarry & Reiss, 2009).

Dado um resultado de pH sanguíneo anormal, o balanço entre a concentração de dióxido de carbono e a concentração sérica de bicarbonato possibilita a categorização da natureza do distúrbio ácido-base presente e, consequentemente identificando o mecanismo compensatório predominante que está inerente à tentativa de restabelecer o equilíbrio ácido-base (Irizarry & Reiss, 2009). Tal é evidenciado exemplarmente na seguinte tabela:

Tabela n °5 – Relação entre a natureza do distúrbio ácido-base, as condições bioquímicas e a resposta compensatória associada (Adaptado de Irizarry & Reiss, 2009)

Condições	Distúrbio Primário	Resposta Compensatória
$\downarrow pH$ e $\downarrow [HCO_3^-]$ ($\downarrow BE_{ecf}$)	Acidose Metabólica	$\downarrow PCO_2$ através de $\uparrow$ Ventilação
$\uparrow pH$ e $\uparrow [HCO_3^-]$ ($\uparrow BE_{ecf}$)	Alcalose Metabólica	$\uparrow PCO_2$ através de $\downarrow$ Ventilação
$\downarrow pH$ e $\uparrow PCO_2$	Acidose Respiratória	$\uparrow [HCO_3^-]$ ($\uparrow BE_{ecf}$), através de $\uparrow$ da retenção renal.
$\uparrow pH$ e $\downarrow PCO_2$	Alcalose Respiratória	$\downarrow [HCO_3^-]$ ($\downarrow BE_{ecf}$), através de $\uparrow$ da excreção renal

1.5.1.12 Anion Gap – AG.

O *anion gap* (AG) não se trata de um parâmetro bioquímico real mensurável, mas sim de um cálculo da diferença entre os mais importantes cátions (sódio e potássio) e aniões (cloro e bicarbonato) séricos na manutenção do equilíbrio ácido-base; porém, em alguns algoritmos, o potássio não é equacionado no grupo dos cátions (Rixen et al., 2001). A equação química que descreve este cálculo é:

$$AG = (Na^{+} + K^{+}) - (Cl^{-} + HCO_{3}^{-})$$

A aplicação mais comum do AG na prática clínica é na classificação diferencial dos casos de acidose metabólica que cursam ou não com valores aumentados de AG, de modo a distinguir as diferentes etiologias em cada um dos casos (Rixe net al., 2001).

Segundo a lei da neutralidade electroquímica, deve existir uma igual proporção entre aniões e cátions, logo o resultado do cálculo do *anion gap* num animal saudável teoricamente teria que resultar na nulidade. Na prática, existem cátions e aniões que não são medidos ou equacionados nesta fórmula, mas que condicionam o resultado final. 80% do *anion gap* corresponde a proteínas séricas que influenciam significativamente a totalidade de aniões não mensurados, como a albumina. Será de esperar que animais hipoproteinémicos tenham um resultado de *anion gap* reduzido, pH aumentado e potencial de desenvolverem acidose metabólica (233). Em cães é possível corrigir a equação de AG para admitir as oscilações da albuminemia (Young et al., 2014). Dado que fisiologicamente tende a existir maior número de aniões não mensurados que cátions não mensurados, o valor do *anion gap* costuma ser positivo (Rixe net al., 2001).

Segundo Hopper et al. (2013), o *anion gap* auxilia na distinção de causas da acidose metabólica, isolando as que advêm de um resultado de *anion gap* normal (acidose hiperclorémica) e das resultantes de um AG aumentado (acidose metabólica normoclorémica). Um valor aumentado de *anion gap* pode ser justificável por um aumento de aniões não mensurados, ou uma diminuição de cátions não mensurados. Na prática deve-se frequentemente ao aumento de aniões não mensurados, derivados de ácidos metabólicos, concomitantes com a depleção de bicarbonato na tentativa compensatória de retornar ao equilíbrio ácido-base. Este aumento é frequentemente atribuível a insuficiência renal, cetoacidose diabética e hiperlactatémia acompanhada de acidose. Adicionalmente, incrementos significativos da fosfatémia podem causar acidose hiperfosfatémica. Em casos de acidose urémica, comumente com origem na doença renal crónica, as fases iniciais da doença podem cursar com acidose metabólica hiperclorémica. À medida que a doença renal crónica progride, o AG irá aumentar pela retenção de fosfatos, sulfatos e aniões orgânicos. Também existe a possibilidade de ajustar a equação de AG sem contabilizar o fósforo, de modo a averiguar as outras possíveis contribuições para o desenvolvimento de acidose metabólica e de um AG aumentado (Hopper et al., 2013).

Ainda segundo Hopper et al. (2013), o bicarbonato e o cloro devem ser medidos e interpretados conjuntamente com o AG de modo a diferenciar entre as várias possíveis etiologias de um AG aumentado (255). Se uma diminuição da concentração de bicarbonato sérico for acompanhada por um aumento da clorémia, o AG não se altera e a acidose pode ser denominada de hiperclorêmica. Se a acidose é secundária ao aumento de aniões não mensurados, a redução do bicarbonato sérico não será acompanhada por um aumento da clorémia, no entanto o valor de AG será aumentado e a acidose será denominada de acidose de AG aumentado (Hopper et al., 2013).

Um resultado de AG diminuído constata a presença de um número superior de cátions que aniões na corrente sanguínea (Hopper et al., 2013).

Na prática, o aumento da concentração catiónica de potássio, cálcio ou magnésio nunca são suficientes para justificar um resultado diminuído de *anion gap*, não justificando a inclusão da hipercalémia, hipercalcémia ou hipermagnesiémia no diagnóstico diferencial ou lista de problemas (Hopper et al., 2013).

Quando o *anion gap* está reduzido, existe uma proporção maior de aniões do que cátions, no entanto a totalidade da diferença não corresponde somente à quantidade de aniões de cloro e bicarbonato. Outros aniões como o lactato, corpos cetônicos, e ácidos renais (urato, ácido úrico) também são “lidos” indiscriminadamente pelos dispositivos de gasimetria, e uma concentração sérica alta de um ou vários destes aniões pode ser a causa de um *anion gap* reduzido. A estes aniões é apelidado o termo “aniões não mensurados” e podem ser calculados inespecificamente pela fórmula modificada do AG, ou seja, sem diferenciação da quantidade ou concentração de cada um deles.

Assim, a interpretação de valores de *anion-gap* reduzidos sugere o recurso ao ionograma a fim de diferenciar que aniões estão presentes em quantidades desproporcionais, e potencialmente sinalizar a origem ou natureza do distúrbio presente. Sem recorrer ao ionograma, um resultado diminuído de *anion-gap* pode ter significado clínico se se enquadrar com as suspeitas diagnósticas face a outras manifestações clínicas mais específicas de uma doença.

Está recomendado o recurso analítico ao AG e mensuração do bicarbonato sérico em pacientes críticos e em pacientes expostos a intoxicações por etilenoglicol e salicilatos. Um valor anormal de AG indicará a consequente necessidade de avaliar o estado ácido-base do paciente (Hopper et al., 2013).

A utilização do *anion gap* como ferramenta de *screening* de estados de hiperlactatémia, presente em processos de sepsis ou de choque, foi desprovado por apresentar baixa sensibilidade (80%) e especificidade (69%) para a sua identificação. No entanto, um valor aumentado de *anion gap*, sugere a decisão médica de mensuração da lactatémia e, na inexistência de tal recurso, indica a necessidade de reforço terapêutico de ressuscitação (Berkman et al., 2009).

1.6 FERRAMENTAS MULTI-PARAMÉTRICAS DE AVALIAÇÃO DO CHOQUE

Em estadios precoces ao choque, determinados de ocultos ou de choque compensado, o aporte de oxigénio tecidual pode estar comprometido embora os parâmetros vitais e de pressão arterial estejam dentro dos intervalos de normalidade (Porter et al., 2013; Reineke et al., 2015). No entanto, ao recorrer à analítica bioquímica podem estar patentes anormalidades subtis que dubiamente sustentem uma suspeita de distúrbio de perfusão localizada ou generalizada (Reineke et al., 2015).

De modo a ultrapassar esta “sombra” da hipoperfusão, surgiu a necessidade de recorrer a ferramentas multi-paramétricas que não só identificassem o choque, como também quantificassem a sua severidade e estimassem o risco de morte associado, independentemente da causa primária, através da combinação dos múltiplos marcadores físicos e serológicos de hipoperfusão colhidos durante o exame clínico.

Deste modo, os vários dados clínicos levantados isoladamente beneficiam agora de uma inter-complementação e contextualização sistémicas, contribuindo diferencialmente para a interpretação médica da integridade do paciente. São avaliados e registados dados tanto do exame físico, como do exame serológico, uns representantes do panorama sistémico, como o estudo das pressões arteriais e o lactato sérico, e outros representantes da integridade funcional de órgãos de perfusão localizada considerados vitais à sobrevivência.

De um modo geral, quanto maior o número de parâmetros de inclusão admitidos na fórmula da ferramenta de *scoring*, maior será a sensibilidade e exactidão do *output* resultante, no entanto também tornará o processo mais moroso e menos prático. Por outro lado, ferramentas de número reduzido de parâmetros podem não ter sensibilidade suficiente na detecção do choque e resultar em taxas aumentadas de incerteza de diagnóstico.

1.6.1 SHOCK INDEX

O “*Shock Index*” (SI) é uma ferramenta bi-paramétrica, de utilização simples e rápida, de avaliação da severidade do choque em pacientes agudos no regime de urgências, e também tem sido utilizada como indicador do sucesso da ressuscitação na medicina humana (Porter et al., 2013). Utiliza os valores de frequência cardíaca e de pressão arterial sistólica como variáveis quantitativas, e o cálculo da sua proporção resulta num valor índice categorizável em intervalos de valores-índice que representam diferentes graus de risco de desenvolvimento de choque (Porter et al., 2013). Tem sido utilizado recorrentemente na medicina humana, de correlação comprovada na presença hemorragia activa, em que resultados superiores ao intervalo de normalidade ($>0.5-0.7$ SI) têm valor predicativo positivo para a necessidade de transfusão de sangue ou seus componentes (Vandromme et al., 2011); risco aumentado de mortalidade em pacientes poli-traumatizados (Cannon et al., 2009); adiamento da intervenção cirúrgica devido à hemorragia associada a gravidez ectópica (Birkhahn et al., 2003; Kahyaoglu et al., 2006); e para capacidade de identificação de

hemorragia gastrointestinal em conjunto com outros estudos angiográficos (Nakasone et al., 2007). Por outro lado, não se comprovou a sua utilidade na avaliação de pacientes críticos com sépsis (Rady et al., 1992; Rady et al., 1996).

Em medicina veterinária o seu uso não está solidamente estudado, no entanto os mais recentes estudos realizados tentaram determinar o valor de índice limite (*cut-off value*) mais sensível e exacto na diferenciação de pacientes com ou sem risco de desenvolvimento de choque, por comparação do resultado do valor índice entre pacientes saudáveis e pacientes com sabida hemorragia de diferentes etiologias: hemorragia neoplásica intra-abdominal, trauma por atropelamento, trauma penetrante, hemorragias gastrointestinais, efusão pericárdica e coagulopatias; Nestes estudos também foram adoptados outros critérios de inclusão, em parte semelhante aos do presente estudo, entre eles a saturação de oxigénio, a lactatémia, as pressões arteriais, hemograma e um painel analítico serológico (Peterson et al., 2013). Foram concluídas correlações positivas lineares e directas entre o Shock Index e a idade, a concentração plasmática de lactato e pH sanguíneo; e correlações negativas com a temperatura corporal, saturação de oxigénio e hemoglobínemia. Não foi concluída qualquer correlação entre o *Shock Index* e o peso do animal; e nos pacientes hemorrágicos, não foi detectada nenhuma correlação com o período de hospitalização (Peterson et al., 2013).

Após a averiguação e cálculo da sensibilidade e exactidão associadas a 3 diferentes valores de *cut-off* de *Shock Index*, o valor mais adequado que maximiza a sensibilidade em simultâneo com a especificidade em todos os parâmetros de inclusão (*shock index*, frequência cardíaca e pressão arterial sistólica) é igual a 1.245, no entanto, este valor é alto e na prática resultaria numa maior taxa de falsos negativos e na não detecção de pacientes que estão em choque (Peterson et al., 2013). Por outro lado, um valor de *cut-off* de 0.91 apresenta um valor superior de sensibilidade, e inferior de especificidade como ferramenta de triagem, em que alguns animais com resultados superiores a esse *cut-off* podem ser justificáveis não pela presença de choque, mas pela presença de ansiedade, dor, stress, ou uma doença sub-clínica não perceptíveis no momento de exame físico ou na análise hematológica e bioquímica (Peterson et al., 2013). Este *cut-off* de valor índice pode ainda não detectar a presença de hemorragia, pois fisiologicamente a frequência cardíaca e pressão arterial sistólica não se apresentam anormais até a perda de sensivelmente 15 a 30% do volume vascular (Peterson et al., 2013). Por estes motivos é recomendado que o SI seja utilizado como ferramenta de *screening* a ser complementada por outros métodos de detecção de hemorragia e patologias sub-clínicas (Peterson et al., 2013).

1.6.2 Outras Ferramentas Multi-Paramétricas

Em casos de fases do choque compensado, ferramentas de avaliação da severidade do choque como o *Shock Index*, devido ao reduzido número de variáveis de perfusão incluídas, não teriam sensibilidade suficiente para a detecção da hipoperfusão presente, acometeriam um erróneo índice de mortalidade a estes pacientes e consequentemente subestimariam o grau de urgência do respectivo caso clínico (Suresh et al.,

2013). Reavaliações sistemáticas do uso do *Shock Index* na medicina veterinária têm concluído existir sobreposição de animais em choque e animais normais, que partilham de semelhantes valor-índice, tendo, porém, apresentações clínicas totalmente divergentes, bem como um risco de mortalidade intra-hospitalar diferenciado (Porter et al., 2013). Também não é permitido o seu uso em gatos, dado que estes tendem a apresentar-se relativamente bradicárdicos antes e durante a descompensação do choque, inviabilizando a correcta utilização da fórmula que permite o seu cálculo (Porter et al., 2013).

No seguimento destas dificuldades, surgem as ferramentas de *scoring* multi-paramétricas, mais extensas, sensíveis, exactas e apropriadas para a determinação de prognósticos, porém de praticabilidade questionável perante o imediatismo da urgência médica. Isto deve-se ao elevado número de parâmetros quantitativos que incluem, e que por si requerem um extenso e moroso processamento analítico. Neste grupo de parâmetros encontram-se desde variáveis físicas como o estudo das pressões arteriais a marcadores bioquímicos de choque como o lactato, resultados de ionogramas e de gasimetria. Como exemplos, o *APACHE II* e o *APPLE Score* são menções dignas e devidamente fundamentadas pela evidência médica da sua utilização e que recorrem a 15 e 50 parâmetros de inclusão respetivamente.

O factor tempo nas urgências médicas é considerado subjectivamente como um bem limitado e como uma adversidade que age contra o sucesso da intervenção médica e pode justificar a decisão da não-utilização destas ferramentas, em prole de métodos mais simples e mais imediatos para a avaliação do paciente agudo.

1.7 Marcadores de Choque

O recurso mediático a marcadores de choque vem auxiliar a detecção de hipoperfusão, mesmo quando sub-clínica ou microcirculatória e, juntamente com dados físicos de perfusão do momento de triagem pode culminar na antecipação da intervenção terapêutica, através da diminuição do tempo necessário para estabelecer um diagnóstico, da estratificação do risco inerente, e no auxílio da determinação da estratégia terapêutica mais apropriada (Pierrakos & Vincent, 2010).

O lactato tem sido utilizado como marcador de hipoperfusão e hipoxia teciduais, choque, sépsis, severidade de doença, SRIS, SDMO, necessidade e sucesso da ressuscitação, bem como parâmetro de inclusão em ferramentas de *scoring* que têm como objectivo a determinação da severidade da doença e respectivo risco de mortalidade como o *APPLE* e o *APACHE II* e *III* (Roseinstein et al., 2018 b).

Para que o recurso à medição do lactato numa primeira abordagem em triagem se torne mediático e prático, propondo até a sua inclusão num perfil analítico de triagem protocolizado, a relevância clínica da sua utilização deve complementar e ter papel confirmativo dos restantes dados físicos de perfusão levantados durante o exame físico direccionado ao paciente agudo. Já é didáctico em regiões como o Reino Unido, a inclusão da medição do lactato sérico em “perfis analíticos mínimos” aplicados a qualquer animal que se apresente ao hospital em regime de urgência.

A prontidão da análise exclusiva à lactatémia, com recurso a lactómetros portáteis, utilizando amostras de sangue “inteiro” processadas o mais imediatamente possível após a sua colheita, é valiosa para o imediatismo da confirmação da hipoperfusão, e pertinente para o momento de triagem na diferenciação do grau de urgência entre vários pacientes agudos.

Um perfil bioquímico mais completo complementar a informação obtida na triagem, responderá às questões acerca da origem e identificação dos mecanismos compensatórios inerentes à hipoperfusão. No entanto é um processo moroso e impraticável no momento de triagem, sendo mais adequado num momento posterior.

1.8 Objectivos do Estudo

A síndrome de choque continua a ser um dos maiores desafios clínicos que encontramos na medicina de urgência.

O principal objectivo deste estudo passou por avaliar animais com suspeita de choque que foram admitidos no hospital de referência e urgências médicas Vets Now Glasgow, durante o período de estágio curricular de 2 meses. Para tal foram definidos os seguintes objectivos específicos:

1. Avaliar os animais relativamente à frequência relativa dos sinais clínicos qualitativos como o TRC, alteração do estado mental, cor das mucosas e sensibilidade térmica das extremidades.
2. Avaliar os animais relativamente aos sinais clínicos quantitativos como Frequência cardíaca e Pressão Arterial Sistólica e ainda a relação destas variáveis que se traduz no *Shock Index*.
3. Avaliar a relação entre os níveis de lactémia e as variáveis de perfusão tecidual, nomeadamente, TRC, alteração do estado mental, cor das mucosas, sensibilidade térmica das extremidades, frequência cardíaca e pressão arterial.
4. Avaliar relação entre os níveis de lactémia e o *Shock Index*.
5. Caracterizar a amostra em intervalos de valores lactato com base na literatura que refletem o grau de perfusão tecidual.
6. Avaliar as diferenças que poderão ser encontradas relativamente às variáveis de perfusão dentro dos diferentes grupos de intervalos de valores de lactato

2. Materiais e Métodos

2.1 Descrição dos Materiais – Amostra Populacional

A amostra populacional teve como origem a casuística observada durante o período de estágio curricular, que decorreu durante dois meses, desde o início de Janeiro ao fim de Fevereiro de 2018, na instituição *VetsNow Referral Emergency Hospital* de Glasgow, Escócia, em regime de serviço médico de urgência (“*out-of-hours*”), levantando dados de cada análise de exame físico e bioquímico realizados à entrada das premissas hospitalares. Todas as análises e respectivas mensurações foram obtidas e processadas dentro do espaço intra-hospitalar, e o seu registo e inclusão neste estudo académico não intervencional foi aprovado pela entidade representante do comité ético e administrativo da instituição.

2.2 Critérios de inclusão.

Todos os cães que entraram no serviço de urgência com suspeita de estado de choque com a análise obrigatória dos seguintes parâmetros:

Exame Físico Direcionado ao Paciente Crítico:

1. Frequência cardíaca;
2. Pressão Arterial Sistólica, obtida por métodos não invasivos;
3. Tempo de repleção capilar;
4. Cor das mucosas;
5. Sensação Térmica das Extremidades
6. Avaliação do estado mental (Escala Qualitativa Nominal).

Exames Bioquímicos Hematológicos e Serológicos:

1. Concentração de Lactato Sérico.

Dados calculados:

1. *Shock Index*

2.3 Critérios de exclusão.

Foram excluídos todos os animais que, apesar da suspeita de choque, não se fizeram acompanhar de todos os critérios de inclusão descritos anteriormente.

2.4 Avaliação Clínica dos Pacientes

Cada paciente que entrou no hospital por motivos de urgência foi avaliado fisicamente pelo médico responsável pela urgência, seguido do registo numa ficha clínica sumária, e submetido a analítica bioquímica realizada dentro do tempo admissível para a amostra e respectiva análise, conforme especificado pela marca de cada dispositivo de análise.

2.4.1 Exame Físico

O exame físico é o processo médico de observação, análise e recolha de características orgânicas físicas de um paciente admitido, não recorrendo a métodos invasivos, e pode tratar-se de uma abordagem direcionada consoante o contexto médico em que o paciente se encontra. Neste caso o exame físico foi direcionado ao paciente crítico.

No âmbito das urgências médicas, o exame físico focou-se nas variáveis físicas que mais sensivelmente representam os sistemas orgânicos mais vitais e necessários à sobrevivência, e deve ser realizado o mais antecipadamente possível de modo a compreender um diagnóstico rápido e possível de guiar o instaurar de uma terapia de ressuscitação. Foi realizado pelo médico veterinário de serviço, no entanto existiram casos em que foi levado a cabo por um/a enfermeira-chefe aquando a circunstância de excesso de casuística emergente, sempre com autorização do médico responsável pelo serviço de urgência.

O exame físico teve início logo à entrada do animal nas premissas hospitalares, podendo levantar-se imediatamente dados acerca da locomoção, atitude e estado mental. Alguns dados de exame físico puderam ser logo levantados no momento da triagem telefónica, porém só depois de serem confirmados aquando a chegada ao hospital é que foram devidamente registados. Os parâmetros recolhidos foram categorizados e denominados como “variáveis físicas de perfusão” por serem directa e indirectamente correlacionáveis com ferramentas de avaliação do estado de perfusão do paciente agudo, preponderantes na detecção e caracterização do choque. Estes estão descritos no ponto seguinte.

A avaliação do estado mental tratou-se de uma extensão do exame físico direcionado ao paciente agudo, na medida em que avalia as consequências nervosas centrais do distúrbio primário que justificou a visita ao hospital.

O exame físico beneficiou ainda de contextualização, através do levantamento e revisão do historial médico do paciente, acessível através do *software* de registo médico em vigor na instituição, este procedimento realizado sempre antes da chegada do paciente às premissas hospitalares e sinalizado através da chamada telefónica de triagem para o hospital.

2.4.2 Variáveis Físicas de Perfusão

As variáveis físicas de perfusão contempladas neste estudo foram avaliadas em todos os cães admitidos no internamento hospitalar, e constam em: frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM); tempo de repleção capilar (TRC), cor das mucosas, brilho das mucosas, temperatura rectal (em graus centígrados), sensação térmica das extremidades dos membros, estado mental e nível de consciência (AVPU).

2.4.2.1 Avaliação da Frequência Cardíaca

A frequência cardíaca (FC) foi obtida recorrendo simultaneamente ao método de auscultação cardíaca e, quando possível, complementada pela observação do monitor cirúrgico conectado ao paciente pelos eléctrodos polares colocados perifericamente (proximalmente às almofadas palmares e plantares).

Sempre que os valores resultantes da avaliação da frequência cardíaca fossem superiores a 180 batimentos por minuto, era simplesmente registada na folha de internamento, e consequentemente na base de dados, como taquicardia.

2.4.2.2 Avaliação das Pressões Arteriais

O levantamento do valor mais válido de pressão arterial foi obtido através do cálculo da média entre pelo menos 5 medições por métodos oscilométricos não invasivos, com sonda colocada preferencialmente em posição cranial ao carpo ou tarso dos membros contralaterais ao decúbito adoptado pelo paciente. A selecção do *cuff* de tamanho mais apropriado para o paciente em questão resultou da comparação do mesmo com sensivelmente 30 a 40% da circunferência da extremidade em que a sonda seria colocada. Foram descartadas as leituras que divergiam substancialmente (em 20 mmHg acima ou abaixo) da média das medições levantadas anteriormente; bem como a primeira medição.

Na eventualidade de o método oscilométrico ser incapaz de detectar e quantificar a pressão arterial de um pulso fraco, recorreu-se à alternativa do método de Doppler com uma sonda de 9,5 Mhz aplicada na região metatarsal cranial, ou na superfície plantar do metacarpo. Nestes casos só resultaram valores de pressão arterial sistólica.

Os resultados são variáveis quantitativas contínuas, com a unidade convencional milímetros de mercúrio (mmHg).

Quando, mesmo recorrendo a este método, não se conseguiu determinar a pressão arterial sistólica, o insucesso foi registado na base de dados como “*can't*”, descriminando o insucesso deste último método.

2.4.2.3 Avaliação do Tempo de Repleção Capilar

Esta técnica, de uso recorrente na generalidade da prática de medicina veterinária, foi realizada através da aplicação de pressão com um dígito do operador na mucosa gengival oral do paciente, e registando o tempo, em segundos, que a região pressionada demora a voltar à cor original, a partir do momento em que é removido o dedo. Consoante o resultado em segundos, este seria posteriormente integrado numa de duas categorias: inferior ou igual a 2 segundos; ou superior a 2 segundos.

2.4.2.4 Avaliação da Cor das Mucosas

O levantamento desta informação é contemporâneo à avaliação do TRC, dado se realizar na mesma localização: a mucosa oral. Os possíveis resultados prendem-se com a avaliação cromática da mesma e podem assumir-se como: pálidas, rosadas, cianóticas, ictéricas ou congestivas.

A referência de normalidade é a característica “rosada”. As mucosas pálidas, cianóticas, ictéricas ou congestivas sinalizam uma anormalidade e consequentemente a presença de um processo patológico.

As “mucosas pálidas” caracterizam-se pelo aspecto descolorado, consequente da ausência do rubor natural típico de um tecido bem perfundido. As mucosas cianóticas descrevem uma cor azulada consequente da hipóxia tecidual. As mucosas ictéricas são representadas por uma cor amarelada, normalmente sinalizadora de uma disfunção hepática. As mucosas congestivas têm uma coloração avermelhada escura, sugestiva da presença de congestão venosa.

2.4.2.7 Avaliação da Sensação Térmica das Extremidades.

Os dados de sensação térmica das extremidades são uma variável subjectiva e dependente da temperatura média presente no ambiente da ala de avaliação do paciente e de internamento hospitalar. Assumindo, após confirmação, que a temperatura ambiental intra-hospitalar foi sempre mantida dentro do mesmo intervalo ao longo dos dias em que o estudo foi desenvolvido, os resultados podem ser considerados consistentes e clinicamente relevantes. Assim, o médico veterinário, ao tocar com as suas mãos nas extremidades dos membros do paciente, depreenderá a temperatura relativa das mesmas face a uma região corporal mais central (p.ex. tórax ou abdómen).

Os possíveis resultados são qualitativos e nomeclaram-se como “frias”, “normais” ou “quentes”, comparativamente a outras regiões corporais mais centrais, bem como face à temperatura ambiental intra-hospitalar.

2.4.2.8. Avaliação do Estado Mental

O estado mental é um dado de natureza qualitativa que descreve uma escala nominal, e caracteriza o comportamento e atitude do paciente perante o ambiente que o rodeia. Foi normalmente reconhecível antes do início do exame físico propriamente dito, sendo visível logo durante o período de espera ou de entrada nas premissas hospitalares.

A escala tem início na estadios “alerta”, que por sua vez corresponde à normalidade fisiológica, em que o paciente se demonstra atento e responsivo ao ambiente circundante, frequentemente adoptando um comportamento exploratório.

O estadios “deprimido” segue-se ao descrito anteriormente, em que é notável uma diminuição da resposta face ao ambiente circundante, comumente referido pelos tutores como um “desinteresse” e

diminuição da típica actividade comportamental. O paciente pode ou não ser ambulatório, e ter uma menor resposta a estímulos auditivos ou tácteis. De um modo geral, para obter uma resposta comportamental pela parte do paciente, terá que ser oferecido um estímulo mais intenso que o habitual.

Seguidamente vem o termo “estuporoso”, associado ao paciente não ambulatório e apenas responsivo a estímulos auditivos ou tácteis muito intensos (ex. bater as palmas vigorosamente).

Por último vem o termo “comatoso”, em que o paciente está inconsciente e não reactivo a qualquer tipo ou intensidade de estímulo iatrogénico.

2.4.3 Avaliação Bioquímica dos Pacientes

A avaliação bioquímica refere-se ao exame complementar de diagnóstico constituído pela análise hematológica e/ou serológica dos pacientes, e que permitiram a detecção e quantificação dos desvios à normalidade fisiológica não detectáveis pelos métodos de avaliação do exame físico, e foram substancialmente relevantes ao diagnóstico e monitorização do paciente urgente. Idealmente as provas várias bioquímicas padecem de interpretação contextualizada com os achados do exame físico, e ambos são de carácter vital para a conclusão diagnóstica e terapêutica. Esta componente do exame de estado geral pressupõe a colheita invasiva de uma amostra de sangue tomada a cabo pelo médico, ou enfermeira responsável mediante autorização, normalmente recorrendo preferencialmente à veia jugular externa, secundariamente à veia cefálica, e terciariamente à veia safena externa, utilizando uma agulha de calibre proporcional ao diâmetro da veia de modo a minimizar o risco de hemólise, de extravasamento de sangue e de contaminação da amostra. Para a amostra de sangue inteiro optou-se pela recolha para um tubo de colheita de paredes internas revestidas por EDTA, um anticoagulante sintético, de modo a permitir uma exacta quantificação e até observação microscópica (quando justificável) dos eritrócitos, leucócitos e plaquetas. A segunda amostra de sangue, para que seja futuramente centrifugada e obtido o soro ou plasma por separação de fases – o soro torna-se o sobrenadante e as células sanguíneas precipitam – foi colhida para um tubo seco.

A recolha de amostras de sangue para analítica hematológica e sérica, como o hemograma e os vários perfis bioquímicos, foi realizada sempre previamente ao instaurar de qualquer terapia de ressuscitação, e o processamento das respectivas análises realizadas dentro do período máximo de 30 minutos após a colheita.

2.4.3.1 Perfil Analítico Mínimo

Cada animal admitido neste estudo foi obrigatoriamente submetido ao “perfil analítico mínimo”, este de processamento laboratorial manual, que constou de: microhematócrito (%) e concentração de proteínas totais (g/dL) do soro, obtido com refractómetro portátil, ambos após centrifugação do sangue completo em tubo capilar de microhematócrito. A quantificação da urémia (BUN) em tira cromatográfica específica, de leitura indirecta com legenda, realizada 30 minutos após a sua preparação, também a partir de sangue inteiro. Adicionalmente, foi realizada mensuração de glicémia (mmol/L) e lactatémia (mmol/L), com dispositivos portáteis independentes, a partir da amostra de sangue inteiro.

As mensurações do lactato sérico do perfil analítico mínimo foram realizadas com o auxílio de lactómetros portáteis de cartucho descartável, de calibração ou renovação mensal, e sempre dentro da validade de operabilidade dos cartuchos - 3 meses após a abertura, ou até 24 meses desde a data de fabrico. Foram

utilizados múltiplos dispositivos do mesmo modelo e distribuidor, de utilização alternada consoante a disponibilidade de cada um: modelo “*Stat Strip Lactate Xpress Meter*” da “*Nova Biomedical*”.

A análise do lactato foi dividida em grupos de intervalos consoante o resultado quantificado pelos métodos analíticos:

1. Pacientes sem Hipoperfusão: Lactatémia inferior a 2,5 mmol/L
2. Pacientes com Hipoperfusão: Lactatémia superior a 2,5 mmol/L
 - a) Hipoperfusão Ligeira: resultados entre 2,5 e 5 mmol/L
 - b) Hipoperfusão Moderada a Severa: resultados superiores a 5 mmol/L

2.4.3.2 Avaliação da Gasimetria Venosa.

Com o dispositivo analítico “EPOC”, da “Siemens Healthineers”, levantaram-se dados quantitativos discriminados de gasimetria a partir de uma amostra de sangue inteiro, incluindo também entre eles resultados de hematócrito, glicémia e lactatémia que viriam então a confirmar (“double-check”) os resultados verificados pelos métodos descritos anteriormente, pertencentes ao perfil analítico mínimo, permitindo corrigi-los caso divergissem substancialmente das novas medições. Este dispositivo foi ainda utilizado para avaliação eletrolítica dos animais, incluindo a quantificação dos parâmetros: sódio, potássio, cloro e cálcio.

Deste método advieram os resultados: pH, pressão parcial de dióxido de carbono (mmHg), pressão parcial de oxigénio (mmHg), concentração sérica de bicarbonato (mmol/L), excesso de base (mmol/L), saturação de oxigénio (%) e anion-gap calculado com o potássio equacionado (mmol/L). Adicionalmente este método permite ainda quantificar a creatinémia (μmol/L).

2.4.3.3 Avaliação do *Shock Index*:

O *Shock Index* (S.I.) foi calculado com base na equação que a descreve:

$$S.I. = \frac{\text{Frequência Cardíaca (bpm)}}{\text{Pressão Arterial Sistólica (mmHg)}}, \text{ e aplicada a todos os pacientes hospitalizados em regime de}$$

urgência, que se fizeram acompanhar das variáveis necessárias ao seu cálculo. Nos pacientes em que a pressão arterial se apresentava tão diminuída ao ponto de não ser quantificável pelos métodos convencionados, não foi possível efectuar o cálculo deste índice.

Segundo o estudo retrospectivo mais recente que culmina os dois estudos aplicados na medicina veterinária alusivos ao *Shock Index*, este remete para um valor limite (*cut-off*) igual a 1,245 de modo a obter a máxima sensibilidade e especificidade das variáveis frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e S.I. (Peterson et al., 2013).

Valores-índice de S.I. superiores ao limite (*cut-off*) adoptado representam um risco aumentado do paciente crítico estar em choque ou em risco emergente de desenvolver a descompensação hemodinâmica e entrar em choque absoluto.

Adicionalmente, perante a concomitância com um outro marcador bioquímico que tenha evidenciado a presença de hipoperfusão, como a hiperlactatémia, o valor de *cut-off* admitido pode ser igual a 1,0 (Porter et al., 2013).

Resultados de S.I. inferiores ao limite não descartam a possibilidade da existência de hipoperfusão, remetendo para uma avaliação hematológica e bioquímica expansiva, tanto mais importante e necessária quanto mais próximo do valor índice limite se situar o resultado calculado.

3.Resultados

3.1 Caracterização da amostra.

3.1.1 Género.

A população total sobre a qual foi aplicado o estudo estatístico constou de 22 cães com suspeita ou em estado de choque confirmado analiticamente, entre eles 14 machos (63%) e 8 fêmeas (37%).

3.1.2 Idade.

A idade dos pacientes da amostra varia entre 8 meses e 15 anos de idade com uma média de 8 anos e 7 meses, sensivelmente.

3.1.3 Tipos de Choque

A distribuição relativa da população amostral quanto aos tipos de choque foi a seguinte:

27% dos casos fizeram-se corresponder a choque do tipo cardiogénico;

36% dos casos foram correspondentes a choque do tipo hipovolémico;

36% dos casos foram correspondentes a choque do tipo distributivo;

3.1.4 Motivos de Internamento

Tabela 6 – Motivos de Entrada vs tipo de choque da amostra populacional

Animal	Motivo de Entrada	Tipo de Choque
Jodi	Edema Pulmonar	Cardiogénico
Jen	Peritonite Séptica	Distributivo
Buster	Cetoacidose Diabética	Distributivo
Rio	Lesão Renal Aguda	Hipovolémico ou Distributivo (depende da causa)
Joost	Atropelamento (Hemoabdómen, Contusão e Efusão Pulmonar)	Hipovolémico
Charlie	Letargia, Vômito e Diarreia	-
Vegas	Efusão Pericárdica, Massa Esplénica	Cardiogénico
Trev	<i>Shunt</i> Porto-sistémico	Distributivo
Duke	Colapso	Cardiogénico
Bogle	Peritonite Séptica	Distributivo
Orla	Gastroenterite Hemorrágica	Hipovolémico
Beau	Poli-traumatismo & Sépsis	Distributivo
Pacha	Colapso	Cardiogénico
Lewis	Hemoabdómen	Hipovolémico
Bob	Peritonite & Suspeita Leptospirose	Distributivo
Ziggy	Efusão Pleural & Piotórax	Distributivo
Amber	Hemoabdómen	Hipovolémico
Lenzi	Epistáxis Bilateral	Hipovolémico
Isla	Anemia Hemolítica Imuno-Mediada	Hipovolémico (ao progredir)
Mika	Tamponamento Cardíaco	Cardiogénico
Max	Gastroenterite Hemorrágica	Hipovolémico
Poppy	Letargia, Sopro Cardíaco, Febre	Cardiogénico

De frisar que os animais que na pratica não estavam choque, pela natureza do motivo de internamento tenderão a desenvolver o tipo de choque mencionado.

3.2. Variáveis Qualitativas como indicadores de perfusão tecidual

A aplicação da estatística descritiva resultou em tabelas que enumeram o número de eventos observados para cada evento possível da variável em questão, bem como da frequência relativa de cada um. Para cada variável resultaram 4 tabelas, correspondendo à População Geral, ao Grupo 1, ao Grupo 2 e ao Grupo 3.

A partir das tabelas alusivas à aplicação dos testes estatísticos descritivos das variáveis qualitativas aplicados à população total e seguidamente de modo diferenciado para cada grupo de lactatemia, resultaram os seguintes diagramas que contêm de forma justaposta e compilada os vários gráficos circulares com as frequências relativas dos eventos de cada variável, de modo a facilitar a interpretação dos resultados, que se incluirá no capítulo de discussão.

3.2.1 Variável “Tempo de Repleção Capilar”

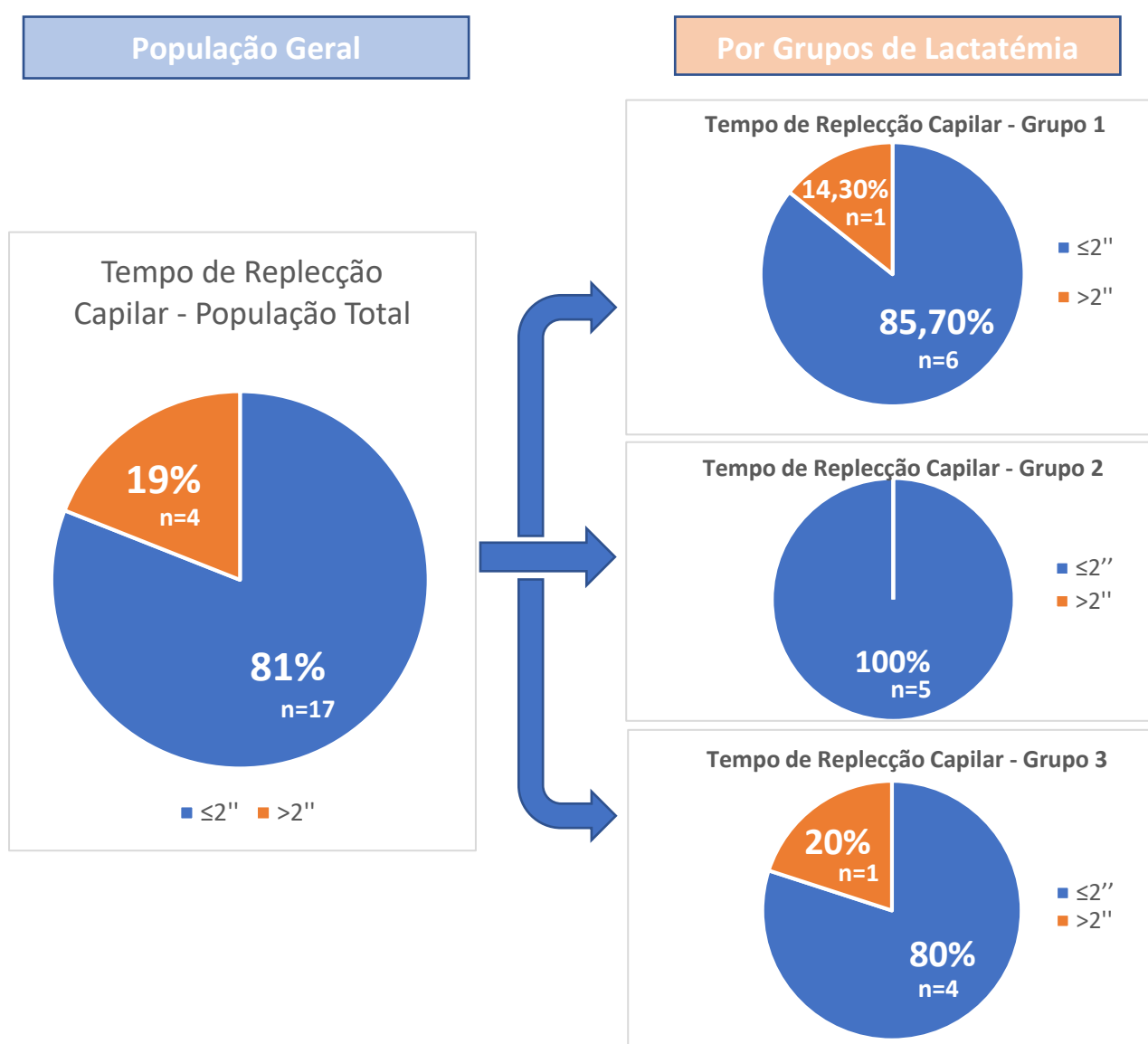


Diagrama 1 – Gráficos Circulares Descritivos da variável Tempo de Repleção Capilar alusivos à População Total, Grupo 1 (lactatemia $\leq 2,5$ mmol/L), Grupo 2 ($2,5 < \text{lactatemia} < 5$ mmol/L) e Grupo 3 (lactatemia ≥ 5 mmol/L).

3.2.2 Variável “Cor das Mucosas”

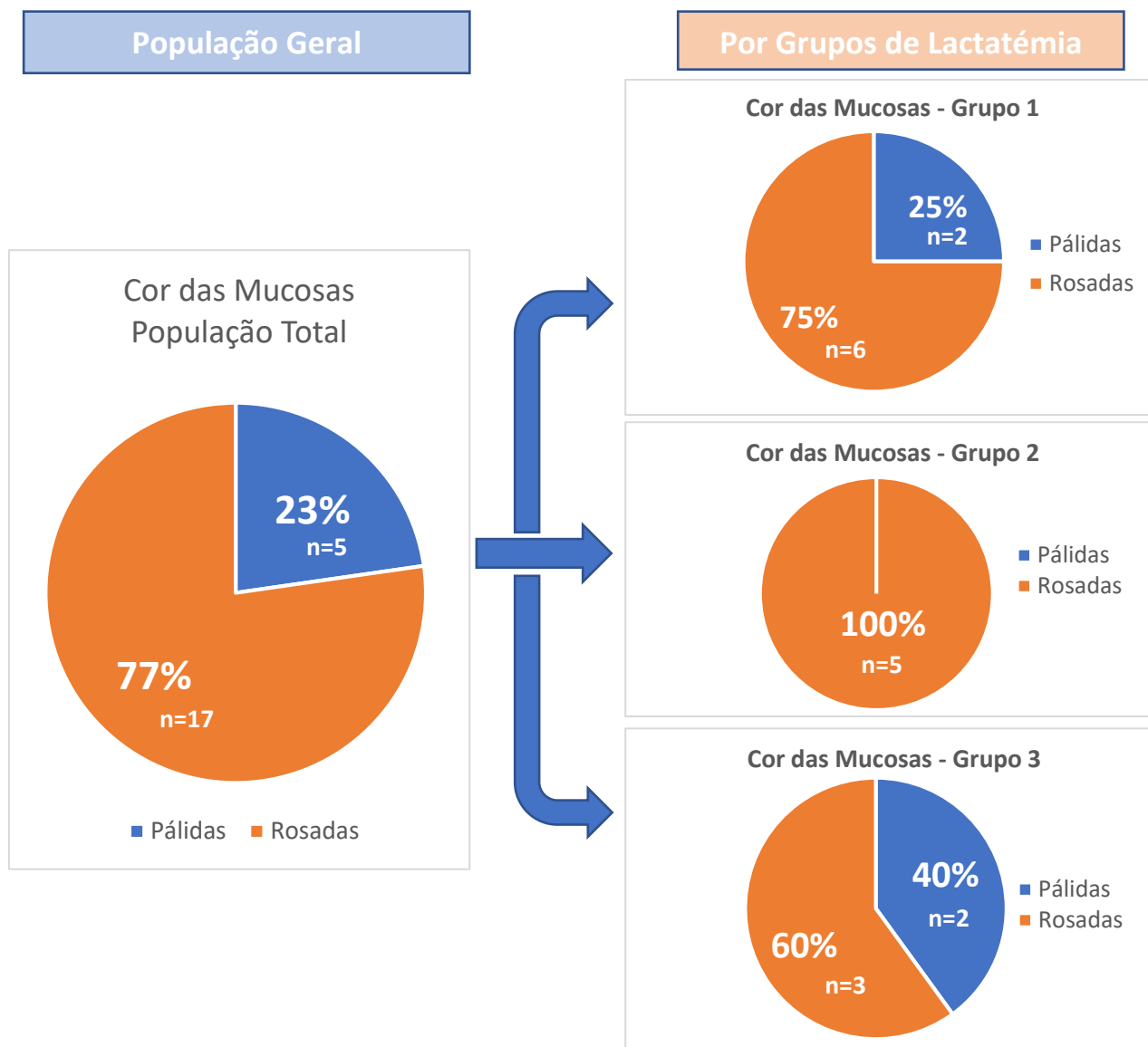


Diagrama 2 – Gráficos Circulares Descritivos da variável Cor das Mucosas alusivos à População Total, Grupo 1 (lactatemia $\leq 2,5$ mmol/L), Grupo 2 ($2,5 < \text{lactatemia} < 5$ mmol/L) e Grupo 3 (lactatemia ≥ 5 mmol/L).

3.2.3 Variável “Sensação Térmica das Extremidades”

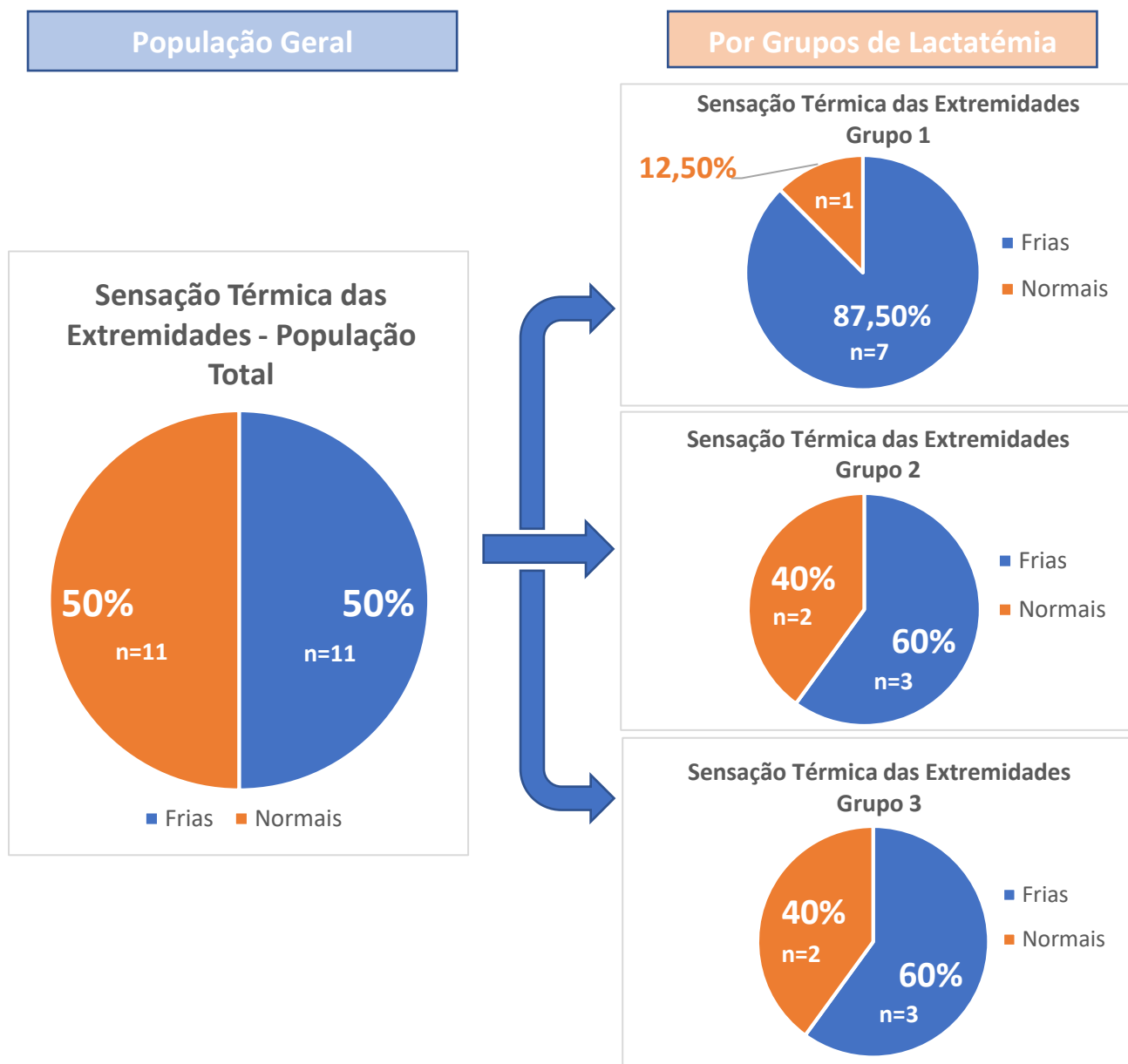


Diagrama 3 – Gráficos Circulares Descritivos da variável Sensação Térmica das Extremidades alusivos à População Total, Grupo 1 (lactatemia $\leq 2,5$ mmol/L), Grupo 2 ($2,5 < \text{lactatemia} < 5$ mmol/L) e Grupo 3 (lactatemia ≥ 5 mmol/L).

3.2.4 Variável “Estado Mental”

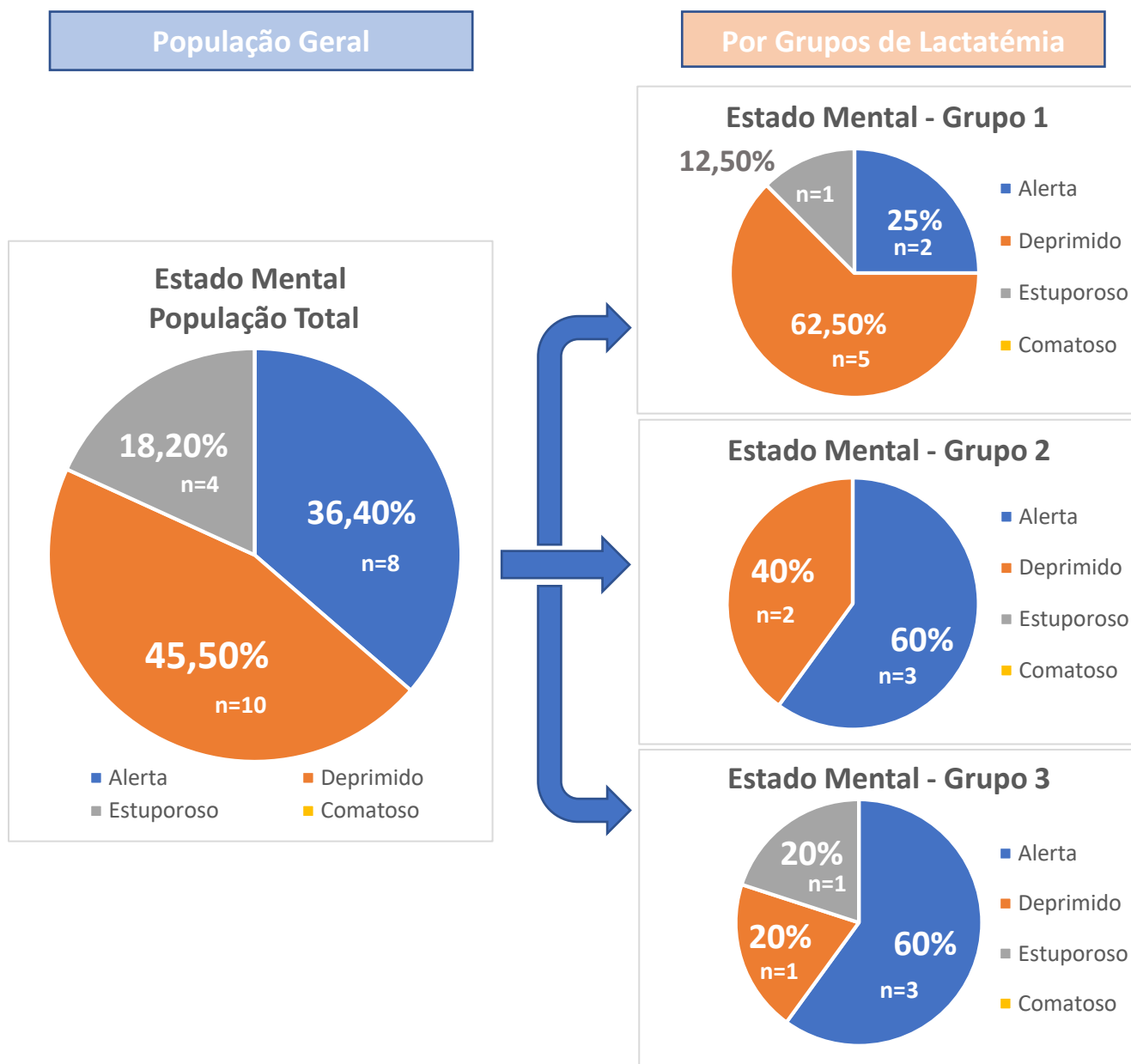


Diagrama 4 – Gráficos Circulares Descritivos da variável Estado Mental alusivos à População Total, Grupo 1 (lactatemia $\leq 2,5$ mmol/L), Grupo 2 ($2,5 < \text{lactatemia} < 5$ mmol/L) e Grupo 3 (lactatemia ≥ 5 mmol/L).

3.3 Variáveis Quantitativas

3.3.1 População Total

A seguinte tabela resulta da combinação dos testes estatísticos descritivos aplicados às variáveis quantitativas do estudo referente à amostra populacional total, sem diferenciação por grupos de lactatémia.

Tabela 7 - Análise estatística descritiva da população amostral total quanto às variáveis quantitativas

	Média	Intervalo de Confiança (média)	Mediana	Desvio-Padrão	Máximo	Mínimo
FC	138,11	104,82-147,00	140,00	47,571	200	0
PAS	138,06	122,35-153,76	141,50	31,590	195	87
LACT	3,7986	2,5019-5,0953	3,1500	2,92462	12,40	0,72
SI	1,0561	0,8897-1,2224	1,0443	0,3345	1,8391	0,6154

FC - frequência cardíaca (bpm's), PAS - pressão arterial sistólica (mmHg); LACT - lactatémia (mmol/L); SI - Shock Index (valor índice).

3.3.2 Por Grupos de Lactato

As 3 tabelas seguintes assemelham-se à anterior pertencente à população total, combinando os testes estatísticos descritivos aplicados às variáveis quantitativas, variando apenas quanto ao grupo de populações a que foi aplicada, mais especificamente referindo-se, por ordem, ao grupo 1, 2 e 3.

Tabela 8 - Análise Estatística Descritiva da amostra populacional pertencente ao Grupo 1: pacientes com valor de lactatemia inferior ou igual a 2,5 mmol/L.

	Média	Intervalo de Confiança (média)	Mediana	Desvio Padrão	Máximo	Mínimo
FC	134,00	111,59-156,41	137,00	26,812	160	88
PAS	138,63	116,15-161,10	140,00	26,886	184	104
LACT	1,4838	0,9335-2,0340	1,4100	0,65822	2,50	0,72
SI	0,9911	0,7864-1,1958	1,0292	0,24486	1,3846	0,6521

FC - frequência cardíaca (bpm's), PAS - pressão arterial sistólica (mmHg); LACT - lactatemia (mmol/L); SI - Shock Index (valor índice).

Tabela 9 - Análise Estatística Descritiva da amostra populacional pertencente ao Grupo 2: pacientes com valor de lactatemia incluído no intervalo superior a 2,5 e inferior a 5 mmol/L.

	Média	Intervalo de Confiança (média)	Mediana	Desvio Padrão	Máximo	Mínimo
FC	138,80	114,37-163,23	140,00	19,677	170	120
PAS	146,60	103,22-189,98	149,00	34,940	195	111
LACT	3,4280	2,5932-4,2628	3,2600	0,6724	4,25	2,56
SI	0,9875	0,6917-1,2833	1,0429	0,2382	1,2613	0,6154

FC - frequência cardíaca (bpm's), PAS - pressão arterial sistólica (mmHg); LACT - lactatemia (mmol/L); SI - Shock Index (valor índice).

Tabela 10 - Análise Estatística Descritiva da amostra populacional pertencente ao Grupo 3: pacientes com valor de lactatemia superior ou igual a 5 mmol/L.

	Média	Intervalo de Confiança (média)	Mediana	Desvio Padrão	Máximo	Mínimo
FC	144,00	97,05-190,95	140,00	37,815	200	110
PAS	128,60	79,69-177,51	138,00	39,393	178	87
LACT	7,8500	4,5333-11,1667	6,6900	2,6712	12,40	5,76
SI	1,2286	0,5926-1,8647	1,333	0,5122	1,8391	1,8391

FC - frequência cardíaca (bpm's), PAS - pressão arterial sistólica (mmHg); LACT - lactatemia (mmol/L); SI - Shock Index (valor índice).

3.4. Estatística Inferencial

3.4.1 Diferenças entre Grupos para as Variáveis Quantitativas

Para avaliar as diferenças entre grupos para as variáveis quantitativas foi aplicado o Teste de Kruskal-Wallis, com posterior correção de Bonferroni para comparações múltiplas. Resultou na seguinte tabela e conclusões baseadas no valor p.

Tabela 11 – Tabela resultante da aplicação do teste de Kruskal Wallis, aplicado às variáveis quantitativas frequência cardíaca (FC), Shock Index (SI), pressão arterial sistólica (PAS), hematócrito obtido por métodos laboratoriais manuais (PCV); e a lactatemia (LAC).

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of FC is the same across categories of G.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	,963	Retain the null hypothesis.
2	The distribution of SI is the same across categories of G.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	,633	Retain the null hypothesis.
3	The distribution of PAS is the same across categories of G.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	,674	Retain the null hypothesis.
4	The distribution of PCV is the same across categories of G.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	,009	Reject the null hypothesis.
5	The distribution of LACT is the same across categories of G.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	,001	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

Variável FC – Não foram detetadas diferenças significativas (p=0,963).

Variável SI - Não foram detetadas diferenças significativas (p=0,633).

Variável PAS - Não foram detetadas diferenças significativas (p=0,674).

Variável PCV – Foram detetadas diferenças significativas (p=0,009).

Variável LAC – não tem relevância estatística a detecção de diferenças para esta variável.

3.4.2 Correlações entre a Variável Lactato e as restantes variáveis em estudo.

Para o referido objectivo, aplicou-se o teste Tau de Kendall que correlaciona a variável lactatémia (LAC) com as restantes variáveis admitidas no estudo.

Tabela 12 - Teste Tau de Kendall - correlação da prova de lactatémia com as variáveis do exame físico.

	PAS	SI	TRC	EM	MUC	EXT
Lactato	0,033* ₁	-0,007* ₂	-0,079* ₃	0,053* ₄	0,093* ₅	0,341* ₆

PAS - pressão arterial sistólica; SI - Shock Index; TRC - tempo de repleção capilar; EM - estado mental; MUC - cor das mucosas, EXT - sensação térmica das extremidades. *(significância): *1=0,850; *2=0,970; *3=0,661; *4=0,759; *5=0,611; *6=0,061.

4. Discussão

O choque é considerado um contribuidor significativo para a morte de pacientes que se apresentam ao serviço médico de urgência por doença com múltiplas etiologias possíveis, no entanto é potencialmente reversível, e a identificação antecipada dos sinais de hipoperfusão torna-se fundamental para o encaminhamento do tratamento e a formulação de um prognóstico (Sebat et al., 2005; Rivers et al., 2007; Funk et al., 2009). Na medicina de clínica geral o diagnóstico do choque baseia-se em indicadores físicos que indicam a resposta compensatória do corpo ao choque, nomeadamente aumentos da frequência cardíaca e diminuições da pressão arterial, bem como outros achados de exame físico como mucosas pálidas ou a alteração do estado mental (Porter et al., 2013). No entanto em estádios mais iniciais do choque, alterações frequência cardíaca e a pressão arterial podem não ser evidentemente observáveis e consequentemente o choque pode não ser apropriadamente identificado até atingir fases mais avançadas (Parks et al., 2006; de Laforcade & Silverstein, 2009). Adicionalmente aos achados de exame físico e à monitorização dos parâmetros vitais, os marcadores bioquímicos servem como biomarcadores do choque (Porter et al., 2013). Entre eles está o lactato que, por ser produzido durante a hipoperfusão em várias afecções, é um dos marcadores mais aceites e de utilidade documentada para o objectivo diagnóstico e prognóstico do choque (Roumen et al., 1993; Pang & Boysen, 2007), bem como indicador da severidade da afecção causadora de hipoperfusão (Stevenson et al., 2007).

Segundo um estudo de Hughes et al. (1999) que investigava a variação dos valores de mensuração da lactatémia consoante o local de recolha da amostra sanguínea, concluiu não existir uma variação significativa eles e sugeriu um valor de lactatémia inferior a 2,5 mmol/L como a referência de normalidade para cães adultos. Também segundo Hughes (2010), grandes aumentos na lactatémia, superiores a 5 mmol/L, apenas acontecem em casos de choque e de hipoperfusão marcada, ou em casos de actividade muscular interrompida como a convulsão. Adicionalmente, segundo Porter et al. (2013), no seu estudo de avaliação do *Shock Index*, considerou pacientes em choque severo (ou descompensado) quando o valor de lactatémia venosa fosse superior a 5 mmol/L. Ainda, segundo Boag & Hughes (2005), a experiência clínica dita que a hipoperfusão sistémica ligeira está associada ao intervalo de lactatémia entre 3 e 5 mmol/L, a hipoperfusão moderada quando a lactatémia se encontra entre 5 e 7 mmol/L; e hipoperfusão severa quando a concentração de lactatémia se encontra acima dos 7 mmol/L.

A partir destes limites, definiram-se os grupos de lactatémia para este estudo, apontando a normalidade em casos de lactatémia $\leq 2,5$ mmol/L (Grupo 1); pacientes com hipoperfusão ligeira quando a lactatémia se situou entre 2,5 e 5 mmol/L (Grupo 2). No entanto, dada a casuística presenciada, nos casos de identificação evidente de choque descompensado através da presença de hipotensão concomitante com mucosas pálidas,

tempo de repleção capilar superior a 2 segundos e taquicárdia, a lactatémia resultante variava tanto dentro do intervalo de 5 e 7 mmol/L, bem como para valores superiores, embora próximos, dos 7 mmol/L.

Como não foram presenciados casos suficientes para a criação de um grupo com amostra substancial para valores de lactatémia superiores a 7 mmol/L, categorizou-se o grupo 3, para pacientes com hipoperfusão moderada a severa quando a lactatémia fosse superior a 5 mmol/L. Esta assunção que guiou a categorização do grupo 3 tem validade por semelhança ao estudo de Porter et al. (2013), em que o autor agrupou pacientes com lactatémias superiores a 5 mmol/L associando-os à presença definitiva de choque moderado a severo. No seguimento do evidenciado anteriormente, para este estudo de aplicação estatística foram levantados dados casuísticos advindos do exame físico de triagem à entrada: tempo de repleção capilar (TRC), cor das mucosas, sensação térmica das extremidades e estado mental; que foram categorizados colectivamente pelo termo “variáveis físicas de perfusão”, na tentativa de concluir uma correlação com o marcador bioquímico de perfusão e do choque, o lactato.

O diagrama 1 sumariza a distribuição das frequências relativas da variável tempo de repleção capilar (TRC) na população total e nos grupos 1, 2 e 3. Segundo a bibliografia, o evento TRC > 2 segundos no grupo 1 não deveria ser identificável, pois valores de lactatémia inferiores a 2,5 mmol/L não se fazem corresponder a pacientes com hipoperfusão, impossibilitando a manifestação física de sinais compatíveis com a mesma (Suresh et al., 2013). Uma possível justificação para este evento passa pelo erro associado ao operador, que pode perceber um TRC superior a 2 segundos, quando o mesmo apenas se aproxima dos 2 segundos, por erros associados à técnica, como a luz ambiente insuficiente, a variabilidade entre operadores da duração e intensidade da pressão digital aplicada, e a confiabilidade intra- e inter observadores (p.ex. a não utilização de um cronómetro e a partilha de opiniões entre mais que um operador, respectivamente) (Pickard et al., 2011). No grupo 2, correspondente a cães com valores de lactatémia compreendidos entre os 2,5 e os 5 mmol/L, que representa a hipoperfusão ligeira, a totalidade da amostra apresentou um valor de TRC inferior ou igual a 2 segundos. Este evento pode ser justificável pela ausência de sinais de hipoperfusão em fases iniciais do choque compensado (choque sub-clínico), em que os mecanismos compensatórios do choque são eficazes (Suresh et al., 2013), o que se traduz na ausência de TRC aumentado (> 2 segundos) como sinal de hipoperfusão. É evidente uma frequência relativa superior da variável TRC > 2 segundos na população do grupo 3 (20%) em relação ao grupo 2 (0%), bem como um ligeiro aumento da frequência relativa da mesma variável na população do grupo 3 face à população do grupo 1 (14,30%). Considerando que com valores de lactato superiores a 5 mmol/L o expectável seria termos uma frequência superior de TRC aumentado, justificável pela presença de uma hipoperfusão severa, em que os mecanismos compensatórios de manutenção da estabilidade hemodinâmica micro e macro-circulatória foram esgotados (Suresh et al., 2013). Consequentemente, é nesta fase que se identificam com maior frequência as anormalidades nas variáveis físicas de perfusão (Suresh et al., 2013), o que vai de encontro com o observável na distribuição relativa da variável TRC > 2 segundos no

grupo 3. A subjectividade inerente á avaliação do TRC poderá também contribuir para estes resultados (Pickard et al., 2011). Por outro, nesta amostra existem casos em que estão patentes a SRIS ou sépsis, que podem afetar todos os elementos da microcirculação com uma diminuição da densidade capilar e ao aumento da heterogeneidade da perfusão causada pela vasodilatação e vasoconstrição inapropriadas (Charlton et al., 2017).

A distribuição das frequências relativas da variável qualitativa dicotómica “cor das mucosas” descreve uma tendência semelhante à da variável TRC, em que na população do grupo 3, a frequência relativa do evento “mucosas pálidas” é superior comparativamente ao grupo 1, ao grupo 2 e à população total.

Também apresenta maior frequência relativa de “mucosas pálidas” no grupo 1 comparativamente à população total, partilhando da mesma justificação que o constatado para a variável TRC > 2 segundos nos mesmos grupos. A não identificação da variável “mucosas pálidas” no grupo 2, por ser um sinal de hipoperfusão que não foi detectado, também partilha da mesma justificação que a não identificação da variável TRC > 2 segundos no grupo 2.

Já no grupo 3, a variável “mucosas pálidas” atinge a sua frequência relativa máxima entre todos os grupos e população geral, à semelhança da variável TRC > 2 segundos no grupo 3. Também é justificado pela exaustão dos mecanismos compensatórios e presença da fase de choque clínico descompensado, momento em que são mais evidentes as anormalidades nas variáveis físicas de perfusão (Suresh et al., 2013).

A distribuição das frequências relativas da variável qualitativa dicotómica “sensação térmica das extremidades” está evidenciada no diagrama 3, este que culmina os gráficos circulares alusivos à população geral, grupo 1, grupo 2 e grupo 3.

O grupo 1 é definido pela ausência de hipoperfusão evidenciada por valores de lactatémia inferiores a 2,5 mmol/L, logo não seria espectável existir uma frequência relativa tão elevada do evento “extremidades frias”. A justificação aparentemente mais provável para este achado poderá dever-se à própria natureza desta variável, que acarta uma conotação substancialmente subjectiva, ao depender da acuidade táctil do operador e da temperatura ambiental das premissas intra-hospitalares. (Hackett, 2009) (Suresh et al., 2013).

Paralelamente, ainda nos grupos 2 e 3, a frequência relativa do evento “extremidades frias” é a mesma (60%), o que não corresponde ao espectável, no entanto Hiemstra et al. (2017) , referem que a presença de extremidades frias em pessoas nem sempre corrobora o diagnóstico de choque circulatório, este resultado pode estar relacionado com o facto de os métodos de medição da temperatura da pele diferirem amplamente e provavelmente serem influenciados por vários fatores: idade, temperatura ambiente, hipotermia, doença vascular periférica, vasopressores, dor e ansiedade, todos estes fatores foram propostos como circunstâncias bastante influentes na análise.

Isto pode explicar os nossos resultados levando-nos a concluir a sua limitação na utilidade para estimar estados de hipoperfusão.

A distribuição das frequências relativas da variável qualitativa ordinal “estado mental” está evidenciada no diagrama 4. O evento “comatoso”, faz parte da escala admitida de “estado mental”, no entanto não foi identificado uma única vez na totalidade da amostra.

A distribuição da variável não seguiu o espectável, especificamente no grupo 1 e no grupo 2. No grupo 1, uma frequência relativa no evento “deprimido” não seria de esperar que fosse superior à do evento “alerta”, dado se aplicar ao grupo com ausência de hipoperfusão. No entanto, dado o contexto do stress associado tanto à separação dos tutores aquando a entrada na desconhecida ala hospitalar comum de exame físico, bem como à manipulação típica do exame de estado geral, a resposta comportamental do paciente, embora passível de variância individual, pode tender a assemelhar-se a um estado mental deprimido pela não interação com o ambiente circundante.

A identificação do estado mental “estuporoso” no grupo 1 também não seria expectável, normalmente associando-se o evento a estados de choque descompensado (Parratt et al., 2018) ou de hipoperfusão crónica (Kataja et al., 2018), o que não se deveria manifestar num grupo sem sinal de hipoperfusão ditado por um valor de lactatémia inferior a 2,5 mmol/L.

Pela mesma ordem de ideias, uma frequência relativa superior para o evento “alerta” (60%) face o evento “deprimido” no grupo 2 (40%) e no grupo 3 (20%) também não seria de identificação expectável. No grupo 2, poderá dever-se à eficácia dos mecanismos compensatórios micro e macrocirculatórios em manter uma adequada perfusão do órgão central vital, o sistema nervoso central, em detrimento de tecidos mais periféricos durante a fase compensada do choque (Suresh et al., 2013), para pacientes com hipoperfusão ligeira.

Já no grupo 3, o resultado de uma frequência superior do evento “estuporoso” (20%) face aos restantes grupos vai de encontro ao espectável, sendo que os estados de hipoperfusão severos perpetuados no tempo, tendem a acompanhar a fase descompensada do choque (Suresh et al., 2013), em que existe instauro da hipotensão e consequentemente condiciona a adequada perfusão de órgão centrais como o sistema nervoso central (Kataja et al., 2018).

É de salientar que, segundo Knipe (2015), não são apenas estados de hipoperfusão que levam a alterações do estado mental, podendo prender-se com doenças metabólica, lesões estruturais centrais ou influência farmacológica, logo quando os animais chegam à urgência é fundamental recolher a história do animal para sabermos se houve exposição a medicamentos, doenças prévias, possíveis traumas, e um exame físico completo para determinar a causa da alteração do estado mental. Em todos os pacientes com estado mental alterado, o veterinário deve inicialmente avaliar a estabilidade sistémica, metabólica e eletrolítica (Haymore, 2004).

O estudo da FC e da PAS teve o objectivo de identificar mecanismos cardíacos e vasculares de compensação ao choque, depreender a respectiva eficácia, e consequentemente distinguir entre fases de choque compensado e de choque descompensado. Por si só têm sensibilidade e especificidade reduzidas, porém quando combinadas na ferramenta de *Shock Index*, tornam-se uma medida mais objectiva do choque, especialmente em pacientes em choque compensado, ou início do choque hipovolémico; adicionalmente pode ainda ser utilizado em conjunto com a avaliação de parâmetros de perfusão, como a lactatémia (Peterson et al., 2013).

Na amostra total a média da frequência cardíaca apresentou-se tendencialmente elevada, e não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos de lactato. O aumento da frequência cardíaca é um indicador precoce e sensível de perda de volume vascular, agindo como um mecanismo compensatório para aumentar o débito cardíaco, mesmo que o volume sistólico esteja diminuído (Rudloff, 2002).

Se a taquicardia for devida à perda de volume, a restauração de um volume sanguíneo circulante efetivo deve resultar na normalização da frequência cardíaca, o que não foi avaliado. No entanto outras causas de taquicardia, como a dor, febre, hipoxémia ou hipercápnia, devem ser consideradas e podem ser a causa da não existência de diferenças entre os grupos de lactato (Silverstein & Hopper, 2015).

O débito cardíaco e a resistência vascular periférica são as variáveis que definem a pressão arterial e, na nossa amostra a grande maioria dos casos apresentou-se normotenso ou hipertenso, no entanto não existiram diferenças significativas entre as pressões arteriais entre os diferentes grupos de lactato. Embora a pressão arterial adequada seja necessária para o adequado fluxo sanguíneo, a presença de uma pressão arterial normal não garante uma perfusão tecidual adequada (Karagiannis et al., 2006), o que pode justificar a não existência de diferenças significativas entre grupos. Por exemplo, uma vasoconstrição marcada para manutenção da pressão arterial pode levar a uma insuficiente perfusão de tecidos periféricos (Silverstein & Hopper, 2015). Os casos de choque distributivo em fases hiperdinâmicas do choque podem levar a alterações na microcirculação sem que haja uma diminuição das pressões arteriais (Boag & Hughes, 2005).

Existem sempre outros fatores que podem influenciar a pressão arterial como a dor (Seksels, 2007), e a ansiedade (Bragg et al., 2015) que são comuns em animais hospitalizados.

O indicador S.I. foi analisado neste trabalho com o objectivo de avaliar a sua utilização em animais com suspeita de estarem com síndrome de choque.

Segundo Porter et al. (2013), um valor índice de S.I. superior a 1 é altamente sensível para distinção de cães em choque dos cães sem choque, na concomitância de evidência bioquímica de choque moderado a severo, o que se fez notar no grupo 3 (média S.I. = 1,2286), representante da hipoperfusão moderada a severa, comparativamente ao grupo 2 (0,9875), que representa a hipoperfusão ligeira, segundo o intervalo de lactatémia que caracteriza cada grupo. Por si só o *Shock Index (S.I)* apenas alcança a máxima sensibilidade e

especificidade quando o valor de *cut-off* é de 1,245 (Peterson et al., 2013), e, pela averiguação de valores de média do S.I. nos vários grupos, apenas o grupo 3 se aproxima desse valor. Por outro lado, no mesmo estudo, o S.I. não foi avaliado para o choque em hipoperfusão oculta, em que não existe uma evidência de anormalidade nos sinais vitais como a frequência cardíaca e pressões arteriais, tratando-se de uma desvantagem já conhecida para este método, e que na prática da casuística deste estudo acontece com maior frequência no grupo 1.

Remontando para a especificidade dos casos dentro do grupo 3, 2 dos 5 casos apresentavam valores índice inferiores a 1, consequentes de um valor igual de FC (110 bpm's) e de valores de PAS (138 e 178 mmHg), partilhando também a igualdade na normalidade das variáveis físicas de perfusão TRC, cor das mucosas, e estado mental e diferindo na variável sensação térmica das extremidades. A conclusão a retirar destes casos é que, embora o valor de lactatémia aponte para a presença de uma hipoperfusão moderada a severa, os restantes sinais não acompanham esta constatação, potencialmente demonstrando a incapacidade individual da lactatémia em distinguir as fases do choque em que os pacientes se encontram. Segundo Suresh et al. (2013), uma anormalidade nos marcadores sistémicos de hipoperfusão (como o lactato) tendem a manifestar-se antes da alteração dos sinais vitais, mais especificamente na fase sub-clínica do choque (choque compensado). Estes 2 casos, segundo a normalidade quase geral das variáveis de perfusão, mesmo com valores de lactatémia superiores a 5 mmol/L, aparentam-se compatíveis com o choque compensado (sub-clínico). Já nos restantes 3 casos do grupo 3, os valores índice de S.I. foram substancialmente superiores a 1 e sempre superiores a 1,245: em 2 casos, as variáveis cor das mucosas, sensação térmica das extremidades e estado mental apresentaram-se como anormais, sugerindo a descompensação do choque (fase clínica); e no último caso, inversamente aos anteriores, as únicas variáveis que se apresentaram anormais foram a FC e a PAS, e consequentemente o resultado de cálculo de S.I. Este último caso gera controvérsia dado ter sido espectável, segundo Suresh et al. (2013), que indicadores globais da hipoperfusão como variáveis TRC, sensação térmica das extremidades, cor das mucosas e estado mental acompanhassem a anormalidade da FC e da PAS, lactatémia e ainda S.I., devido à presença da fase de choque descompensado. A justificação deste caso pode prender-se com a possibilidade de se ter detectado o exacto momento do início da descompensação, em que a FC e a PAS começaram a tender para a anormalidade, a hiperlactatémia já tinha identificado a presença de uma hipoperfusão sistémica, no entanto ainda não se tinha manifestado de forma muito evidente para o utilizador a anormalidade nas restantes variáveis físicas de perfusão.

Existiram casos, em que pacientes se apresentaram ao hospital com várias variáveis físicas de perfusão anormais, que levaram à suspeita clínica de choque, no entanto o valor de lactatémia resultou inferior a 2,5 mmol/L, , no entanto e o conforme descrito por Boag et al. o lactato pode não detetar estádios iniciais de hipoperfusão ou mesmo não detetar casos em que apenas existe hipoperfusão regional (Boag & Hughes, 2005).

Tomando como ponto de partida a lactatemia, um marcador para a identificação do choque e da respectiva severidade já recorrentemente documentado bibliograficamente, estudaram-se comparativamente as todas as variáveis de modo a tentar compreender se os seus resultados se realacionavam com os níveis de lactato sérico.

Segundo a tabela 11, não se encontraram diferenças significativas entre grupos nas apresentações clínicas de todos sinais físicos estudados, impedindo ainda a padronização de sinais de clínicos diferenciados entre grupos correspondentes a diferentes graus de hipoperfusão.

Adicionalmente, segundo os resultados sumariados na tabela 12, anteriormente exposta, na população total deste estudo não se concluiu nenhuma relação de dependência entre a variável lactato e cada uma das outras variáveis (FC PAS, SI, TRC, EM, MUC e EXT).

Conclusivamente pôde-se averiguar que nenhuma das variáveis acompanha a variação da lactatemia, impedindo constatar que qualquer uma delas tem validade semelhante à do lactato na detecção de estados de hipoperfusão.

4.1 Limitações do Estudo

4.1.1 Amostra pequena

As dificuldades encontradas neste estudo podem ter contribuído para os resultados de não correlação entre as variáveis em estudo e a variável lactato.

Devido à natureza da casuística de urgência, a necessidade de simplificação dos procedimentos de modo a minimizar o tempo de cada, resultou no não registo nas folhas de internamento de alguns achados de exame físico e de exame bioquímicos, inviabilizando o número total de casos no estudo, pelo não cumprimento de todos critérios de inclusão. Um exemplo recorrente foi a leitura do resultado da mensuração da urémia em tira cromatográfica, pertencente ao perfil analítico mínimo, que, por apenas ser lido 30 minutos após o início do teste, era frequentemente não registada na folha clínica, especialmente quando o resultado era o de normalidade. Por outro lado, a mesma análise perdia sensibilidade e possibilidade de leitura quanto maior fosse o atraso na leitura do resultado aos 30 minutos pós-teste.

Adicionalmente, em alguns dos casos os pacientes estavam em hipotensão severa, ao ponto de tanto o método oscilométrico como o método de Doppler não resultar num valor de pressão arterial quantificável, impedindo a inclusão destes casos na estatística aplicada às variáveis quantitativas, bem como o cálculo de *Shock Index*. Em alternativa à PAS, teria sido interessante ter a avaliação qualitativa do pulso, no entanto não se tratava de um método protocolizado pela instituição dado a sua subjectividade e variabilidade inter-operadores.

Inicialmente a base de dados constou de 35 casos clínicos, no entanto, após a aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão, devido às dificuldades apresentadas anteriormente, o número de casos foi reduzido a 22.

5. Conclusão

A não correlação das variáveis em estudo com a variável lactato remonta directamente para a necessidade médica de adopção de um novo método que seja capaz de identificar e classificar a hipoperfusão e o choque precocemente, de forma independente da restante analítica bioquímica, bem como monitorizar a o choque em tempo real. Esta negação não inviabiliza a utilidade das mesmas variáveis no estudo do choque, no entanto não apresentam as mesmas vantagens específicas do lactato em detectar a hipoperfusão antecipadamente à manifestação sintomatológica. Na prática médica são utilizados sinergicamente os resultados de vários testes físicos e bioquímicos do exame físico para aprofundar o conhecimento da hipoperfusão, no entanto seria mais útil a utilização de um só método analítico que sumariasse informação sobre a integridade da totalidade dos mecanismos compensatórios hemodinâmicos e que equacionasse a variabilidade individual, como a reserva compensatória. Quando se detectam clinicamente as alterações das variáveis físicas de perfusão já ocorreram desarranjos hemodinâmicos microcirculatórios, sobre os quais se poderia ter intervindo medicamente se detectados atempadamente.

Ressurge então a necessidade de um método mais imediato e de monitorização em tempo real que informe o utilizador do estado de perfusão microcirculatória em que o paciente urgente se encontra.

O novo paradigma da monitorização do paciente agudo assenta sobre a premissa que as alterações microcirculatórias de redistribuição sanguínea dos órgãos não-vitais para os órgãos vitais são detectáveis perifericamente e informam acerca da competência/eficácia dos mecanismos iniciais de compensação do choque, abrindo portas para o estudo do “pré-choque”, redescobrimo a forma como se aborda medicamente o paciente agudo. Este abrir de portas para a identificação e estudo de estadios precoces ao choque descompensado vem expandir o leque de ferramentas que o médico veterinário tem ao seu dispor para prevenir ou reverter a hipoperfusão.

Na prática, consiste na detecção de sinais que antecedem a evidência clínica de um estado de hipoperfusão.

À soma integral dos vários mecanismos que mantêm a estabilidade hemodinâmica e a adequada perfusão de órgãos vitais perante o choque, atribui-se o termo “reserva compensatória”. (Moulton et al., 2013). Quando estes mecanismos cessam por défice/esgotamento de energia celular, dá-se o início da fase de descompensação do choque (Suresh et al., 2013). Numa fase inicial, os mecanismos compensatórios que são recrutados na primeira tentativa de manter a estabilidade hemodinâmica são o aumento da actividade nervosa

simpática e a vasoconstrição periférica. Durante esta fase, os sinais vitais encontram-se frequentemente dentro dos intervalos de referência e os marcadores de perfusão podem ou não evidenciar subtilmente a presença de um distúrbio microcirculatório, dificultando a detecção desta fase à luz do antigo paradigma.

Da incapacidade de detectar esta fase, surge a impossibilidade de quantificar a totalidade da “reserva” de energia remanescente nestes mecanismos para que seja evitada fisiologicamente a descompensação, que por sua vez impede estimar e prevenir o momento em que esta ocorre.

O estudo de ondas PPG vem desmistificar eventos microcirculatórios outrora imperceptíveis, dado a sua alta sensibilidade para a detecção de variâncias do volume intravascular, (vindo substituir/complementar o estudo das ondas de pressão arterial). São aplicados sensores de pulsoximetria periféricamente no paciente e são levantadas continuamente as leituras das duas ondas PPG, a onda de ejeção e a onda reflectida. A estas ondas correspondem respectivamente a convergência dos vários mecanismos compensatórios que optimizam o débito cardíaco e a resistência vascular periférica, perante o distúrbio hemodinâmico (Carter et al., 2016). Aquando a alteração do débito cardíaco e/ou da resistência vascular periférica, serão também denotáveis oscilações na morfologia destas ondas. A variação do contorno destas duas curvas e da diferença das suas amplitudes ao longo do tempo, são dados que quando processados representam as alterações do volume intravascular a cada batimento cardíaco, contendo inerentemente informação sobre o nível de eficácia da total dos mecanismos compensatórios em vigor.

A avaliação da onda PPG é uma ferramenta de alerta na monitorização do paciente agudo, avisando sobre a eminência da descompensação do choque (hipovolémico), antes de acontecer, antecipando a intervenção médica e potencialmente aumentando a taxa de sobrevivência em urgências (Suresh et al., 2013).

A monitorização da reserva compensatória prova-se então ser um método mais prático, mais imediato e com maior conteúdo informativo comparativamente a marcadores de perfusão isolados, por sumarizar os vários mecanismos fisiológicos de hemostasia num único resultado que é consecutivamente actualizado no tempo. A característica inovadora da reserva compensatória que vem revolucionar a abordagem médica à hipoperfusão, é a capacidade de detectar várias sub-fases que antecedem a descompensação do choque, outrora obscuras, expandindo e antecipando o número de momentos-oportunidade/chave que o médico tem para intervir terapêuticamente.

Numa nota conclusiva de cariz pessoal, creio que seja da maior importância para a comunidade médica veterinária de urgências médicas, o caminhar cientificamente com vista ao alcance de um sistema que abrigue este novo paradigma, de forma ultrapassar as actuais dificuldades dos métodos convencionais de detecção e classificação do choque. Um sistema como a reserva compensatória e a respectiva quantificação apresenta-se como um forte candidato a cumprir o objectivo de detectar precocemente e de monitorizar em tempo real a hipoperfusão, com a vantagem prática para o seu utilizador de apenas ter que recorrer a um único procedimento e respectiva leitura para a compreensão da eficácia da totalidade dos mecanismos compensatórios intervenientes, conservando tempo e custos comparativamente ao levantamento de múltiplos marcadores do choque.

6. Referências Bibliográficas

Acierno, M.J., Brown, S., Coleman, A.E., Jepson, R.E., Papich, M., Stepien, R.L., et al. (2018). ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *J Vet Intern Med*, 32(6):1803-1822.

Adeva-Andany, M., López-Ojén L., Funcasta-Calderón, R., Ameneiros-Rodríguez, E., Donapetry-García, C., Vila-Altesor, M., et al. (2014). Comprehensive Review on lactate metabolism in human health. *Mitochondrion*, 17:76-100.

American Heart Association (2005). Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 112: IV1-203.

Armitage-Chan, E. (2010). Anaphylaxis and anaesthesia, *Vet Anaesth Analg*, 37:306-310.

Ateca, L.B., Dombrowski, S.C., Silverstein, D.C. (2015). Survival analysis of critically ill dogs with hypotension with or without hyperlactatemia: 67 cases (2006–2011). *J Am Vet Med Assoc*, 246(1):100–104.

Bailey, J.E., Pablo, L.S. (1998). Practical approach to acid-base disorders. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 28(3):645-62.

Bakker, J., Nijsten M.W.N., Jansen, T.C. (2013). Clinical Use of lactate monitoring in critically ill patients. *Ann Intensive Care*, 3:12.

Barer, G.R., Shaw, J.W. (1971). Pulmonary Vasodilator and Vasoconstrictor Actions of Carbon Dioxide. *J Physiol*, 213(3): 633–645.

Baron, R., Schattschneider, J., Blinder, A., Siebrecht, D., Wasner, G. (2002). Relation between sympathetic vasoconstrictor activity and pain and hyperalgesia in complex regional pain syndromes: a case-control study. *Lancet*, 359(9318):1655-60.

Barth, E., Albuszies, G., Baumgart, K., Matejovic, M., Wachter, U, Vogt, J., et al. (2007). Glucose metabolism and catecholamines. *Crit Care Med*, 35(9 Suppl.): S508–S518.

Bateman, S.W. (2008). Making sense of blood gas results. *Vet Clin North am Small Anim Pract*, 38(3): 427-30.

Bautista, E., Simons, F.E., Simons, K.J, Becker, A.B., Duke, K., Tillet, M., et al. (2002). Epinephrine fails to hasten hemodynamic recovery in fully developed canine anaphylactic shock, *Int Arch Allergy Immunol*, 128:151-164.

Beer K.A., Syring, R.S., Drobatz, K.J. (2013). Evaluation of plasma lactate concentration and base excess at the time of hospital admission as predictors of gastric necrosis and outcome and correlation between those variables in dogs with gastric dilatation-volvulus: 78 cases (2004–2009). *J Am Vet Med Assoc*, 242(1):54–58.

Bellomo, R. (2002). Bench-to-bedside review: lactate and the kidney. *Crit Care*, 6:322-326.

Bellwood, B., Andrasik-Catton, M. (2014). Blood Analysis. In M. Andrasik-Catton & B. Belwood (Eds) *Veterinary Technician's Handbook of Laboratory Procedures* (pp.17-55). Nova Jérĩa: Wiley-Blackwell.

Berkman, M., Ufberg, J., Nathanson, L.A., Shapiro, N.I. (2009). Anion gap as a screening tool for elevated lactate in patients with increased risk of developing sepsis in the emergency department. *J Emerg Med*, 36(4):391-4.

Bhate, T.D., McDonald, B., Sekhon, M.S, Griesdale, D.E. (2015). Association between blood pressure and outcomes in patients after cardiac arrest: A systematic review. *Resuscitation*, 97: 1–6.

Billett, H.H. (1990). Hemoglobin and Hematocrit, In H.K. Walker & W.D. Hall & J.W. Hurst (Eds) *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations* (pp. 718-719). Oxford: Butterworth-Heinemann.

- Birkhahn, R.H., Gaeta, T.J., Van Deusen, S.K., Tloczkowski, J. (2003). The ability of traditional vital signs and shock index to identify ruptured ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*, 189(5):1293–6.
- Blood, D.C., Steel, J.D. (1947). The examination of the arterial pulse. *Aust Vet J*, 23(3):70-3.
- Boag, A.K, Hughes, D. (2005). Assessment and treatment of perfusion abnormalities in the emergency patient. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 35(2):319-42.
- Boag, A. (2015). Shock Assessment and Treatment (Basic). In *World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings*, Bangucoque, Tailândia, 15-18 de Maio. pp. 559-561.
- Boller, E.M., Otto, C.M. (2009). Sepsis and Septic Shock. In D.C. Silverstein & K. Hopper (Eds) *Small Animal Critical Care Medicine* (pp.472-480). St. Louis: Elsevier Saunders.
- Bonagura, J.D., Keene, B. (2006). Heart Failure in Dogs. In R.G. Sherding & S.J. Birchard (Eds). *Saunders Manual of Small Animal Practice* (pp. 1495-1507). St. Louis: Elsevier Saunders.
- Bonanno, F.G. (2011). Clinical pathology of the shock syndromes. *J Emerg Trauma Shock*, 4:233-43.
- Bone, R.C., Balk, R.A., Cerra, F.B., Dellinger R.P., Fein, A.M., Knaus, W.A., et al. (1992) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, 101(6):1644-1655.
- Bone, R.C., Sibbald, W.J., Sprung, C.L. (1992). The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Crit Care Med*, 20(6):864-74.
- Brooks, G.A. (2002). Lactate shuttles in nature. *Biochem Soc Trans*, 30(2):258-64.
- Brooks, G.A. (2010). What does glycolysis make and why is it important? *J Appl Physiol*, 108(6):1450–1.

- Buriko, Y., Van-Winkle, T.J., Drobatz, K.J, Rankin, S.C. (2008). Severe soft tissue infections in dogs: 47 cases (1996–2006). *J Vet Emerg Crit Care*, 18(6):608–618.
- Burkitt, J.M. (2008). Clinical Investigations in Canine Sepsis. In *Proceedings of the Annual Forum of the American College of Veterinary Internal Medicine Conference*. San Antonio, Texas. 4-7 de Junho.
- Burkitt, J.M., Haskins, S.C., Aldrich, J., Jandrey, K.E., Rezende, M.L., Boyle, J.E. (2005). Effects of oral administration of a commercial activated charcoal suspension on serum osmolality and lactate concentration in the dog. *J Vet Intern Med*, 19:683-686.
- Butler, A.L., Campbell, V.L., Wagner, A.E., Sedacca, C.D., Hackett, T.B. (2008). Lithium dilution cardiac output and oxygen delivery in conscious dogs with systemic inflammatory response syndrome. *J Vet Emerg Crit Care*, 18(3):246–257.
- Button, C. (1979). Metabolic and electrolyte disturbances in acute canine babesiosis. *J Am Vet Med Assoc*, 175(5):475–479.
- Camps-Palau, M.A., Marks, S.L., Cornick, J.L. (1999). Small animal oxygen therapy. *Compend Contin Edu Pract Vet*, 21(7): 1-10.
- Cannon, C.M., Braxton, C.C., Kling-Smith, M., Mahnken, J.D., Carlton, E., Moncure, M. (2009). Utility of the shock index in predicting mortality in traumatically injured patients. *J Trauma*, 67(6):1426–30.
- Cariou, A., Vinsonneau, C., Dhainaut, J.F. (2004). Adjunctive therapies in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med*, 32:S562-S570.
- Cariou, A., Vinsonneau, C., Dhainaut, J.F. (2004). Adjunctive therapies in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med*, 32:S562-70.
- Carter, R.^{3rd}; Hinojosa-Laborde, C., Convertino V.A. (2016). Variability in integration of mechanisms associated with high tolerance to progressive reductions in central blood volume: the compensatory reserve. *Physiol Rep*, 4(4). pii: e12705.

Chan, D.L. (2013). Triage 2.0: Re-Evaluation of Early Patient Assessment. *J Vet Emerg Crit Care*, 23(5): 487–488.

Charlton, M., Sims, M., Coats, T., Thompson, J.P. (2017). The microcirculation and its measurement in sepsis. *J Intensive Care Soc*, 18(3): 221–227.

Chervier, C., Chabanne, L., Godde, M., Rodriguez-Piñeiro, M.I., Deputte, B.L., Cadoré, J.L. (2012). Causes, diagnostic signs, and the utility of investigations of fever in dogs: 50 cases. *Can Vet J* 53(5):525.

Clare, M., Hopper, K. (2005). Mechanical Ventilation: indications, goals, and prognosis. *Compend Contin Educ Pract Vet*, 27(3): 194-208.

Cohen RD, Woods HF. (1977). Clinical and biochemical aspects of lactic acidosis. *J Clin Pathol*, 30(1): 92.

Cohen, R.D., Simpson, R. (1975). Lactate metabolism. *Anesthesiology*, 43(6):661–73.

Cohn, S.M., Nathens, A.B., Moore, F.A., Rhee, P., Puyana, J.C., Moore, E.E. et al. (2007). Tissue oxygen saturation predicts the development of organ dysfunction during traumatic shock resuscitation. *J.Trauma*, 62(1):44-54;

Constable, P.D. (2000). Clinical Assessment of acid-base status: comparison of the Henderson-Hasselbach and strong ion approaches. *Vet Clin Pathol*, 29(4): 115-28.

Conti-Patara, A., de Araújo-Caldeira, J., de Mattos-Junior, E., de Carvalho Hda.S., Reinoldes, A., Pedron, B.G., et al. (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. *J Vet Emerg Crit Care* (4):409–418.

Convertino, V.A., Wirt, M.D., Glenn, J.F., Lein, B.C. (2016). The compensatory reserve for early and accurate prediction of hemodynamic compromise: a review of the underlying physiology. *Shock*, 45(6):580-590.

Cooper, E. (2009). Chapter 5: Hypotension. In D.C. Silverstein & K. Hopper (Eds) *Small Animal Critical Care Medicine* (pp.46-50). St. Louis: Elsevier Saunders.

Cordts, P.R., LaMorte, W.W., Fisher, J.B., DelGuercio, C., Niehoff, J., Pivacek, L.E., et al. (1992). Poor predictive value of hematocrit and hemodynamic parameters for erythrocyte deficits after extensive elective vascular operations. *Surg Gynecol Obstet*, 175:243-8.

Cornelius, L.M., Rawlings, C.A. (1981). Arterial blood gas and acid-base values in dogs with various diseases and signs of disease. *JAVMA*, 178(9);992-5.

Cortellini, S., Seth, M., Kellett-Gregory, L.M. (2015). Plasma lactate concentrations in septic peritonitis: a retrospective study of 83 dogs (2007– 2012). *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 25(3):388-95.

Cosgriff, N., Moore, E.E., Sauaia, A., Kenny-Moynihan, M., Burch, J.M., Galloway, B. (1997). Predicting life-threatening coagulopathy in the massively transfused trauma patient: hypothermia and acidosis revisited. *J Trauma*, 42(5):857-62.

Costello, M.F., Drobatz, K.J., Aronson, L.R., King, L.G. (2004). Underlying cause, pathophysiologic abnormalities, and response to treatment in cats with septic peritonitis: 51 cases (1990–2001). *J Am Vet Med Assoc*, 225(6):897–902.

de Laforcade AM. (2009). Systemic inflammatory response syndrome In: D.C. Silverstein & K. Hopper (Eds) *Small Animal Emergency & Critical Care Medicine* (pp.46-49). St. Louis: Elsevier Saunders.

de Laforcade, A.M., Freeman, L.M., Rozanski, E.A., Rush, J.E. (2005). Biochemical analysis of pericardial fluid and whole blood in dogs with pericardial effusion. *J Vet Intern Med*, 19:833-836.

de Laforcade, A.M., Silverstein, D.C. (2009). Shock. In D.C. Silverstein & K. Hopper (Eds), *Small Animal Critical Care* (pp. 27-30). St. Louis: Elsevier Saunders.

- de Morais, H.A. (2008). Metabolic Acidosis: a quick reference. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 38(3): 439-42.
- de Papp, E., Drobatz, K.J., Hughes, D. (1999). Plasma lactate concentration as a predictor of gastric necrosis and survival among dogs with gastric dilatation-volvulus: 102 cases (1995-1998). *J Am Vet Med Assoc*, 215:49-52.
- De Pedro, P., Wilkins, P.A., McMichael, M.A., Dirikolu, L., Lascola, K.M., Clark-Price, S.C., et al. (2012). Exogenous L-lactate clearance in adult horses. *J Vet Emerg Crit Care*, 22(5): 564–572.
- Dettmer, M., Holthaus, C.V., Fuller, B.M. (2015). The impact of serial lactate monitoring on emergency department resuscitation interventions and clinical outcomes in severe sepsis and septic shock: an observational cohort study. *Shock*, 43(1): 55–61.
- Dolin, H.H., Papadimos, T.J., Stepkowski, S., Chen, X., Pan, Z.K. (2018). A novel combination of biomarkers to herald the onset of sepsis prior to the manifestation of symptoms. *Shock*, 49(4): 364–370.
- Donnelly, E., Lewis D. (2016). Triage of the veterinary patient, acessado em 28 Maio de 2018 em https://inpractice.bmj.com/content/inpract/38/Suppl_4/6.full.pdf.
- Dunham, C.M., Siegel, J.H., Weireter, L., Fabian, M., Goodarzi, S., Guadalupi, P., et al. (1991). Oxygen debt and metabolic acidemia as quantitative predictors of mortality and the severity of the ischemic insult in hemorrhagic shock. *Crit Care Med*, 19(2):231–243.
- Feher, J.J. (2012). Acid-Base Physiology I: “The Bicarbonate Buffer System and Respiratory Compensation”. In J.J. Feher (Ed) *Quantitative Human Physiology: An Introduction* (pp. 595-601). Londres: Elsevier.
- Finkelman, F.D. (2007). Anaphylaxis: lessons from mouse models. *J Allergy Clin Immunol*, 120(3):506-15.
- Foy, D.S., de Morais, H.A. (2017). “A Quick Reference on Metabolic Alkalosis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 47(2):197-200.

Frank, S.M., Fleisher, L.A., Breslow, M.J., Higgins, M.S., Olson, K.F., Kelly, S. et al. (1997). Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events: a randomized clinical trial. *JAMA*, 277(14):1127-34.

Frank, S.M., Higgins, M.S., Fleisher, L.A., Sitzmann, J.V., Raff, H., Breslow, M.J. (1997). Adrenergic, respiratory, and cardiovascular effects of core cooling in humans. *Am J Physiol*, 272(2 Pt 2):R557-62.

Funk, D., Sebat, F., Kumar, A. (2009). A systems approach to the early recognition and rapid administration of best practice therapy in sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care*, 15(4):301-7.

Galli, S.J., Tsai, M. (2012). IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med*, 4;18(5):693-704.

García-Fernández, N., Montes, R., Purroy, A., Rocha, E. (2000). Hemostatic Disturbances in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and associated acute renal failure (ARF). *Thromb Res*. 100(1):19-25.

Gebhardt, C., Hirschberger, J., Rau, S., Arndt, G., Krainer, K., Schweigert, F.J., et al. (2009). Use of C-reactive protein to predict outcome in dogs with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 19(5):450-8.

Gillespie, Í., Rosenstein, P.G., Hughes, D. (2017). Update: Clinical use of Plasma Lactate. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 47(2):325-342.

Goggs, R., Milloway, M., Troia, R., Giunti, M. (2018). Plasma procalcitonin concentrations are increased in dogs with sepsis. *Vet Rec Open*, 5(1): e000255. doi: 10.1136/vetreco-2017-000255.

Gouni, V., Tissier, R., Misbach, C., Balouka, D., Bueno, H., Pouchelon, J.L., et al. (2015). Influence of the observer's level of experience on systolic and diastolic arterial blood pressure measurements using Doppler ultrasonography in healthy conscious cats. *J Feline Med Surg*, 17:94-100.

Green, J.L., Cimino-Brown, D., Agnello, K.A. (2012). Preoperative thoracic radiographic findings in dogs presenting for gastric dilatation volvulus (2000–2010): 101 cases. *J Vet Emerg Crit Care*, 22(5):595–600.

Green, T.I., Tonozzi, C.C., Kirby, R., Rudloff, E. (2011) Evaluation of initial plasma lactate values as a predictor of gastric necrosis and initial and subsequent plasma lactate values as a predictor of survival in dogs with gastric dilatation-volvulus: 84 dogs (2003–2007). *J Vet Emerg Crit Care*, 21(1):36–44.

Greiner, M., Wolf, G., Hartmann, K. (2008). A retrospective study of the clinical presentation of 140 dogs and 39 cats with bacteraemia. *J Small Anim Pract*, 49(8):378-383.

Gubler, K.D., Gentilello, L.M., Hassantash, S.A., Maier, R.V. (1994). The impact of hypothermia on dilutional coagulopathy. *J Trauma*, 36(6):847-51.

Gutierrez, G., Reines, H.D., Wulf-Gutierrez, M.E. (2004). Clinical Review: Hemorrhagic Shock. *Crit Care*, 8(5): 373–381.

Guyton A.C., Hall, J.E. (2000). “Overview of the Circulation; Medical Physics of Pressure, Flow, and Resistance. In A.C. Guyton & J.E. Hall (Eds) *The textbook of medical physiology* (pp. 161-170). Filadélfia, EUA: Elsevier Saunders.

Hackett, T.B. (2009). Chapter 2: Physical Examination and Daily Assessment of the Critically Ill Patient. In D.C. Silverstein & K. Hopper (Eds) *Small Animal Critical Care Medicine* (pp. 6-10). St. Louis: Elsevier Saunders.

Hall, K.E., Holowaychuk, M.K., Sharp, C.R., Reineke, E. (2014). Multicenter prospective evaluation of dogs with trauma. *J Am Vet Med Assoc*, 244(3):300–8.

Hamm, L.L., Nakhoul, N., Hering-Smith, K.S. (2015). Acid-Base Homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 7; 10(12):2232–42.

Hammond, T.N., Holm, J.L., Sharp, C.R. (2014). A pilot comparison of limited versus large fluid volume resuscitation in canine spontaneous hemoperitoneum. *J Am Anim Hosp Assoc*, 50(3):159–166.

- Haskin, S. (2004). Interpretation of blood gas measurements ", In: K.G. Lesley (Ed) *Textbook of Respiratory Disease in Dogs and Cats* (pp. 181-193). St. Louis: W.B. Saunders.
- Haskins, S.C., Pascoe, P.J., Ilkiw, J.E., Fudge, M. (2005). The effect of moderate hypovolemia on cardiopulmonary function in dogs. *J Vet Emerg Crit Care*, 15(2):100–9.
- Hayes, G., Mathews, K., Doig, G., Kruth, S., Boston, S., Nykamp, S., et al. (2011). The feline acute patient physiologic and laboratory evaluation (feline APPLE) score: a severity of illness stratification system for hospitalized cats. *J Vet Intern Med*, 25(1):26–38.
- Hayes, G., Mathews, K., Doig, G., Kruth, S., Boston, S., Nykamp, S., et al. (2010). The acute patient physiologic and laboratory evaluation (APPLE) score: a severity of illness stratification system for hospitalized dogs. *J Vet Intern Med*, 24(5):1034–1047.
- Hayes, G.M., Mathews, K., Boston, S., Dewey, C. (2011). Low central venous oxygen saturation is associated with increased mortality in critically ill dogs. *J Small Anim Pract*, 52(8):433–440.
- Haymore, J. (2004). A Neuron in a haystack: advanced neurologic assessment. *AACN Clin Issues*, 15:568
- Heard, S.O. (2003). Gastric tonometry: the hemodynamic monitor of choice (Pro). *Chest*, 123(5 Suppl):469S-74S.
- Hiemstra, B., Eck, R.J., Keus, F., van der Horst, I.C. (2017). Clinical examination for diagnosing circulatory shock. *Curr Opin Crit Care*, 23(4): 293–301.
- Hochman, J.S., Ingbar, D.H. (2015). Cardiogenic Shock and Pulmonary Edema. In D.L. Kasper & A.S. Fauci & S.L. Hauser (Eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine* (pp.1759-1763). EUA: McGraw-Hill Education.
- Hofer, C.K., Worn, M., Tavakoli, R., Sander, L., Maloigne, M., Klaghofer, R., et al. (2005). Influence of body core temperature on blood loss and transfusion requirements during off-pump coronary artery bypass grafting: a comparison of 3 warming systems. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 129(4):838-43.

Holahan, M.L., Brown, A.J., Drobatz, K.J. (2010). The association of blood lactate concentration with outcome in dogs with idiopathic immunemediated hemolytic anemia: 173 cases (2003–2006). *J Vet Emerg Crit Care*, 20(4):413–420.

Holloway, S.A., Sundstrom, D., Senior, D.F. (1996). Effect of acute induced metabolic alkalosis on the acid/base responses to sprint exercise of six racing greyhounds. *Res Vet Sci*, 61(3):245–251.

Holowaychuk, M.K., Hanel, R.M., Wood, R.D., Rogers, L., O’Keefe, K., Monteith, G. (2014). Prospective multicenter evaluation of coagulation abnormalities in dogs following severe acute trauma. *J Vet Emerg Crit Care*, 24(1):93–104.

Hopper, K., Epstein, S., Kass, P.H., Mellema, M.S. (2013). Evaluation of acid-base disorders in dogs and cats presenting to an emergency room. Part 2: Comparison of anion gap, strong anion gap, and semiquantitative analysis. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 24(5):502-8.

Hughes, D. (1999). Lactate measurement: diagnostic, therapeutic, and prognostic implications. In J.D. Bonagura (Ed) *Kirk’s Current Veterinary Therapy XIII* (pp. 112-116). Filadélfia, EUA: W.B. Saunders.

Hughes, D. (2010). Lactate: What does it really tell us? In *International Veterinary Emergency & Critical Care Society (IVECCS) Conference Proceedings* (pp.363-368). San Antonio, Texas, EUA, 11-15 de Setembro.

Hughes, D., Rozanski, E.R., Shofer, F.S., Laster, L.L., Drobatz, K.J. (1999). Effect of sampling site, repeated sampling, pH, and PCO₂ on plasma lactate concentration in healthy dogs. *Am J Vet Res*, 60(4): 521–4.

Hume-Smith, K.M., Groth, A.D., Rishniw, M., Walter-Grimm, L.A., Plunkett, S.J., Maggs, D.J. (2011). Anaphylactic events observed within 4 h of ocular application of an antibiotic-containing ophthalmic preparation: 61 cats (1993-2010). *J Feline Med Surg*, 13:744-751.

Humm, K. (2012). How to Interpret Arterial Blood Gas. In *WSAVA/FECAVA/BSAVA World Congress Proceedings*. Birmingham, Reino Unido, 12-15 de Abril, acessado em <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?id=5328302&pid=11349&print=1>.

Hur, Y.M., Chae, J.H., Chung, K.W., Kim, J.J., Jeong, H.U., Kim, J.W., et al. (2012). Feeling of cold hands and feet is a highly heritable phenotype. *Twin Res Hum Genet*, 15(2):166-9.

Ilkiw, J.E., Rose, R.J., Martin, I.C. (1991). A comparison of simultaneously collected arterial, mixed venous, jugular venous and cephalic venous blood samples in the assessment of blood-gas and acid-base status in the dog. *J Vet Intern Med*, 5(5):294-8.

Ince, C., Mayeux, P.R., Nguyen, T., Gomez, H., Kellum, J.A., Ospina-Tascón, G.A., et al. (2016). The Endothelium in Sepsis. *Shock*, 45(3): 259–270.

Irizarry, R., Reiss, A. (2009). Arterial and Venous Blood Gases: Indications, Interpretations, and Clinical Applications. *Compend Contin Educ Vet*, 31(10):E1-7.

Israeli I, Steiner J, Segev G, Kass, P.H., Suchodolski, J.S., Sattasathuchana, P., et al. (2012). Serum pepsinogen-A, canine pancreatic lipase immunoreactivity, and C-reactive protein as prognostic markers in dogs with gastric dilatation-volvulus. *J Vet Intern Med* 26(4):920–928.

Jacobson, L.S., Lobetti, R.G. (2005). Glucose, lactate, and pyruvate concentrations in dogs with babesiosis. *Am J Vet Res*, 66(2):244–250.

Jansen, T.C., van Bommel, J., Schoonderbeek, F.J., Sleeswijk Visser, S.J., van der Klooster, J.M., Lima, A.P., et al. (2010). Early lactate guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, openlabel, randomized controlled trial. *Am J Resp Crit Care Med*, 182(6):752–61.

Jasani, S. (2011). Major body system examination. In S. Jasani (Ed) *Saunders Solutions in Veterinary Practice: Small Animal Emergency Medicine* (pp.3-4). St. Louis: Saunders Elsevier.

Johnson, R.A. (2017). A Quick Reference on Respiratory Acidosis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 47(2):185-9.

- Johnson, R.A. (2017). A Quick Reference on Respiratory Alkalosis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 47(2):181-184.
- Jones, A.E., Shapiro, N.I., Trzeciak, S., Arnold, R.C., Claremont, H.A., Kline, J.A. et al. (2010). Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA*, 303(8): 739–46.
- Judah, V. (2014). Physical Examination. In V. Judah (Ed) *Veterinary Clinical Procedures in Small Animal Practice* (pp. 39-47). Standford: Cengage Learning.
- Just, B., Delva, E., Camus, Y., Lienhart, A. (1992). Oxygen uptake during recovery following naloxone: relationship with intraoperative heat loss. *Anesthesiology*, 76(1):60-4.
- Kahyaoglu, S., Turgay, I., Gocmen, M., Sut, N., Batioglu, S. (2006). A new predictive scoring system including shock index for unruptured tubal pregnancy patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 126(1):99–103.
- Kaplan, L.J. (2018). Systemic Inflammatory Response Syndrome. Acedido em 20 Maio 2018 em <https://emedicine.medscape.com/article/168943-overview>.
- Karagiannis, M.H., Reniker, A.N., Kerl, M.E., Mann, F.A. Lactate measurement as an indicator of perfusion. *Compend Contin Educ Vet*, 28: 287-298.
- Kataja, A., Tarvasmaki, T., Lassus, J., Kober, L., Sionis, A., Spinar, J., et al. (2018). Altered mental status predicts mortality in cardiogenic shock – results from the CardShock study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 7(1):38-44.
- Kelly, C.A., Upex, A., Bateman, D.N. (2004). Comparison of consciousness level assessment in the poisoned patient using the alert/verbal/painful/unresponsive scale and the Glasgow Coma Scale. *Ann Emerg Med*, 44(2):108-13.
- Kitagawa, H., Yasuda, K., Kitoh, K., Sasaki, Y. (1994). Blood gas analysis in dogs with heartworm caval syndrome. *J Vet Med Sci*, 56(5):861–867.

- Klijn, C.J., Kappelle, L.J. (2010). Haemodynamic stroke: Clinical features, prognosis, and management. *Lancet Neurol*, 9: 1008–1017.
- Knipe, M.F. (2015). Deteriorating Mental Status. In D.C. Silverstein & K. Hopper (Eds) *Small Animal Critical Care Medicine* (pp.419-21). St. Louis: Elsevier Saunders.
- Koch, T., Geiger, S., Ragaller, M.J. (2001). Monitoring of Organ Dysfunction in Sepsis/Systemic Inflammatory Response Syndrome: Novel Strategies. *J Am Soc Nephrol*, 12 Suppl 17:S53-9.
- Kopterides P., Mayr, F.B., Yende, S. (2016). Understanding the sepsis mortality belt: time to buckle down! *Ann Transl Med*, 4(16): 319.
- Kraft, S., Kinet, J.P. (2007). New developments in FcεRI regulation, function and inhibition. *Nat Rev Immunol*, 7:365-78.
- Kraut, J.A., Madias, N.E. (2014). Lactic acidosis. *N Engl J Med*, 11;371(24):2309-19.
- Kreisberg, R.A. (1980). Lactate homeostasis and lactic acidosis. *Ann Intern Med*, 92(2 Pt 1): 227–237.
- Kurz, A., Sessler, D.I., Lenhardt, R. (1996). Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. *N Engl J Med*, 9;334(19):1209-15.
- Lagutchik, M.S., Ogilvie, G.K., Hackett, T.B., Wingfield, W.E. (1998). Increased lactate concentrations in ill and injured dogs. *J Vet Emerg Crit Care*, 8:117-127.
- Lagutchik, M.S., Ogilvie, G.K., Hackett, T.B., Wingfield, W.E. (1998). Increased lactate concentrations in ill and injured dogs. *J Vet Emerg Crit Care*, 8(2):117– 127.
- Langhorn, R., Willesen, J. L. (2016). Cardiac Troponins in Dogs and Cats. *J Vet Intern Med*, (1): 36–50.
- Lee, S., Kang, K.P., Kang, S.K. (2006). Clinical Usefulness of the Serum Anion Gap. *Electrolyte Blood Press*, 4(1): 44-6.

Leisewitz, A.L., Jacobson, L.S., de Morais, H.S., Reyers, F. (2001). The mixed acidbase disturbances of severe canine babesiosis. *J Vet Intern Med*, 15(5):445–452.

Leverve, X.M. (1999). Energy metabolism in critically ill patients: lactate is a major oxidizable substrate. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2(2):165–169.

Levy B. (2006). Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit*, 12(4):315–21.

Levy, B., Bollaert, B.E., Charpentier, C., Nace, L., Audibert, G., Bauer, P., et al. (1997). Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective, randomized study. *Intensive Care Med*, 23(3):282-7.

Levy, B., Mansart, A., Bollaert, P.E., Franck, P., Mallie, J.P. (2003). Effects of epinephrine and norepinephrine on hemodynamics, oxidative metabolism, and organ energetics in endotoxemic rats. *Intensive Care Med*, 29(2):292–300.

Levy, M.M., Fink, M.P., Marshall, J.C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., et al. (2003). 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Crit Care Med*, 31(4):1250.

Mackowiac, P.A. (2000). Approach to the febrile patient. In H.D. Humes (Ed) *Kelley's textbook of internal medicine* (pp. 1725-1729). Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins.

Malek, S., Sinclair, E., Hosgood, G., Moens, N.M., Baily, T., Boston, S.E. (2013). Clinical findings and prognostic factors for dogs undergoing cholecystectomy for gall bladder mucocele. *Vet Surg*, 42(4):418–426.

Mandigers, P., German, A.J. (2010) Dietary hypersensitivity in cats and dogs, *Tijdschr Diergeneesk* 135:706-710.

Manev, I., Marincheva, V. (2018). Canine Immune-Mediated Hemolytic Anemia – Brief Review. In B. Aminkov (Ed) *Tradition And Modernity In Veterinary Medicine* (pp.59-64). Bulgaria: Faculty of Veterinary Medicine, University of Forestry.

Marik, P.E., Abdalsamih, M.T. (2017). SIRS, qSOFA and new sepsis definition. *J ThoracDis*, 9(4): 943–945.

Marino, P.L. (2006). Arterial Blood Pressure Monitoring. In P. Marino (Ed) *The ICU Book* (pp. 123-134). Filadélfia, EUA: Lippincott, Williams & Wilkins.

Matijatko, V., Kis, I., Torti, M., Brkljacic, M., Baric, R., Zvorc, Z., et al. (2010). Systemic Inflammatory Response Syndrome and Multiple Organ Dysfunction Syndrome in canine babesiosis. *Vet. Arhiv*, 80 (5): 611-626.

Matthews, K. (2017) Acid-base assessment. In: K. Mathews (Ed) *Veterinary Emergency and Critical Care Manual*. (pp.406-410). Guelph, Canadá: LifeLearn.

Matwichuk, C.L., Taylor, S., Shmon, C.L., Kass, P.H., Shelton, G.D. (1999). Changes in rectal temperature and hematologic, biochemical, blood gas, and acid-base values in healthy labrador retrievers before and after strenuous exercise. *Am J Vet Res*, 60(1):88–92.

Mazzaferro E.M., Ford R.B. (2012). Emergency Care: Emergency diagnostic and therapeutic procedures. In E.M. Mazzaferro & R.B. Ford (Eds) *Kirk and Bistner's Handbook of Veterinary Procedures and Emergency Treatment* (pp. 7-55). St. Louis: Elsevier Saunders.

Mazzaferro, E. (2013) Fluid compartments and total body water. (2013). In E. Mazzaferro (Ed) *Small Animal Fluid Therapy, Acid-Base & Electrolyte Disorder* (pp.8-19). Londres: Manson Publishing.

Mazzaferro, E. (2013). Shock: recognition, pathophysiology, monitoring, and treatment. In E. Mazzaferro (Ed) *Small Animal Fluid Therapy, Acid-Base & Electrolyte Disorder* (pp.131-150). Londres: Manson Publishing.

Mebazaa, A., Gayat, E., Lassus, J., Meas, T., Mueller, C., Maggioni, A., et al. (2013). Association between elevated blood glucose and outcome in acute heart failure: Results from an international observational cohort. *J Am Coll Cardiol*, 61: 820–829.

Melling, A.C., Ali, B., Scott, E.M., Leaper, D.J. (2001). Effects of preoperative warming on the incidence of wound infection after clean surgery: a randomised controlled trial. *Lancet*, 15;358(9285):876-80.

Miller, J.B. (2009). Hyperthermia and Fever. In D.C. Silverstein & K. Hopper (Eds) *Small Animal Critical Care Medicine* (pp.55-59). St. Louis: Elsevier Saunders.

Miyaji, K., Suzuki, A., Shimakura, H., Takase, Y., Kiuchi, A., Fujiura M., et al. (2012). Large-scale survey of adverse reactions to canine non-rabies combined vaccines in Japan. *Vet Immunol Immunopathol*, 145:447-452.

Moomey, C.B., Melton, S.M., Croce, M.A., Fabian, T.C., Proctor, K.G. (1999). Prognostic value of blood lactate, base deficit, and oxygen-derived variables in an LD50 model of penetrating trauma. *Crit Care Med*, 27(1):154–61.

Moore, G.E., DeSantis-Kerr, A.C., Guptill, L.F., Glickman, N.W., Lewis, H.B., Glickman, L.T. (2007). Adverse events after vaccine administration in cats: 2,560 cases (2002-2005). *J Am Vet Med Assoc*, 231:94-100.

Moulton, S.L., Mulligan, J., Grudic, G.Z., Convertino, V.A. (2013) Running on empty? The compensatory reserve index. *J Trauma Acute Care Surg*, 75(6):1053-9.

Nakamura, R.K. (2009). Myocardial dysfunction in sepsis. *PROC IVECCS*:461-462.

Nakasone, Y., Ikeda, O., Yamashita, Y., Kudoh, K., Shigematsu, Y., Harada, K. (2007). Shock index correlates with extravasation on angiographs of gastrointestinal hemorrhage: a logistics regression analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 30(5):861–5.

Nel, M., Lobetti, R.G., Keller, N., Thompson, P.N. (2004). Prognostic value of blood lactate, blood glucose, and hematocrit in canine babesiosis. *J Vet Intern Med*, 18(4):471–476.

Nelson, D.P., Beyer, C., Samsel, R.W., Wood, L.D., Schumacker, P.T. (1987). Pathological supply dependence Of O₂ uptake during bacteremia in dogs. *J Appl Physiol*, 63(4):1487–92.

Nguyen, H.B., Jaehne, A.K., Jayaprakash, N., Semler, M.W., Hegab, S., Yataco, A.C., et al. (2016). Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: insights and comparisons to ProCESS, ProMISe, and ARISE. *Crit Care*, 1;20(1):160.

Nguyen, H.B., Kuan, W.S., Batech, M., Shrikhande, P., Mahadevan, M., Li, C.H., et al. (2011). Outcome effectiveness of the severe sepsis resuscitation bundle with addition of lactate clearance as a bundle item: a multi-national evaluation. *Crit Care*, 15:R229.

Nik, A., Andalibi, S.S., Ehsaei, M.R., Zarifian, A., Karimiani, E.G., Bahadoorkhan, G. (2018). The Efficacy of Glasgow Come Scale (CGS) Score and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II for Predicting Hospital Mortality of ICU Patients with Acute Traumatic Brain Injury. *Bull Emerg Trauma*, 6(2):141-145.

Orringer, C.E., Eustace, J.C., Wunsch, C.D., Gardner, L.B. (1977). Natural history of lactic acidosis after grand-mal seizures. *N Engl J Med*, 297(15):796-9.

Orringer, C.E., Eustace, J.C., Wunsch, C.D., Gardner, L.B. (1977). Natural history of lactic acidosis after grand-mal seizures: a model for the study of an aniongap acidosis not associated with hyperkalemia. *NEngl JMed*, 297(15):796–799.

Osterbur, K., Mann, F.A., Kuroki, K., DeClue, A. (2014). Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Humans and Animals. *J Vet Intern Med*, 28(4):1141-51.

Pang, D.S, Boysen, S. (2007). Lactate in Veterinary Critical Care: Patophysiology and Management. *J Am Anim Hosp Assoc*, 43(5):270-9.

Parks, J.K., Elliott, A.C., Gentilello L.M., Shafi, S. (2007). Systemic hypotension is a later marker of shock after trauma: a validation study of Advanced Trauma Life Support principles in a large national sample. *AM J Surg*, 192(6):727–731.

Parratt, C.A., Firth, A.M., Boag, A.K., Allison, G.F., Boysen, S.R. (2018). Retrospective characterization of coma and stupor in dogs and cats presenting to a multicenter out-of-hours service (2012-2015): 386 animals. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 28(6):559-565.

Parsons, K.J., Owen, L.J., Lee, K., Tivers, M.S., Gregory, S.P. (2009). A retrospective study of surgically treated cases of septic peritonitis in the cat (2000–2007). *J Small Anim Pract*, 50(10):518–524.

Patchtinger, G.E. (2013). The Many Types of Shock. In *The Clinician's Brief Emergency & Critical Care*, acessado em 8 de Abril de 2018 em <https://www.cliniciansbrief.com/article/many-types-shock>.

Pellicori, P., Kaur, K., Clark, A.L. (2015). Fluid Management in Patients with Chronic Heart Failure. *Card Fail Rev*, 1(2): 90–95.

Pereira, F.H., Batalhão, M.E., Cárnio, E.C. (2014). Correlation between body temperature, blood pressure and plasmatic nitric oxide in septic patients. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*, 22(1):123-8.

Peterson, K.L., Hardy, B.T., Hall, K. (2013). Assessment of shock index in healthy dogs and dogs in hemorrhagic shock. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 23(5):545-50.

Phypers, B., Pierce, J.M. (2006). Lactate physiology in health and disease. In *BJA Education Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* (pp.128-132). Oxford: University Press.

Pickard, A., Karlen, W., Ansermino, J.M. (2011). Capillary refill time: is it still a useful clinical sign? *Anesth Analg*, 113(1):120-3.

Pierrakos, C., Vincent, J.L. (2010). Sepsis biomarkers: a review. *Critical Care*, 14(1): R15.

Pieschl, R.L., Toll, P.W., Leith, D.E., Peterson, L.J., Fedde, M.R. (1992). Acid-base changes in the running greyhound: contributing variables. *J Appl Physiol*, 73(6):2297–2304.

Platt, S.R., Radaelli, S.T., McDonell, J.J. (2001). The Prognostic Value of the Modified Glasgow Come Scale in Head Trauma in Dogs. *J Vet Intern Med*, 15:581–584.

Polonen P, Ruokonen E, Hippelainen, M., Poyhonen, M., Takala, J. (2000). A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth Analg*, 90(5): 1052–9.

Porter, A.E., Rozanski, E.A., Sharp, C.R., Dixon, K.L., Price, L.L., Shaw, S.P. (2013). Evaluation of the shock index in dogs presenting as emergencies. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 23(5): 538–544.

Rady, M.Y. (1992). The role of central venous oximetry, lactic acid concentration and shock index in the evaluation of clinical shock: a review. *Resuscitation*, 24(1):55–60.

Rady, M.Y., Nightingale, P., Little, R.A., Edwards, J.D. (1992). Shock index: a re-evaluation in acute circulatory failure. *Resuscitation*, 23(3):227–34.

Rady, M.Y., Rivers, E.P., Nowak, R.M. (1996). Resuscitation of the critically ill in the ED: responses of blood pressure, heart rate, shock index, central venous oxygen saturation, and lactate. *Am J Emerg Med*, 14(2):218–25.

Redavid, L.A., Sharp, C.R., Mitchell, M.A., Beckel, N.F. (2016). Hyperlactatemia and serial lactate measurements in sick cats. *J Vet Emerg Crit Care*, 26(4):495–501.

Rego, M.F., Conti-Patara A., de Carvalho, H.S., Cortopassi S.G. (2018). Colloid osmotic pressure during and after surgical interventions in adult and geriatric dogs. *Pesq. Vet. Bras.*, 38(1): 133-136.

Regueira, T., Djafarzadeh, S., Brandt, S., Gorrasi, J., Borotto, E., Porta, F., et al. (2012). Oxygen transport and mitochondrial function in porcine septic shock, cardiogenic shock, and hypoxaemia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 56(7):846–59.

Reineke E.L., Rees, C., Drobatz, K.J. (2015). Association of blood lactate concentration with physical perfusion variables, blood pressure, and outcome for cats treated at an emergency service. *J Am Vet Med Assoc*, 247(1):79-84.

Rhodes, A., Cecconi, M. (2012) Cardiac Contractility. In J.L.Vincent & J.B. Hall (Eds) *Encyclopedia of Intensive Care Medicine*. Berlin: Springer.

- Rice, C.L., Doroghazi, P.M., Kohler, J.P., Zarins, C.K., Moss, G.S. (1979). The effect of sepsis and reduced colloid osmotic pressure on pulmonar edema. *J Surg Res*, 27(5):347-51.
- Rivers, E.P., Kruse, J.A., Jacobsen, G., Shah, K., Loomba, M., Otero, R., et al. (2007). The influence of early hemodynamic optimization on biomarker patterns of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, 35(9):2016-24.
- Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S., Ressler, J., Muzzin, A., Knoblich, B., et al. (2001). Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 345(19):1368–77.
- Rixen, D., Raum, M., Holzgraefe, B., Sauerland, S., Nagelschmidt, M, Neugebauer, E.A., et al. (2001). A pig hemorrhagic shock model: oxygen debt and metabolic acidemia as indicators of severity. *Shock*, 16(3):239–44.
- Robertson, S.A. (1989). Simple acid-base disorders. *Vet Clin North Am Small Animal Pract*, 19(2): 289-306.
- Ronco, J.J., Fenwick, J.C., Tweeddale, M.G., Wiggs, B.R., Phang, P.T., Copper, D.J., et al. (1993). Identification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and nonseptic humans. *JAMA*, 270(14):1724–30.
- Ronco, J.J., Fenwick, J.C., Wiggs, B.R., Phang, P.T., Russel, J.A., Tweeddale, M.G. (1993). Oxygen consumption is independent of increases in oxygen delivery by dobutamine in septic patients who have normal or increased plasma lactate. *Am Rev Respir Dis*, 147(1):25–31.
- Rosenstein, P., Tennent-Brown. B., Hughes, D. (2018). Clinical use of plasma lactate concentration Part 1: physiology, pathophysiology and measurement. *J Vet Emerg Crit Care*, 28(2):85–105.
- Rosenstein, P.G., Tennent-Brown, B.S., Hughes, D. (2018). Part 2: Prognostic and diagnostic utility and the clinical management of hyperlactatemia. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 28(2):106-121.
- Roumen, R.M., Redl, H., Schlag, G., Sandtner, W., Koller W., Goris, R.J. (1993). Scoring systems and blood lactate concentrations in relation to the development of adult respiratory distress syndrome and multiple organ failure in severely traumatized patients. *J Trauma*, 35(3):349-55.

Rozanski, E., Rondeau, M. (2002). Choosing fluids in traumatic hypovolemic shock: The role of crystalloids, colloids, and hypertonic saline. *J Am Anim Hosp Assoc*, 38(6):499-501.

Hughes, D. (2010). Lactate: What does it really tell us? In *International Veterinary Emergency & Critical Care Society (IVECCS) Conference Proceedings* (pp.363-368). San Antonio, Texas, EUA, 11-15 de Setembro.

Rudloff, E. (2002). Ressuscitation from Hypovolemic Shock. In *World Small Animal Veterinary Association Conference Proceedings*, Toronto, Canadá, 16-19 de Julho.

Rudloff, E. (2015). Assessment of hydration. In D.C. Silverstein & K. Hopper (Eds) *Small Animal Critical Care Medicine* (pp.307-311). St. Louis: Elsevier Saunders.

Ryan, K.L., Rickards, C.A., Hinosoja-Laborde, C., Cooke, W.H., Convertino, V.A. (2012). Sympathetic Responses to Central Hypovolemia: New Insights from Microneurographic Recordings. *Front Physiol*, 3: 110.

Saia, R.S., Oliveira-Pelegrin, G.R., da Silva, M.E., Aguila, F.A., Antunes-Rodrigues, J., Rocha, M.J., et al. (2011). Neonatal endotoxin exposure changes neuroendocrine, cardiovascular function and mortality during polymicrobial sepsis in adult rats. *Regul Pept*, 169:21-30.

Sako, T., Urabe, S., Kusaba, A., Kimura, N., Yoshimura, I., Takazi, H., et al. (2007). Comparison of plasma metabolite concentrations and lactate dehydrogenase activity in dogs, cats, horses, cattle and sheep. *Vet Res Commun*, 31(4):413-7.

Scammell, T.E., Elmquist, J.K., Saper, C.B. (1996). Inhibition of nitric oxide synthase produces hypothermia and depresses lipopolysaccharide fever. *Am J Physiol*. 271:R333-8.

Schlesinger, D.P. (1995). Methemoglobinemia and anemia in a dog with acetaminophen toxicity. *Can Vet J*, 36(8): 515-517.

- Schmied, H., Kurz, A., Sessler, D.I., Kozek, S., Reiter, A. (1996). Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet*, 3;347(8997):289-92.
- Schober, K.E., Cornand, C., Kirbach, B., Aupperle, H., Oechting, G. (2002). Serum cardiac troponin I and cardiac troponin T concentrations in dogs with gastric dilatation-volvulus. *J Am Vet Med Assoc*, 221(3):381–388.
- Schramm, P., Klein, K.U., Falkenberg, L., Berres, M., Closhen, D., et al. (2012). Impaired cerebrovascular autoregulation in patients with severe sepsis and sepsis-associated delirium. *Crit Care*, 16: R181.
- Sebat, F., Johnson, D., Musthafa, A.A., Watnik, M., Moore, S., Henry, K., et al. (2005). A multidisciplinary community hospital program for early and rapid resuscitation of shock in nontrauma patients. *Chest*, 127(5):1729-43.
- Seksel, K. (2007). How Pain Affects Animals. In *Australian Animal Welfare Strategy Science Summit on Pain and Pain Management Proceedings*, Melbourne, Austrália, 18 de Maio.
- Sessler, D.I. (2008). Temperature monitoring and perioperative thermoregulation. *Anesthesiology*, 109(2):318-38.
- Sessler, D.I., Rubinstein E.H., Moayeri, A. (1991). Physiologic responses to mild perianesthetic hypothermia in humans. *Anesthesiology*, 75(4):594-610.
- Shea, E.K., Dombrowski, S.C., Silverstein, D.C. (2017). Survival analysis of hypotensive cats admitted to an intensive care unit with or without hyperlactatemia: 39 cases (2005–2011). *J Am Vet Med Assoc*, 250(8):887–893.
- Shmuel, D.L., Cortes, Y. (2013). Anaphylaxis in dogs and cats. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 23(4):377-94.
- Shoemaker, W.C. (1987). Circulatory mechanisms of shock and their mediators. *Crit Care Med*, 15(8):787–794.

Shumacher, D. (2015). Monitoring of the Critically Ill or Injured Patient. In A.M. Battaglia & A.M. Steele (Eds) *Small Animal Emergency and Critical Care for Veterinary Technicians* (pp. 9-42). Filadélfia, EUA: W.B. Saunders.

Siegel, J.H., Fabian, M., Smith, J.A., Kingston, E.P., Steele, K.A., Wells, M.R., et al. (2003). Oxygen debt criteria quantify the effectiveness of early partial resuscitation after hypovolemic hemorrhagic shock. *J Trauma*, 54(5):862–80.

Simons, F.E., Arduoso, L.R., Bilò, M.B., Cardona, V., Ebisawa, M., El-Gamal, Y.M., et al. (2014). International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J.*, 7(1):9.

Simpson, S.A., Syring, R., Otto, C.M. (2009). Severe blunt trauma in dogs: 235 cases (1997–2003). *J Vet Emerg Crit Care*, 19(6):588–602.

Stanzani, G., Otto, C.M. (2018). Chapter 6: Shock. In S.A. Johnston & K.M. Tobias (Eds) *Veterinary Surgery: Small Animal* (pp.73-94). St. Louis: Elsevier Saunders.

Stevenson, C.K., Kidney, B.A., Duke, T., Snead, E.C., Mainar-Jaime, R.C., Jackson, M.L. (2007). Serial blood lactate concentrations in systemically ill dogs. *Vet Clin Pathol*, 36(3):234– 239.

Suresh, M.R., Chung, K.K., Schiller, A.M., Holley, A.B., Howard, J.T., Convertino, V.A. (2018). Unmasking the Hypovolemic Shock Continuum: The Compensatory Reserve. *J Intensive Care Med*, 1:885066618790537.

Tachon, G., Harrois, A., Tanaka, S., Kato, H., Huet, O., Pottecher, J., et al. (2014). Microcirculatory alterations in traumatic hemorrhagic shock. *Crit Care Med*, 42(6):1433-1441.

Tatevossian, R.G., Wo, C.C., Velmahos, G.C., Demetriades, D., Shoemaker, D.C. (2000). Transcutaneous oxygen and CO₂ as early warning of tissue hypoxia and hemodynamic shock in critically ill emergency patients. *Crit Care Med*, 28(7):2248-2253.

- Tear, M. (2014). Preoperative Patient Considerations. In M. Tear (Ed) *Small Animal Surgical Nursing* (pp.41-81). Amesterdão: Elsevier.
- Throop, J.L., Kerl, M.E., Cohn, L.A. (2004). Albumin in Health and Disease: Causes and Treatment of Hypoalbuminemia. Acedido em 11 Junho 2018 em <https://pdfs.semanticscholar.org/993f/1361d9992d3102233c70730236b2258360c4.pdf>
- Tian, H.H., Han, S.S., Lv, C.J., Wang, T., Li, Z., Hao, D., et al. (2012). The effect of early goal lactate clearance rate on the outcome of septic shock patients with severe pneumonia. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 24(1): 42–5.
- Tisherman, S.A., Barie, P., Bokhari, F., Bonadies, J., Daley, B., Diebel, L. (2004). Clinical practice guideline: endpoints of resuscitation. *J Trauma*, 57(4):898-912.
- Traynor, R., MacDermid, J.C. (2008). Immersion in Cold-Water Evaluation (ICE) and self-reported cold intolerance are reliable but unrelated measures. *Hand (N Y)*, 3(3):212-9.
- Trigg, N.L, McAlees, TJ. (2015). Blood lactate concentration as a prognostic indicator in cats admitted to intensive care. *Aust Vet Pract*, 45(1):17–19.
- Tvdeten, H. (2005). Basic Approach to Anemia Diagnosis. In *World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings*, Cidade do México, México, 11-14 de Maio.
- Vail, D.M., Ogilvie, G.K., Fettman, M.J., Wheeler, S.L. (1990). Exacerbation of hyperlactatemia by infusion of lactated Ringer's solution in dogs with lymphoma. *J Vet Intern Med*, 4:228-232.
- Valeri, C.R., Altschule, M.D. (1981). Hypovolemic anemia of trauma: the missing blood syndrome. In C.R. Valeri (Ed) *Hypovolemic anemia of trauma: the missing blood syndrome* (pp.17-35). Florida: CRC Press.
- Valtolina, C. (2014). Triage of the Trauma Patient. In *World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings* (pp. 131-134), Cidade do Cabo, África do Sul, 16-19 de Setembro.

Vandromme, M.J., Griffin, R.L., Kerby, J.D., McGwin, G.Jr., Rue LW 3rd, Weinberg, J.A. (2011). Identifying risk for massive transfusion in the relatively normotensive patient: utility of the prehospital shock index. *J Trauma*, 70(2):384–90.

Vincent, J.L., De Backer, D. (2004). Oxygen transport-the oxygen delivery controversy. *Intensive Care Med*, 30(11):1990-6.

Vincent, J.L., De Backer, D. (2014). My paper 20 years later: effects of dobutamine on the VO₂/DO₂ relationship. *Intensive Care Med*, 40(11):1643–8.

Walker, T., Tidwell, A.S., Rozanski, E.A., DeLaforcade, A., Hoffman, A.M. (2005). Imaging diagnosis: acute lung injury following massive bee envenomation in a dog. *Vet Radiol Ultrasound*, 46:300-303.

Wall, R.E. (2001). Respiratory acid-base disorders. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 31(6): 1355-67.

Watts, D.D., Trask, A., Soeken, K., Perdue, P., Dols, S., Kaufmann, C. (1998). Hypothermic coagulopathy in trauma: Effect of varying levels of hypothermia on enzyme speed, platelet function, and fibrinolytic activity. *J Trauma*, 44(5):846-54.

Wenkui, Y., Ning, L., Jianfeng, G., Weigin, L., Shaogiu, T., Ziuhui, T., et al. (2010). Restricted peri-operative fluid administration adjusted by serum lactate level improved outcome after major elective surgery for gastrointestinal malignancy. *Surgery*, 147(4):542–52.

Wingfield, W.E., Pelt, D.R., Hackett, T.B., Martin, L. (1994). Usefulness of venous blood in estimating acid-base status of the seriously ill dog. *J Vet Emerg Crit Care*, 4(1):23-7.

Wo, C.C., Shoemaker, W.C., Appel, P.L., Bishop, M.H., Kram, H.B., Hardin, E. (1993) Unreliability of blood pressure and heart rate to evaluate cardiac output in emergency resuscitation and critical illness. *CritCareMed*, 21(2):218-223.

Yang, J.H., Song, P.S., Song, Y.B., Hahn, J.Y., Choi, S.H., Choi, J.H., et al. (2013). Prognostic value of admission blood glucose level in patients with and without diabetes mellitus who sustain ST segment elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Crit Care*, 17: R218.

Yoshino, T., Katayama, K., Munakata, K., Horiba, Y., Yamaguchi, R., Imoto, S., et al. (2013). Statistical analysis of hie (cold sensation) and hiesho (cold disorder) in kampo clinic. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013:398458.

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. *J Vet Emerg Crit Care*, 24(2):154–61.

Yu, B., Tian, H.Y., Hu, Z.J., Zhao, C., Liu, L.X., Zhang, Y., et al. (2013). Comparison of the effect of fluid resuscitation as guided either by lactate clearance rate or by central venous oxygen saturation in patients with sepsis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 25(10):578–83.

Zacher, L.A., Berg, J., Shaw, S.P., Kudei, R.K. (2010). Association between outcome and changes in plasma lactate concentration during presurgical treatment in dogs with gastric dilatation-volvulus: 64 cases (2002–2008). *J Am Vet Med Assoc*, 236(8):892–897.

Zhang, H., Vincent, J.L. (1993). Oxygen extraction is altered by endotoxin during tamponade-induced stagnant hypoxia in the dog. *Circ Shock*, 40(3):168–76.

Zhang, X., Xuan, W., Yin, P., Wang, L., Wu, X., Wu, Q. (2015). Gastric tonometry guided therapy in critical care patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, 19(1):22.