INÊS LOURENÇO UMBELINO

HIPERGLICEMIA COMO INDICADOR DE PROGNÓSTICO NA SÍNDROME DE RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÉMICA/SÉPSIS

Orientadora: Professora Doutora Inês Viegas

Coorientadora: Mestre Ângela Martins

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2017

INÊS LOURENÇO UMBELINO

HIPERGLICEMIA COMO INDICADOR DE PROGNÓSTICO NA SÍNDROME DE RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÉMICA/SÉPSIS

Dissertação apresentada para a obtenção do Grau de Mestre em Medicina Veterinária no curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Membros do Júri:

Presidente: Professora Doutora Laurentina Pedroso

Arguente: Professora Doutora Sónia Campos

Orientadora: Professora Doutora Inês Viegas

Coorientadora: Mestre Ângela Martins

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2017

Agradecimentos

À Dr.ª Ângela Martins, minha coorientadora, expresso o meu profundo agradecimento por todas as oportunidades que me proporcionou e que possibilitaram a elaboração desta dissertação. Estou-lhe eternamente grata pelo apoio constante e dedicação que demonstrou ao longo deste processo, por ter sido incansável e por me ter aberto as portas de sua casa para que pudesse redigir esta monografia. Agradeço ainda por ter apoiado as minhas decisões, sem nunca ter deixado de apostar ou de acreditar em mim, assim como por todos os ensinamentos e valores que me transmitiu, os quais contribuíram, certamente, para o meu crescimento, não só em termos profissionais, mas também a nível pessoal. Obrigada por priorizar sempre os interesses dos animais e por ser um ser humano tão humilde e genuíno, cuja energia é contagiante. O seu empenho e dedicação são admiráveis, tornando-a num exemplo a seguir.

À Professora Doutora Inês Viegas, minha orientadora, por toda a disponibilidade e interesse que demonstrou ao longo desta etapa, bem como pelo auxílio precioso na execução da componente estatística desta dissertação, onde teve um papel crucial.

Ao meu pai, João Umbelino, por, desde cedo, me ter incutido o gosto pelos animais e ter cultivado o meu interesse pela medicina. Por todos os valores que me transmitiu e por ser o principal responsável pelo ser humano em que me tornei. Não há palavras que expressem a gratidão que sinto por me teres proporcionado a oportunidade de concretizar este sonho.

À minha avó, Marieta Lourenço, por me ter acolhido em sua casa durante os cinco anos em que decorreu o curso. Foi uma etapa da minha vida que nunca esquecerei e que guardo com ternura e saudade. Obrigada por todo o carinho, apoio e companhia.

Ao meu irmão, Alexandre Umbelino, por se ter revelado tão prestável, compreensivo e por saber sempre como me aconselhar e motivar. Acima de tudo, por ser o meu melhor amigo.

À minha mãe, Maria Paula Lourenço, pela educação que me proporcionou e por ter revelado sempre orgulho em mim, acreditando nas minhas capacidades. Obrigada pelas palavras de incentivo.

Às minhas colegas de curso, Ana Margarida Domingues, Mariana Gamas e Rita Oliveira, pela amizade que nos une e por todos os momentos que partilhámos ao longo deste percurso.

Às minhas colegas de estágio, em especial à Débora Gouveia, Filipa Oliveira e Rita Pina, por me terem ensinado o que significa trabalhar em equipa e pela amizade que resultou das horas a fio que passámos juntas, não só durante o período de estágio, mas também durante o processo de redação da dissertação.

Agradeço ainda a toda a equipa do HVA e CRAA, por me ter feito sentir em casa e por toda a força e conhecimentos que me transmitiram. Um agradecimento especial ao Carlos José, Catarina e Ricardo Ferreira, por me terem recebido de braços abertos e me terem feito sentir parte da família.

Por último, mas nunca menos importante, ao meu namorado, Tiago Santos, que, apesar da distância, se manteve sempre ao meu lado. Obrigada pela paciência, carinho e pelo apoio incondicional, por me manteres motivada e por fazeres com que queira seguir o teu exemplo e ser sempre melhor.

Resumo

O desenvolvimento de hiperglicemia de stress é frequentemente observado em doentes críticos, nomeadamente perante quadros clínicos de síndrome de resposta inflamatória sistémica (SRIS) e sépsis. A nível da medicina humana, diversos estudos têm vindo a demonstrar que a hiperglicemia desenvolvida nestas situações se apresenta associada a um mau prognóstico, contribuindo para o aumento da morbilidade e mortalidade.

Tendo em conta a necessidade de estudos que comprovem esta relação a nível da medicina veterinária, com a presente dissertação pretendeu-se averiguar se, em cães, a hiperglicemia desenvolvida em situações de SRIS e sépsis é responsável por influenciar negativamente o prognóstico. Adicionalmente, pretendeu-se verificar se, na presença de hiperglicemia, o desenvolvimento de hiperlactatemia concomitante é responsável por influenciar o prognóstico ou se a hiperglicemia é indicativa de um mau prognóstico independentemente das concentrações séricas de lactato.

O presente estudo contemplou, assim, uma amostra de 34 cães admitidos no Hospital Veterinário da Arrábida (HVA), ao longo de um período de 6 meses, entre 21 de setembro de 2015 e 21 de março de 2016, que, apresentando um quadro clínico de SRIS/sépsis, desenvolveram hiperglicemia.

Os resultados obtidos sugerem que graus mais elevados de glicemia se apresentam associados a um aumento da morbilidade e mortalidade. Por outro lado, a hiperglicemia, na ausência de hiperlactatemia, não aparentou contribuir para a mortalidade dos doentes, contudo, quando esta se apresentou em associação com concentrações séricas de lactato elevadas, verificou-se um aumento da mortalidade dos mesmos.

Deste modo, concluiu-se que a hiperglicemia aparenta constituir um indicador de prognóstico em cães com critérios de SRIS/sépsis. No entanto, a presença de hiperlactatemia concomitante deve ser tida em consideração, uma vez que, quando avaliados em simultâneo, os valores de glicose e lactato aparentam fornecer informações mais fidedignas acerca do prognóstico do que quando avaliados isoladamente.

Palavras-chave: Síndrome de resposta inflamatória sistémica, sépsis, hiperglicemia, hiperlactatemia, prognóstico.

Abstract

Stress hyperglycemia is a common occurrence among critically ill patients, namely in those presenting clinical signs of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and sepsis. In human medicine several studies have shown that, in these situations, the development of hyperglycemia is associated with a poor outcome, contributing to an increase in morbidity and mortality.

Considering the requirement for new studies proving this association in veterinary medicine patients, the following dissertation was intended to determine whether the development of hyperglycemia, in dogs with SIRS/sepsis, is responsible for having a negative impact on outcome. In addition, this study aimed to investigate if, in the presence of hyperglycemia, the development of concurrent hyperlactatemia affects the prognosis or whether hyperglycemia is indicative of a poor prognosis alone, despite serum lactate concentrations.

Hence, the present study was conducted over a six-month period, from the 21st of September of 2015 to the 21st of March of 2016, in a population of 34 dogs admitted to Hospital Veterinário da Arrábida (HVA) which, while presenting SRIS/sepsis criteria, developed hyperglycemia.

The results obtained suggest that higher degrees of hyperglycemia are associated with increased morbidity and mortality rates. On the other hand, hyperglycemia in the absence of hyperlactatemia didn't seem to contribute to patient mortality, while hyperglycemia in the presence of elevated serum lactate levels was associated with an increase in mortality.

This way, it was possible to conclude that hyperglycemia appears to constitute a prognostic factor in dogs meeting SIRS/sepsis criteria. Nevertheless, considering that, when evaluated simultaneously, glucose and lactate levels seem to provide a better insight on prognosis than when analysed separately, the presence of concurrent hyperlactatemia must be taken into account.

Key words: Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, hyperglycemia, hyperlactatemia, prognosis.

Abreviaturas, siglas e símbolos

AACE – *American Association of Clinical Endocrinologists*

ACCP/SCCM – *American College of Chest Physicians*/*Society of Critical Care Medicine*

Acetil-CoA – Acetilcoenzima A

ADA – *American Diabetes Association*

ADN – Ácido desoxirribonucleico

ADP – Adenosina difosfato

Akt – Proteína quinase B

ALB – Albumina

ALT – Alanina aminotransferase

ARN – Ácido ribonucleico

ARNm – Ácido ribonucleico mensageiro

ATP – Adenosina trifosfato

Bpm – Batimentos por minuto

BUN – Ureia

COX-2 – Cicloxigenase II

CRAA – Centro de Reabilitação Animal da Arrábida

CREA – Creatinina

DAG – Diacilglicerol

DAMPs – Padrões moleculares associados a lesão (do inglês, *Damage-associated molecular patterns*)

DHAP **-** *Fosfato* de diidroxiacetona (do inglês, *Dihydroxyacetone phosphate*)

DLA-DR – Antigénio leucocitário canino (do inglês, *Dog leukocyte antigen - antigen D related*).

ECG – Eletrocardiograma

EDTA - Ácido etilenodiaminotetracético

eNOS – Óxido nítrico-sintetase endotelial

ERK-1/2 – Quinase regulada por sinalização extracelular (do inglês, *Extracellular signal-regulated kinase*)

ERO – Espécies reativas de oxigénio

ET-1 – Endotelina-1

$FADH_2$ **-** Dinucleótido de flavina e adenina

FC – Frequência cardíaca

Fi – Frequência absoluta

FiO_2 – Fração de oxigénio inspirada

FN-κB – Fator nuclear-κappaB

FNT-α – Fator de necrose tumoral alfa

FR – Frequência respiratória

Fr – Frequência relativa

FT – Fator tecidual

G6P - Glicose-6-fosfato

G6PD - Glicose-6-fosfato desidrogenase

GAPDH - Gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase

GFAT – Glutamina frutose-6-fosfato aminotransferase

Gln - Glutamina

GLU – Glicose

Glu – Glutamato

GLUT - Transportador de glicose (do inglês, *Glucose transporter*)

GSH – Glutationa (forma reduzida)

HPA – Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal

HVA – Hospital Veterinário da Arrábida

ICAM-1 – Molécula de adesão intracelular-1 (do inglês, *Intercellular Adhesion Molecule-1*)

IFN- γ – Interferão gama

IKK – Complexo inibidor κappaB quinase

IL –interleucina

IRS – Substratos do recetor de insulina (do inglês, *Insulin receptor substrates*)

JNK – c-Jun N-terminal quinase

Kg – Quilograma

Linfócitos Th – Linfócitos T auxiliares (do inglês, T *helper cells*)

MAPK – Proteínas quinase ativadas por mitógenos (do inglês, *Mitogen-activated protein kinases)*

MCP-1 – Proteína quimiotática de monócitos-1 (do inglês, *Monocyte Chemoattractant Protein-1*)

mg/dL – Miligramas por decilitro

MM – Membranas mucosas

mmHg – Milímetro de mercúrio

mmol/L – Milimol por litro

n – Número total de elementos da amostra

NAD^+ – Dinucleótido de nicotinamida e adenina (forma oxidada)

NADH – Dinucleótido de nicotinamida e adenina (forma reduzida)

NADPH - Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (forma reduzida)

NETs – Armadilhas extracelulares neutrofílicas (do inglês *neutrophil extracellular traps*)

NMS - Neurónio motor superior

NOX – NADPH oxidase

NO – óxido nítrico (do inglês, *nitric oxide).*

O_2^- – Anião superóxido

$ONOO^-$ – Peroxinitrito

P – Fosfato

PAI-1 – Inibidor do ativador de plasminogénio-1 (do inglês, *Plasminogen activator inhibitor-1*)

PAM – Pressão arterial média

PAMPs – Padrões moleculares associados a agentes patogénicos (do inglês, *Pathogen-associated molecular patterns*)

PaO_2 – pressão parcial do oxigénio no sangue arterial

PARP – Poli(ADP-ribose) polimerase

PEPCK – Fosfoenolpiruvato carboxiquinase (do inglês, *Phosphoenolpyruvate carboxykinase*)

PGAs - Produtos finais de glicosilação avançada

PGI_2 – Prostaciclina

PGlS – Prostaglandina sintetase

PI3K – Fosfatidilinositol-3-quinase (do inglês, *Phosphoinositide 3-kinase*)

PKC – Proteína quinase C (do inglês, *Protein kinase C*)

PLC – Fosfolipase C

PRRs – Recetores de reconhecimento de padrões (do inglês, *Pattern recognition receptors*)

qSOFA – *quick*SOFA

RPGA – Recetores de PGAs

Rpm – Respirações por minuto

SDRA – Síndrome de desconforto respiratório agudo

SNC – Sistema nervoso central

SNS – Sistema nervoso simpático

SOCS-3 – Supressor de citoquina-3

SOFA - Avaliação sequencial de falha orgânica (do inglês, *Sequential Organ Failure Assessment*)

Sp-1 – Proteína de especificidade-1 (do inglês, *specificity protein-1)*

SRAC – Síndrome de resposta anti-inflamatória compensatória

SRD – Sem raça definida

SRIS – Síndrome de resposta inflamatória sistémica

T4 – Tiroxina

TºC – Temperatura (graus celsius)

TAC – Tomografia computorizada

TBIL – Bilirrubina total

TGF – Fator de crescimento transformante (do inglês, *transforming growth factor)*

Thr - Trombina

TLRs – Recetores do tipo Toll (do inglês, *Toll-like receptors*)

TM – Trombomodulina

TP – Proteínas totais

TRC – Tempo de repleção capilar

TxA_2 – Tromboxano A_2

UCI – Unidade de cuidados intensivos

UDP-GlcNAc – Uridina difosfato-*N*-acetilglucosamina

VCAM-1 – Molécula de adesão celular vascular-1 (do inglês, *Vascular cell adhesion protein-1*)

VEGF – Fator de crescimento do endotélio vascular (do inglês, *Vascular endothelial growth factor)*

♂ - Macho

♀ - Fêmea

< - inferior, menor

> - superior, maior

≥ - superior ou igual

β – Beta

µg - Micrograma

µL – Microlitro

Índice geral

Agradecimentos 1
Resumo 3
Abstract 4
Abreviaturas, siglas e símbolos 5
Índice geral 8
Índice de tabelas 11
Índice de figuras 12
Índice de gráficos 13
I – RELATÓRIO DESCRITIVO DO ESTÁGIO 14
1. Atividades desenvolvidas 14
2. Casuística 15
2.1. Análise estatística da casuística 15
2.1.1. Distribuição por espécie animal 15
2.1.2. Distribuição por área clínica 16
2.1.2.1. Medicina preventiva 17
2.1.2.2. Clínica médica 17
2.1.2.3. Clínica cirúrgica 18
2.1.2.4. Medicina de urgência 19
2.1.2.5. Medicina física e reabilitação funcional 19
2.1.3. Exames complementares de diagnóstico 20
II – DISSERTAÇÃO DE MESTRADO 22
1. INTRODUÇÃO 22
1.1. Síndrome de resposta inflamatória sistémica, sépsis, síndrome de resposta anti-inflamatória compensatória e choque sético 22
1.1.1. Síndrome de resposta inflamatória sistémica 22
1.1.2. Sépsis 22
1.1.3. Etiologias comuns de SRIS 24

1.1.4. Patofisiologia da SRIS 24
1.1.4.1 Sistema imunitário inato 24
1.1.4.2 Sistema imunitário adquirido 27
1.1.5. Síndrome de resposta anti-inflamatória compensatória 28
1.1.6. Choque sético 28
1.1.7. Manifestações clínicas da SRIS/sépsis 29
1.1.8. Resposta de stress secundária à SRIS 30
1.2. Hiperglicemia como fator de prognóstico na doença crítica 31
1.2.1. Metabolismo fisiológico da glicose 33
1.2.2. Regulação hormonal da glicose 34
1.2.2.1. Insulina 34
1.2.2.1.1. Mecanismo de ação da insulina 34
1.2.2.2. Hormonas contrarreguladoras 35
1.2.3. Hiperglicemia de stress 36
1.2.4. Metabolismo da glicose na SRIS/sépsis 37
1.2.5. Relação entre hiperglicemia e hiperlactatemia de stress 40
1.2.6. Efeitos adversos da hiperglicemia 41
1.2.6.1. Estado hiperglicémico hiperosmolar 41
1.2.6.2. Stress oxidativo 42
1.2.6.2.1. Consequências da sobreprodução mitocondrial de superóxido 44
1.2.6.2.1.1. Aumento da formação de PGAs 44
1.2.6.2.1.2. Aumento da ativação de proteínas quinase C (PKC) 47
1.2.6.2.1.3. Aumento da atividade da via das hexosaminas 48
1.2.6.2.1.4. Aumento da atividade da via dos polióis 48
1.2.6.2.1.5. Inibição da via das pentoses fosfato 49
1.2.7. Efeitos benéficos da insulina 50
1.2.8. Controlo da hiperglicemia de stress 50
1.2.8.1. Insulinoterapia 51
2. OBJETIVOS 53
3. MATERIAL E MÉTODOS 53
3.1. População estudada 53
3.2. Critérios de inclusão 53
3.3. Critérios de exclusão 54
3.4. Protocolo clínico e recolha de dados estatísticos 54
3.5. Análise dos dados estatísticos 56

4. RESULTADOS 56
4.1. Análise estatística descritiva 56
4.2. Análise estatística inferencial 62
5. DISCUSSÃO 68
6. CONCLUSÃO 73
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 75
APÊNDICES I
Apêndice I I
ANEXOS VII
Anexo I VII
Anexo II VIII

Índice de tabelas

Tabela 1 – Distribuição da casuística por área clínica (n = 2909). 16
Tabela 2 – Distribuição da casuística na área de medicina preventiva (n = 165). 17
Tabela 3 – Distribuição da casuística na área de clínica médica (n = 1340). 18
Tabela 4 – Distribuição da casuística na área de clínica cirúrgica (n = 436). 19
Tabela 5 – Distribuição da casuística na área de medicina física e reabilitação funcional (n = 448). 20
Tabela 6 – Distribuição dos exames complementares de diagnóstico (n = 1769). 21
Tabela 7 – Critérios propostos para o diagnóstico de SRIS em cães e gatos. 22
Tabela 8 – Consequências da ativação da resposta inflamatória a nível sistémico. 26
Tabela 9 – Efeitos da insulina 34
Tabela 10 – Distribuição da amostra pelos grupos de animais sobreviventes e não sobreviventes consoante o género. 57
Tabela 11 – Distribuição das classes etárias da amostra pelos grupos de sobreviventes e não sobreviventes. 58
Tabela 12 – Distribuição da amostra pelos grupos de animais sobreviventes e não sobreviventes consoante a etiologia. 60
Tabela 13 – Distribuição da amostra de doentes sobreviventes e não sobreviventes consoante o grau de hiperglicemia. 60
Tabela 14 – Distribuição dos doentes sobreviventes e não sobreviventes consoante o nível de glicemia e a primeira medição de lactato. 61
Tabela 15 – Comparação de médias de glicemia e lactatemia entre grupos de sobreviventes e não sobreviventes. 62
Tabela 16 – Diferença média de lactatemia entre grupos de acordo com o período de internamento. 63
Tabela 17 – Diferença média de glicemia entre grupos de acordo com o período de internamento. 64
Tabela 18 – Glicemia e lactatemia médias por etiologia. 66
Tabela 19 – Caraterização dos doentes pertencentes ao grupo de sobreviventes. I
Tabela 20 - Caraterização dos doentes pertencentes ao grupo de não sobreviventes. V
Tabela 21 – Critérios da escala SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment Score*) adaptados à medicina veterinária. VII

Índice de figuras

Figura 1 – Papel das citoquinas pró-inflamatórias primárias na amplificação da resposta inflamatória. 25
Figura 2 – Diagrama representativo das consequências da produção exacerbada de mediadores inflamatórios a nível sistémico. 27
Figura 3 - Principais vias envolvidas no metabolismo da glicose. 34
Figura 4 - Mecanismo de ação da insulina. 35
Figura 5 – Mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento de resistência à insulina na sépsis. 39
Figura 6 – Mecanismo através do qual a produção de superóxido mitocondrial induzida pela hiperglicemia promove a ativação das vias responsáveis pelos danos causados pela hiperglicemia. 44
Figura 7 – Mecanismos através dos quais a produção intracelular de percursores de PGAs induz disfunção celular. 45
Figura 8 – Consequências da ativação dos RPGA nas células endoteliais. 46
Figura 9 – Consequências da diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico a nível endotelial. 47
Figura 10 – Inibição da via das pentoses fosfato. 49
Figura 11 - Critérios clínicos para identificação de doentes em sépsis e choque sético. VIII

Índice de gráficos

Gráfico 1 – Distribuição da casuística por espécie animal (n = 2909). 16
Gráfico 2 – Representação gráfica da distribuição da amostra consoante a raça. 57
Gráfico 3 – Representação gráfica da distribuição da amostra consoante o peso corporal. 58
Gráfico 4 – Representação gráfica da distribuição da amostra consoante a etiologia. 59
Gráfico 5 - Representação gráfica da média de lactatemia consoante o tempo de internamento. 64
Gráfico 6 - Representação gráfica da média de glicemia consoante o tempo de internamento. 64
Gráfico 7 – Representação gráfica da média de glicemia consoante o tempo de internamento nos animais sobreviventes. 65
Gráfico 8 – Relação entre sobrevivência e grupos de nível de glicemia. 67
Gráfico 9 – Relação entre sobrevivência e grupos de nível de lactatemia. 67

I – RELATÓRIO DESCRITIVO DO ESTÁGIO

O presente relatório pretende elucidar as atividades desenvolvidas ao longo do estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, o qual decorreu durante um período de 6 meses, de 21 de setembro de 2015 a 21 de março de 2016, no Hospital Veterinário da Arrábida (HVA) e no Centro de Reabilitação Animal da Arrábida (CRAA), sob a orientação da Dr.ª Ângela Martins.

O estágio incidiu particularmente nas áreas de clínica médica e cirúrgica de animais de companhia, tendo sido fundamental para a consolidação e aplicação dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso, assim como para a aquisição de novos conhecimentos, nomeadamente nas áreas de medicina de urgência e de medicina física e reabilitação funcional.

1. Atividades desenvolvidas

No decorrer do estágio foi possível o acompanhamento de consultas de medicina preventiva, consultas de diversas especialidades de clínica médica, assim como consultas de referência de medicina física e reabilitação funcional. Nestas efetuaram-se exames físicos e exames complementares de diagnóstico.

O acompanhamento de diversos casos clínicos em regime de internamento foi outra componente relevante do estágio curricular, tendo possibilitado a execução de variadas terapêuticas, administração de medicação, monitorização e realização de exames complementares de diagnóstico.

Por outro lado, tendo em conta que esta constitui uma das áreas de referência do HVA, foi possível contactar com a área de medicina de urgência através da participação nos processos de triagem, na aplicação de protocolos atualizados e na administração de medicação e monitorização de doentes em regime de cuidados intensivos.

A nível da clínica cirúrgica, além da participação na elaboração de protocolos anestésicos e do acompanhamento pré, intra e pós-cirúrgico, foi possível a participação em certos processos cirúrgicos como circulante, ajudante de cirurgião ou na monitorização anestésica.

Por fim, destaca-se a área de medicina física e de reabilitação funcional, onde se verificou uma elevada casuística. Como tal, o acompanhamento das consultas de referência desta especialidade permitiu a observação do exame de reabilitação funcional e da formulação

de protocolos adequados a cada caso. Quanto aos casos acompanhados em regime de internamento ou ambulatório, no CRAA, estes possibilitaram a execução de exercícios de cinesioterapia, treino locomotor (terrestre e aquático) e a aplicação de modalidades terapêuticas. Outra das oportunidades proporcionadas por este estágio foi a assistência e participação nas aulas desta especialidade, lecionadas na Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias (FMV-ULHT) pela Professora convidada Ângela Martins, assim como a observação de exames de tomografia computorizada (TAC), realizados na Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa (FMV-UL), segundo a orientação do Professor António Ferreira.

2. Casuística

2.1. Análise estatística da casuística

Os dados relativos à casuística foram recolhidos durante o período de estágio no HVA, distribuindo-se de acordo com a espécie animal, pelas áreas de medicina preventiva, clínica médica, clínica cirúrgica, medicina de urgência e medicina física e de reabilitação funcional. No entanto, é necessário ter em conta que a contabilização dos dados não corresponde necessariamente ao número total de animais, mas sim, ao número de casos observados, uma vez que, num mesmo animal se podem desenvolver doenças concomitantes ou realizarem-se diversos exames de diagnóstico, podendo ainda um caso de clínica médica necessitar de uma abordagem cirúrgica. Por outro lado, a casuística descrita não reflete exatamente o trabalho hospitalar, mas sim as atividades observadas e executadas pelo estagiário.

Os dados estatísticos serão, assim, apresentados em frequência absoluta (Fi), a qual corresponde ao número total de casos observados e em frequência relativa (Fr), que permite a comparação entre os casos assistidos, com o universo total de casos, apresentando-se sob a forma de percentagem ($Fr = Fi/n \times 100$).

2.1.1. Distribuição por espécie animal

Relativamente à espécie animal, como é possível verificar no gráfico 1, a espécie mais observada foram os cães, com uma frequência relativa de 72,1%, enquanto que os gatos apresentaram uma frequência de 27,9 %, num total de 2909 casos acompanhados.

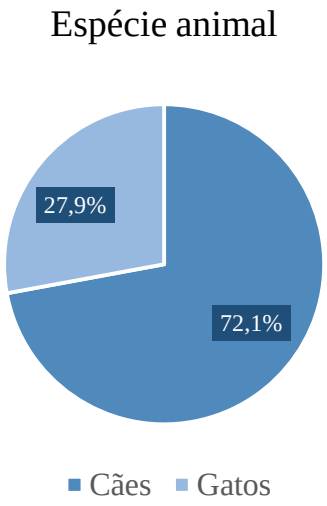

Gráfico 1 – Distribuição da casuística por espécie animal (n = 2909).

2.1.2. Distribuição por área clínica

De acordo com a tabela 1, é possível constatar que a área clínica de maior destaque foi a clínica médica (46,1%). As áreas de medicina de urgência e medicina física e reabilitação funcional, por se tratarem das áreas de referência do HVA, também apresentaram uma frequência relevante.

Tabela 1 – Distribuição da casuística por área clínica (n = 2909).

Área clínica	Cães		Gatos		Total	
	Fi	**Fr**	**Fi**	**Fr**	**Fi**	**Fr**
Medicina preventiva	103	3,5%	62	2,1%	165	5,6%
Clínica médica	1039	35,7%	301	10,4%	1340	46,1%
Clínica cirúrgica	274	9,4%	162	5,6%	436	15,0 %
Medicina de urgência	276	9,5%	244	8,4%	520	17,9%
Medicina física e Reabilitação funcional	406	14,0%	42	1,4%	448	15,4%
Total	2098	72,1%	811	27,9%	2909	100%

2.1.2.1. Medicina preventiva

A medicina preventiva trata-se de uma área fundamental, quer para a saúde animal, quer para a saúde pública. Esta engloba consultas onde se efetuam procedimentos imunoprofiláticos, desparasitação e identificação eletrónica. Além destes, no conceito destas consultas, inclui-se o exame clínico de estado geral, assim como a consciencialização dos proprietários para os cuidados básicos de saúde a ter com o animal de companhia.

Esta área foi a que menos se destacou ao longo do estágio, tendo-se observado uma menor casuística comparativamente com restantes áreas, sendo que, como é possível verificar através da tabela 2, o ato de desparasitação foi o procedimento mais frequente em ambas as espécies.

Tabela 2 – Distribuição da casuística na área de medicina preventiva (n = 165).

Medicina Preventiva	Cães	Gatos	Total	
			Fi	**Fr**
Vacinação	39	25	64	38,8%
Desparasitação	64	37	101	61,2%
Total	103	62	165	100%

2.1.2.2. Clínica médica

A nível da medicina interna, as especialidades médicas que se destacaram ao longo do estágio foram a neurologia (21,4%), oncologia (19,9%) e a ortopedia e doenças músculo-esqueléticas (15,8%). Tal deve-se ao facto do CRAA se tratar de um centro de referência na área de medicina física e de reabilitação funcional, a qual se trata de uma especialidade integrativa que atua de modo sinergético com a neurologia e ortopedia/músculo-esquelético. Deste modo, dentro da área de neurologia, as alterações mais observadas foram as hérnias discais de *Hansen* tipo I e II, enquanto que na especialidade de ortopedia, a displasia da anca e osteoartrite foram predominantes. Já a nível músculo-esquelético, destacaram-se as tendinites e contraturas musculares.

Por outro lado, o facto de um elevado número de doentes em regime de internamento no CRAA se apresentar na fase geriátrica também justifica a elevada casuística observada de casos oncológicos (19,9%), assim como dermatológicos (6,9%), devido ao estado de imunossupressão desenvolvido por estes animais. Ainda a nível dermatológico, o desenvolvimento de lesões cutâneas relacionadas com o decúbito prolongado e de

piodermatites apresenta-se associado ao facto de estes doentes possuírem uma funcionalidade motora reduzida ou ausente.

As doenças parasitárias e infeciosas também revelaram uma expressão estatística significativa (7%), o que se pode dever ao facto de o HVA/CRAA se localizarem numa área semirrural, nas proximidades da Serra da Arrábida. Nos cães, um elevado número de doentes contraiu traqueobronquite infeciosa canina, o que explica a elevada casuística observada, já a nível dos gatos, a anemia infeciosa felina foi a doença predominante.

A tabela 3 evidencia a distribuição da casuística de acordo com a área de clínica médica.

Tabela 3 – Distribuição da casuística na área de clínica médica (n = 1340).

Clínica Médica	Cães	Gatos	Total	
	Fi	**Fi**	**Fi**	**Fr**
Cardiologia	25	17	42	3,1%
Dermatologia	81	12	93	6,9%
Doenças infeciosas/parasitárias	78	16	94	7,0%
Endocrinologia	48	9	57	4,3%
Gastroenterologia e glândulas anexas	60	28	88	6,6%
Ginecologia, andrologia e obstetrícia	6	10	16	1,2%
Neurologia	256	31	287	21,4%
Oftalmologia	27	6	33	2,5%
Oncologia	185	81	266	19,9%
Ortopedia e músculo-esquelético	183	29	212	15,8%
Otorrinolaringologia	35	11	46	3,4%
Pneumologia	32	23	55	4,1%
Urologia e nefrologia	11	19	30	2,2%
Toxicologia	12	9	21	1,6%
Total	1039	301	1340	100%

2.1.2.3. Clínica cirúrgica

Na área de clínica cirúrgica, tal como evidenciado na tabela 4, prevaleceram as cirurgias de tecidos moles, destacando-se, particularmente, as orquiectomias e ovariohisterectomias de caráter eletivo. Certos procedimentos, como laparotomias exploratórias, mastectomias e nodulectomias também foram frequentemente observados. Durante o período de estágio foi ainda possível a observação de procedimentos cirúrgicos

menos comuns, como gastropexias, enterotomias e enterectomias, esplenectomias e uretrostomias.

Relativamente à cirurgia ortopédica, as amputações de membros e osteossínteses foram as cirurgias predominantes.

Por fim, as plastias reconstrutivas foram os procedimentos cirúrgicos que revelaram uma menor expressão.

Tabela 4 – Distribuição da casuística na área de clínica cirúrgica (n = 436).

Clínica Cirúrgica	Cães	Gatos	Total	
	Fi	**Fi**	**Fi**	**Fr**
Cirurgia de tecidos moles	238	148	386	88,5%
Cirurgia ortopédica	29	7	36	8,3%
Cirurgia plástica e reconstrutiva	7	7	14	3,2%
Total	274	162	436	100%

2.1.2.4. Medicina de urgência

Como verificado, a abordagem à medicina de urgência, ao longo do período de estágio, foi possibilitada através da elevada casuística observada nesta área (17,9%). Assim, as urgências mais relevantes foram as de origem respiratória, bem como traumática (politraumatizados) e neurológica, tendo-se observado ainda diversos casos de intoxicação.

2.1.2.5. Medicina física e reabilitação funcional

Na área de reabilitação funcional prevaleceram os casos neurológicos (58.7%). Como referido, as hérnias de *Hansen* tipo I e, de seguida, as hérnias de *Hansen* tipo II foram as alterações mais frequentemente observadas, sendo que, na grande maioria dos casos, as lesões medulares possuíam uma localização a nível toracolombar. Tal é explicado através do facto de esta zona conferir um suporte mais reduzido à coluna vertebral uma vez que esta é a região onde termina o ligamento intercapital. Deste modo, as lesões de neurónio motor superior (NMS) foram mais comuns.

Relativamente às modalidades terapêuticas instituídas, destacou-se o laser de classe IV pelas suas diversas aplicações, sendo que, além de atuar no maneio da dor, possui

propriedades anti-inflamatórias e contribui para a cicatrização tecidual. As restantes modalidades incluíram a eletromioestimulação, os ultrassons, a crioterapia por compressão pneumática intermitente e a magnetoterapia.

A tabela 5 demonstra a distribuição da casuística na área de medicina física e reabilitação funcional.

Tabela 5 – Distribuição da casuística na área de medicina física e reabilitação funcional (n = 448).

Medicina Física e Reabilitação Funcional	Cães	Gatos	Total	
	Fi	**Fi**	**Fr**	**Fr**
Neurológico	239	24	263	58,7%
Ortopédico/Músculo-esquelético	167	18	185	41,3%
Total	406	42	448	100%

2.1.3. Exames complementares de diagnóstico

O acesso a exames complementares de diagnóstico é essencial, uma vez que, além de constituírem um auxílio na exclusão de diagnósticos diferenciais e na obtenção de um diagnóstico definitivo, estes possibilitam a monitorização de doentes críticos ou em regime de internamento.

Tal como consta na tabela 6, o meio complementar de diagnóstico a que mais se recorreu foi o eletrocardiograma (ECG) visto que este se encontra inserido no protocolo de monitorização do HVA/CRAA, o qual é efetuado entre 3 a 4 vezes por dia, aplicando-se a doentes críticos, cardíacos e geriátricos que se encontrem em regime de internamento.

Por outro lado, o hemograma e as análises bioquímicas fazem parte da abordagem primária a qualquer doente que necessite de uma investigação clínica mais pormenorizada, o que justifica o elevado número de análises efetuadas. De seguida, destacaram-se os exames radiográficos, com uma frequência relativa de 7,2%.

No que diz respeito aos exames ecocardiográficos, estes foram acompanhados nas consultas da especialidade de cardiologia, levadas a cabo pela Dr.ª. Rita Gonçalves e pelo Dr. Pedro Parreira.

Tabela 6 – Distribuição dos exames complementares de diagnóstico (n = 1769).

Exames Complementares de Diagnóstico	Cães	Gatos	Total	
	Fi	**Fi**	**Fi**	**Fr**
Hemograma	278	91	369	20,9%
Análises bioquímicas	257	83	340	19,2%
Análises endócrinas	66	21	87	4,9%
Ionograma	25	6	31	1,8%
Radiografia	93	34	127	7,2%
Ecocardiografia	20	36	56	3,2%
Ecografia	52	16	68	3,8%
Electrocardiograma	549	101	650	36,7%
PAAF	7	1	8	0,4%
Tempos de coagulação (PT e APTT)	16	0	16	0,9%
Teste de fluoresceína	2	0	2	0,1%
Tomografia computorizada	3	0	3	0,2%
Urianálise	7	5	12	0,7%
Total	1375	394	1769	100%

II – DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Síndrome de resposta inflamatória sistémica, sépsis, síndrome de resposta anti-inflamatória compensatória e choque sético

1.1.1. Síndrome de resposta inflamatória sistémica

O conceito de síndrome de resposta inflamatória sistémica (SRIS) foi introduzido em 1992, numa conferência organizada pela *American College of Chest Physicians* e pela *Society of Critical Care Medicine* (ACCP/SCCM) ao se constatar a importância que a ativação da inflamação sistémica tem no desenvolvimento de falha orgânica em casos de sépsis. A SRIS foi então definida como uma resposta inflamatória a nível sistémico, por parte do organismo, a um insulto grave inespecífico, podendo este ter, ou não, origem infeciosa (Bone *et al.*, 1992). Propuseram-se ainda critérios para o diagnóstico desta síndrome, onde teriam de se verificar pelo menos dois dos seguintes sinais clínicos: (1) hipotermia ou hipertermia, (2) leucocitose ou leucopénia, (3) taquicardia e (4) taquipneia. Os critérios mencionados foram adaptados para medicina veterinária, sendo que a alteração de pelo menos dois parâmetros em cães e três em gatos é indicativa de SRIS (tabela 7) (Hauptman *et al.*, 1997; de Laforcade, 2014).

Tabela 7 – Critérios propostos para o diagnóstico de SRIS em cães e gatos (de Laforcade, 2014).

	Cães (2/4 Critérios)	Gatos (3/4 Critérios)
Temperatura (ºC)	< 38,1 ou > 39,2	< 37,7 ou > 40
FC (bpm)	> 120	< 140 ou > 225
FR (rpm)	> 20	> 40
Leucograma ($x10^3$/µL); % em banda	< 6 ou > 16; > 3%	< 5 ou > 19

1.1.2. Sépsis

A sépsis foi definida como uma síndrome de resposta inflamatória sistémica associada a uma infeção (Bone *et al.*, 1992). Contudo, os critérios de SRIS revelaram-se demasiado sensíveis e pouco específicos para o diagnóstico de sépsis, pelo que, em 2003, se

desenvolveu um novo conceito para definir os doentes em sépsis, bem como o seu estadiamento em relação à gravidade da infeção (Prucha *et al.*, 2015). A este conceito atribuiu-se a designação de PIRO. O *P* indica a predisposição, como a raça, género ou idade do indivíduo. Já a segunda categoria, *I*, refere-se ao tipo, extensão e localização da infeção, uma vez que estes podem ter impacto no prognóstico final. O *R* refere-se à resposta, sendo que foi esta tentativa de caraterizar a resposta à infeção que levou à criação dos critérios de SRIS. Por último, o *O* refere-se a falha orgânica, uma vez que o desenvolvimento da mesma contribui para um pior prognóstico (Otto, 2007; Prucha *et al*., 2015).

Em 2016, a nível da medicina humana, propôs-se um novo consenso relativamente à definição de sépsis (Singer *et al*., 2016). Como referido, os critérios de SRIS são pouco específicos, focando-se apenas no estado de inflamação excessiva, que pode simplesmente refletir uma resposta adaptativa (Robertson & Coopersmith, 2006; Singer *et al.*, 2016). No caso da sépsis, esta reflete uma resposta desregulada por parte do organismo a uma infeção e envolve disfunção orgânica, resultante de lesões causadas nos próprios tecidos e órgãos, constituindo, assim, uma ameaça à vida do indivíduo. Esta resposta, bem como a presença de falha orgânica permitem a distinção entre sépsis e uma simples infeção (Singer *et al.*, 2016). Nesta conferência pretendeu-se, então, identificar quais os critérios que melhor indicavam a probabilidade de doentes com infeções virem a desenvolver sépsis. Assim, com o intuito de caraterizar o doente sético, recorreu-se à escala SOFA (do inglês, *Sequential Organ Failure Assessment*) (anexo I), de modo a avaliar a gravidade da disfunção orgânica. Um valor superior ou igual a dois, nesta escala, é indicativo de disfunção orgânica, apresentando-se associado a uma maior probabilidade de mortalidade. Propôs-se ainda uma versão mais prática e simplificada desta escala, a *quick* SOFA (qSOFA), que permite, em doentes com suspeita de infeção, identificar aqueles que têm uma probabilidade acrescida de virem a ter um mau prognóstico. Para tal, é possível recorrer-se a três parâmetros observáveis ao exame clínico, sendo estes a alteração do estado mental, avaliada segundo a Escala de Coma de Glasgow (inferior a 15), frequência respiratória (superior ou igual a 22 rpm) e pressão arterial sistólica (inferior ou igual a 100 mmHg). Deste modo, considerou-se que os critérios para identificação de sépsis seriam a suspeita ou confirmação de infeção associada a um aumento agudo do valor total na escala de SOFA superior ou igual a dois (anexo II) (Singer *et al.*, 2016).

1.1.3. Etiologias comuns de SRIS

A SRIS pode-se classificar em duas categorias, consoante a sua causa: inflamação de origem não infeciosa ou infeciosa (sépsis). Causas de SRIS não infeciosa incluem, queimaduras, pancreatite, síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA), procedimentos cirúrgicos, isquemia, choque hemorrágico, neoplasia, trauma, entre outros (Bone *et al*., 1992; Robertson & Coopersmith, 2006; de Laforcade, 2014). Por outro lado, em cães e gatos, as infeções provocadas por bactérias gram-negativas são a causa mais comum de sépsis, destacando-se a *Escherichia coli* como o principal agente isolado. Em cães, a sépsis origina-se principalmente a nível do trato gastrointestinal (peritonite sética) e, de seguida, no trato respiratório. Nos gatos a sépsis está mais frequentemente associada a peritonite sética, piotórax e abcessos hepáticos (DeClue, 2014b).

1.1.4. Patofisiologia da SRIS

Independentemente da causa, a SRIS é desencadeada quando se verifica um desequilíbrio a nível do sistema imunitário entre respostas hiper e hipo-inflamatórias, sendo que o organismo perde a capacidade de manutenção da homeostasia fisiológica (DeClue, 2014b). As fases iniciais da resposta híper-inflamatória caraterizam-se pela ativação do sistema imunitário inato e consequente produção de potentes mediadores inflamatórios, os quais promovem o recrutamento celular, ativação endotelial e, eventualmente, o desenvolvimento das manifestações clássicas da SRIS (Pinsky, 2004; DeClue, 2014b). Por outro lado, pode-se desenvolver uma resposta anti-inflamatória, denominada síndrome de resposta anti-inflamatória compensatória (SRAC), que é caraterizada por uma paralisia imunológica ou ausência de resposta ao insulto/infeção (Xiao *et al.*, 2006; Ward & Casserly, 2008; DeClue, 2014b).

1.1.4.1 Sistema imunitário inato

Os processos inflamatórios requerem uma resposta imunitária celular de modo a que ocorra recrutamento celular para área afetada e manutenção do processo inflamatório (Pinsky, 2004). Relativamente à resposta imunitária inata, esta constitui a primeira linha de defesa contra microrganismos invasores, atuando de modo inespecífico (Robertson & Coopersmith, 2006).

As células imunes, como os macrófagos e neutrófilos, são dotadas de recetores de reconhecimento de padrões (PRRs, do inglês, *Pattern recognition receptors*), como os recetores do tipo Toll (TLRs, do inglês, *Toll-like receptors*), responsáveis pelo reconhecimento de moléculas designadas padrões moleculares associados a agentes patogénicos (PAMPs, do inglês, *Pathogen-associated molecular patterns*), presentes nos agentes patogénicos, bem como de padrões moleculares associados a lesão (DAMPs, do inglês, *Damage-associated molecular patterns*), libertados em situações de lesão ou morte celular (Robertson & Coopersmith, 2006; Faix, 2013; DeClue, 2014b; Goggs & Lewis, 2014). Quando tal se verifica, ocorre o recrutamento de uma série de proteínas quinase que promovem a ativação de fatores de transcrição responsáveis pela transcrição de diversos genes que codificam proteínas essenciais à resposta inflamatória (Pinsky, 2004; Robertson & Coopersmith, 2006). Um destes fatores de transcrição é o fator nuclear-κappaB (FN-κB), o qual possui um papel crucial na transcrição de genes que induzem a produção de mediadores inflamatórios, como as citoquinas, quimioquinas, moléculas de adesão e proteínas de fase aguda (Abraham, 2003; Pinsky, 2004; Schulte *et al*., 2013, Goggs & Lewis, 2014).

As citoquinas consistem em mediadores proteicos de baixo peso molecular responsáveis por iniciarem, manterem e modularem as interações inflamatórias (figura 1) (Davies & Hagen, 1997; Schulte *et al*., 2013; Weledji, 2014; Prucha *et al*., 2015).

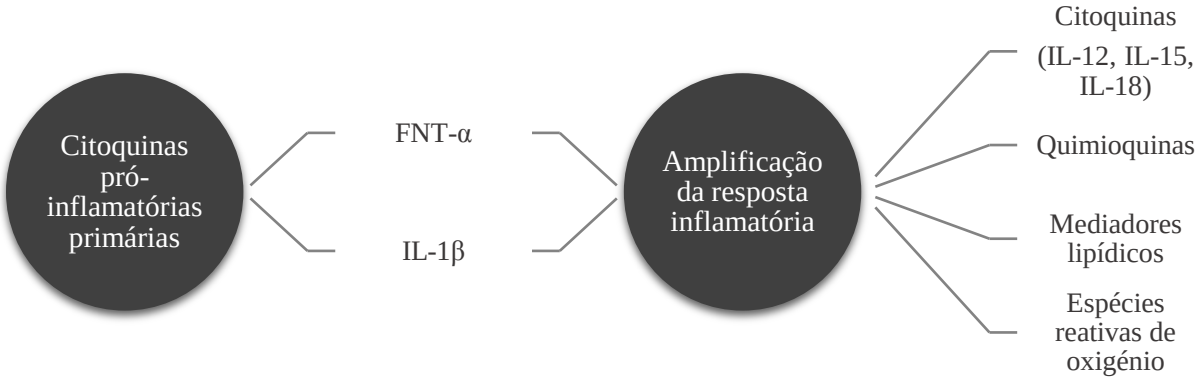

Figura 1 – Papel das citoquinas pró-inflamatórias primárias na amplificação da resposta inflamatória.

O fator de necrose tumoral alfa (FNT-α) e a interleucina 1 beta (IL-1β) são as citoquinas pró-inflamatórias responsáveis por induzirem a produção da segunda vaga de mediadores inflamatórios (Davies & Hagen, 1997; Cohen, 2002).

A nível das células endoteliais vasculares, as citoquinas induzem a expressão de diversas moléculas de adesão, promovendo a migração de neutrófilos da microcirculação para o foco inflamatório, sendo estes essenciais na eliminação de agentes patogénicos através da

sua ação fagocitária e da produção de armadilhas extracelulares neutrofílicas (NETs, do inglês *neutrophil extracellular traps*) (King *et al*., 2014; DeClue, 2014b; Goggs & Lewis, 2014). Como resposta à inflamação aguda, as células endoteliais geram ainda alterações a nível do tónus e permeabilidade vascular, que resultam em vasodilatação e no extravasamento de proteínas plasmáticas para os espaços extravasculares, com o intuito de aumentarem o aporte de oxigénio e nutrientes aos tecidos locais (Davies & Hagen, 1997; King *et al*., 2014). Por outro lado, apesar de em condições fisiológicas estas células favorecerem um estado anticoagulante, perante a estimulação das citoquinas pró-inflamatórias as células endoteliais induzem a expressão do fator tecidual (FT), responsável pela ativação da via extrínseca da cascata de coagulação, o que resulta em trombose local, a qual promove a regeneração dos tecidos lesionados e o isolamento da área afetada (Davies & Hagen, 1997; Jacobi, 2002).

A transição de um foco inflamatório ou uma infeção localizada para um estado de inflamação generalizada ocorre quando se geram impulsos nervosos aferentes, como consequência da produção local de citoquinas, que levam o sistema nervoso central a induzir a libertação de citoquinas pró e anti-inflamatórias na circulação sistémica (Nyström, 1998; DeClue, 2014b; Weledji, 2014). Estas, por sua vez, desencadeiam uma série de efeitos sistémicos que compreendem a resposta de fase aguda, a qual se carateriza pelo desencadeamento de uma resposta celular imunitária sistémica (tabela 8).

Tabela 8 – Consequências da ativação da resposta inflamatória a nível sistémico (Nyström, 1998; Pinsky, 2004; Weigand *et al*., 2004; Weledji, 2014).

Resposta de fase aguda			
Piréxia;	Leucocitose;	Produção de hormonas de stress;	Síntese de proteínas de fase aguda.

Apesar destes efeitos, alguns dos mecanismos gerados durante a resposta de fase aguda destinam-se a reverter a resposta inflamatória, nomeadamente através da produção de citoquinas anti-inflamatórias e de antagonistas dos mediadores pró-inflamatórios (Davies & Hagen, 1997; Weigand *et al.*, 2004). Contudo, quando estes mecanismos são incapazes de reestabelecer a homeostasia, desenvolve-se uma resposta inflamatória sistémica exuberante em que os efeitos das citoquinas passam a ser nocivos, originando consequências a nível sistémico, as quais se apresentam esquematizadas na figura 2.

Perda da integridade microvascular

Diminuição da resistência vascular sistémica:

- Vasodilatação sistémica:
  → Hipotensão.

Aumento generalizado da permeabilidade vascular:

- Perda exagerada de volume para os espaços extravasculares:
  → Hemoconcentração;
  → Edemas

(Davies & Hagen, 1997; Schulte *et al*., 2013)**.**

Resposta pró-coagulante sistémica

Aumento da coagulação microvascular
(Jacobi, 2002; Saracco *et al*., 2011).

Figura 2 – Diagrama representativo das consequências da produção exacerbada de mediadores inflamatórios a nível sistémico.

1.1.4.2 Sistema imunitário adquirido

O sistema imune adquirido ou específico também se apresenta envolvido na patofisiologia da SRIS/sépsis (DeClue, 2014b). Este é composto por células que, além de serem altamente especializadas na deteção de agentes patogénicos específicos, estabelecem uma memória imunológica que permite a eliminação destes agentes de modo mais eficiente caso os mesmos voltem a surgir no organismo (Aziz *et al.*, 2013).

Após a fagocitose de um agente patogénico, as células apresentadoras de antigénio ativam a resposta imune adquirida. Consequentemente, ocorre uma proliferação de linfócitos T *naive* e de células efetoras (Aziz *et al.*, 2013; DeClue, 2014b). Nas fases iniciais da resposta inflamatória, os linfócitos T *naive* diferenciam-se em linfócitos T auxiliares 1 e 17 (Th1 e Th17), os quais produzem citoquinas adicionais, como o FNT-α, IL-2, IL-12 e o interferão gama (IFN-γ), que possuem um fenótipo pró-inflamatório. Por outro lado, também pode ocorrer diferenciação dos linfócitos em Th2, que levam à produção de citoquinas com um fenótipo anti-inflamatório, como a IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 e IL-13, numa tentativa de restaurar o equilíbrio imunológico. Assim, as manifestações pró ou anti-inflamatórias estão

dependentes da resposta dos linfócitos Th1/Th17 ou Th2, desenvolvendo-se aquela que for mais prevalente (Schulte *et al*., 2013; DeClue, 2014a, b).

1.1.5. Síndrome de resposta anti-inflamatória compensatória

Como referido anteriormente, a síndrome de resposta anti-inflamatória compensatória (SRAC) consiste numa resposta anti-inflamatória compensatória que se desenvolve na tentativa de limitar os danos causados pela SRIS, no entanto, esta pode originar um estado de paralisia imunológica com ausência de resposta por parte do sistema imunitário à lesão/infeção (Aziz *et al*., 2013, DeClue, 2014b).

Este fenómeno de imunossupressão deve-se principalmente a um aumento da apoptose a nível das células do sistema imunitário, ocorrendo uma diminuição do número de linfócitos, bem como de células dendríticas, células endoteliais, células gastrointestinais e timócitos. (Angus & van der Poll, 2013; DeClue, 2014 b; Prucha *et al.*, 2015). Por outro lado, ocorre uma redução na expressão de certos recetores de superfície celular, como o antigénio leucocitário canino-DR (DLA-DR, do inglês, *Dog leukocyte antigen - antigen D related*), o que leva a uma redução da apresentação de antigénios e ativação de linfócitos T (Angus & van der Poll, 2013; Faix, 2013; DeClue, 2014a; Prucha *et al.*, 2015). Verifica-se ainda uma alteração na resposta dos linfócitos Th, ocorrendo a transição de um fenótipo Th1 para Th2, com a consequente produção de citoquinas anti-inflamatórias (Robertson & Coopersmith, 2006; Prucha *et al*., 2015). Uma destas citoquinas, a IL-10 é produzida em abundância, suprimindo a função dos linfócitos $CD8^+$ e a produção de citoquinas pró-inflamatórias por parte dos monócitos (DeClue, 2014b). Por outro lado, observa-se um aumento no número de linfócitos T reguladores que contribuem para o estado de imunossupressão (DeClue, 2014a; Prucha *et al*., 2015). Este estado de imunossupressão que se verifica na SRAC impossibilita o organismo de combater infeções e torna-o suscetível a infeções secundárias (DeClue, 2014b).

1.1.6. Choque sético

O choque sético trata-se de uma subclasse da sépsis caraterizada por anomalias circulatórias e celulares/metabólicas suficientemente relevantes para levarem a um aumento da probabilidade de mortalidade (Singer *et al.*, 2016).

As fases iniciais da sépsis estão associadas a um estado hiperdinâmico onde se desenvolvem mecanismos compensatórios, como o aumento do débito cardíaco, para garantir um aporte adequado de oxigénio aos tecidos. O débito cardíaco é mantido através do aumento

da frequência cardíaca e do volume sistólico e tem como objetivo a manutenção da perfusão tecidual perante a diminuição da resistência vascular sistémica e diminuição da pré-carga (Brady & Otto, 2001). Contudo, o fluxo sanguíneo microvascular pode ser afetado, ocorrendo ativação da cascata de coagulação, o que origina isquemia e trombose local, assim como alterações a nível da respiração celular. Estes processos geram hipoxia tecidual a nível global, sendo que o aporte sistémico de oxigénio se torna insuficiente para suprir as necessidades de oxigénio por parte do organismo. Assim, a hipoxia sofrida a nível do miocárdio contribui para a disfunção sistólica, ocorrendo diminuição da contratilidade do mesmo com comprometimento do débito cardíaco e, consequentemente, da perfusão tecidual (Brady & Otto, 2001; Czarnecka-kujawa & Saleh, 2007). O comprometimento destes mecanismos compensatórios, em associação com a diminuição da resistência vascular sistémica, gera hipotensão, levando à fase hipodinâmica da sépsis, com instalação do choque sético (Brady & Otto, 2001; Czarnecka-kujawa & Saleh, 2007; Rozanski & Rush, 2007).

Assim, o choque sético carateriza-se por um estado de sépsis associado a hipotensão persistente e refratária à fluidoterapia de ressuscitação, sendo necessário o recurso a vasopressores para manutenção da pressão arterial média (PAM) acima de 65 mmHg. Por outro lado, tem de se verificar a presença de hiperlactatemia (valor de lactato superior a 2,5 mmol/L, equivalente a 18mg/dL) (anexo II), uma vez que, na sépsis, esta é indicativa de lesão celular, podendo dever-se a uma respiração aeróbia ineficiente, aporte insuficiente de oxigénio aos tecidos, aumento da glicólise aeróbia ou diminuição da sua depuração a nível hepático. (Cortellini *et al*., 2015; Singer *et al.*, 2016).

1.1.7. Manifestações clínicas da SRIS/sépsis

Os sinais clínicos observados em casos de SRIS/sépsis variam consoante a fase em que se apresentam. Em cães, devido ao aumento do débito cardíaco, a fase hiperdinâmica está associada a taquicardia, membranas mucosas congestivas com diminuição do tempo de repleção capilar (TRC), pirexia e pulso forte. A resposta hipodinâmica desenvolve-se posteriormente e indica perigo de vida, sendo caraterizada por um estado de hipotensão, membranas mucosas pálidas e hipotermia (Brady & Otto, 2001; DeClue, 2014b). Sinais a nível do trato gastrointestinal e respiratório também são frequentemente observados (DeClue, 2014b). No caso dos gatos, estes também manifestam sinais de inflamação sistémica, contudo, geralmente a fase hiperdinâmica não é clinicamente observável, sendo mais comum a ocorrência de bradicardia relativa ou absoluta (frequência cardíaca: 120-150 bpm), hipotermia

e dor abdominal (DeClue *et al*., 2011; DeClue, 2014b). Verifica-se ainda que o desenvolvimento de choque sético e da SDRA é mais frequente em gatos do que em cães. (DeClue, 2014b).

1.1.8. Resposta de stress secundária à SRIS

De modo a esclarecer a evolução da SRIS, é necessário abordar a resposta de stress, uma vez que esta é desencadeada quando ocorrem alterações a nível da homeostasia fisiológica do organismo perante um insulto grave, tal como se verifica na SRIS ou sépsis (Van Den Berghe, 2002; Gheorghiță *et al.*, 2015).

É possível distinguir dois sistemas responsáveis pelo reconhecimento de ameaças e mobilização das defesas do organismo. A nível microscópico, como previamente abordado, o sistema imunitário ativa mecanismos celulares e humorais para combater os agentes agressores. Por outro lado, o sistema nervoso central (SNC) reconhece ameaças macroscópicas e ativa respostas fisiológicas (Gheorghiță *et al*., 2015). Como verificado, estas respostas podem ser ativadas como consequência da produção de mediadores inflamatórios por parte das células do sistema imunitário e incluem a ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), essencial na manutenção da homeostasia metabólica e imunológica em situações de stress, bem como a ativação dos sistemas nervoso simpático (SNS) e neurohipofisário, responsáveis pela secreção de catecolaminas (epinefrina e norepinefrina) e libertação de vasopressina, respetivamente. (Watsky & Leinung, 1997; Marik & Zaloga, 2002; Van Den Berghe, 2002; Marik & Ragavanh, 2004; Gibson *et al*., 2005; Khardori & Castillo, 2012; Marik & Bellomo, 2013; Weledji, 2014; Gheorghiță *et al.*, 2015).

O resultado final da ativação do eixo HPA é um aumento da secreção de cortisol pelo córtex adrenal, geralmente proporcional à gravidade do stress (Khardori & Castillo, 2012; Marik & Bellomo, 2013; Gheorghiță *et al*., 2015). Este possui um papel relevante como imunomodulador (inibindo a maioria dos processos imunológicos e respostas inflamatórias), bem como na preservação da reatividade vascular para as catecolaminas circulantes, sendo, deste modo, fundamental na manutenção da perfusão dos órgãos vitais (Watsky & Leinung, 1997; Khardori & Castillo, 2012). Já a nível metabólico, os corticosteroides possuem uma grande influencia no metabolismo dos hidratos de carbono, proteico e lipídico, favorecendo um estado catabólico através da inibição das vias anabólicas. (Watsky & Leinung, 1997; Andersen *et al*., 2004; Maxime *et al.*, 2009). Assim, numa fase aguda, julga-se que esta resposta seja benéfica, ao permitir a libertação de hormonas que se apresentam armazenadas

(Marik & Ragavanh, 2004; Gheorghiță *et al.*, 2015). No entanto, na persistência de uma agressão, desenvolve-se uma resposta crónica que leva à exaustão do sistema neuroendócrino e à consequente supressão da ativação do eixo HPA, o que origina uma condição designada insuficiência adrenal (relativa ou absoluta) (Gheorghiță *et al.*, 2015).

1.2. Hiperglicemia como fator de prognóstico na doença crítica

De modo a adaptar os conceitos teóricos à prática clínica, é necessária a identificação de fatores de prognóstico da SRIS/sépsis. Assim, diversos estudos de medicina humana têm vindo a revelar que a hiperglicemia observada em doentes críticos é responsável por influenciar negativamente o seu prognóstico, tendo-se demonstrado a existência de uma correlação entre este parâmetro e o aumento da morbilidade e da mortalidade (Umpierez *et al.*, 2002; Krinsley, 2003, Leonidou *et al*., 2008). Esta associação tem sido verificada perante diversos tipos de lesões orgânicas como o enfarte agudo de miocárdio, na fase aguda de acidente vascular cerebral, em situações de trauma, nomeadamente na lesão traumática cerebral aguda, lesões por queimadura e na sépsis, sendo que, na presença de hiperglicemia, doentes críticos sem história pregressa de diabetes apresentam maiores taxas de morbilidade e mortalidade comparativamente com doentes diabéticos (Capes *et al*., 2001; Umpierez *et al*., 2002; Krinsley, 2003; Weekers *et al*., 2003; Sung *et al*., 2005; Leonidou *et al*., 2008; Dungan *et al*., 2009; Liu-Deryke *et al*., 2009; Shah *et al*., 2012; van Vught *et al.*, 2016). Tal pode-se dever ao facto de a hiperglicemia aguda de stress acarretar maiores alterações inflamatórias e neuroendócrinas do que a hiperglicemia crónica associada à diabetes, cujas complicações se devem principalmente à toxicidade provocada pela glicose (Dungan *et al*., 2009, Kawahito *et al.*, 2009). Por outro lado, é ainda de destacar que, independentemente da concentração de glicose, flutuações agudas dos níveis da mesma se apresentam relacionadas com um aumento da mortalidade em doentes críticos, induzindo maiores respostas de stress oxidativo com um maior grau de apoptose e disfunção endotelial (Ali *et al*., 2008; Dungan *et al.*, 2009). Deste modo, a hiperglicemia que se desenvolve em situações críticas aparenta refletir uma desregulação metabólica significativa que pode vir a resultar em disfunção e falha orgânica (Chan *et al*., 2006).

Ainda assim, nem todos os estudos identificam a hiperglicemia como um fator de prognóstico independente. Num estudo levado a cabo por Green *et al.*, em 2012, em doentes críticos, verificou-se que a presença de hiperglicemia com hiperlactatemia concomitante se apresentava associada a uma maior taxa de mortalidade, contudo, na ausência de níveis

elevados de lactato, esta associação não se observou. Em 2014, Kaukonen *et al*. também obtiveram resultados semelhantes, sendo que, apesar de ambas a hiperglicemia e a hiperlactatemia se terem apresentado relacionadas com um aumento da mortalidade quando estudadas individualmente, ao introduzirem os parâmetros de glicose e lactato, em simultâneo, em modelos de regressão múltipla, todas as medidas de hiperglicemia deixaram de revelar uma correlação com a mortalidade.

A nível da medicina veterinária, apesar do desenvolvimento de hiperglicemia de stress se apresentar descrito em doentes críticos, a relevância deste parâmetro em termos clínicos ainda não se apresenta suficientemente estudada. No entanto, alguns estudos, ainda que pouco conclusivos, apontam para a possibilidade de esta ser indicativa de um mau prognóstico (Syring *et al.*, 2001; Brady *et al.*, 2004; Torre *et al.*, 2007; Ray *et al.*, 2009).

Em 2007, Torre *et al.* estudaram a incidência e relevância clínica da hiperglicemia em 245 cães em estado crítico, tendo constatado que aqueles que, à admissão, apresentavam hiperglicemia necessitaram de um maior número de dias de internamento comparativamente com aqueles que apenas desenvolveram hiperglicemia durante o período de hospitalização, tendo-se verificado ainda que o grau de hiperglicemia foi mais pronunciado no grupo de não sobreviventes do que nos sobreviventes.

No que diz respeito aos gatos, em 2009, Ray *et al.* estudaram a prevalência e relevância da hiperglicemia em 182 casos admitidos num hospital de referência, sendo que 63% se revelaram hiperglicémicos aquando da sua admissão, tendo sido a incidência total durante o período de internamento de 64,8%, o que contrasta com os resultados obtidos no estudo anterior em que apenas 16% dos cães estudados desenvolveram hiperglicemia. Neste estudo, apesar de se ter constatado uma associação entre o aumento da duração do tempo de hospitalização (morbilidade) e o grau de hiperglicemia, ao contrário do estudo anterior, elevados níveis de glicose não influenciaram a taxa de mortalidade e, consequentemente, o prognóstico destes animais. Em 2006, ao estudarem as alterações sofridas a nível do metabolismo dos hidratos de carbono, em gatos, na doença crítica, Chan *et al*. também não observaram uma associação entre o grau de hiperglicemia e o prognóstico destes doentes. É necessário ter em conta que o metabolismo dos gatos é distinto do metabolismo dos humanos e dos cães e, como tal, os resultados obtidos em estudos realizados nos últimos podem não ser aplicáveis a estes felinos (Ray *et al.*, 2009).

Por fim, apesar de estudos recentes a nível da medicina veterinária indicarem uma possível associação entre a hiperglicemia e um mau prognóstico, são necessários novos

estudos que demonstrem os efeitos adversos da mesma, o que, por sua vez, irá permitir a implementação de estratégias de maneio de doentes críticos com hiperglicemia, particularmente em termos da instituição de terapias com insulina e de suporte nutricional (Chan *et al*., 2006).

1.2.1. Metabolismo fisiológico da glicose

A glicose constitui a principal fonte de energia para a maioria dos organismos e, como tal, o seu metabolismo envolve reações complexas que permitem a manutenção da sua homeostasia (figura 3).

A glicose é convertida em piruvato através da glicólise. Na ausência de oxigénio, este é convertido em lactato, caso contrário, o mesmo é degradado para formar acetilcoenzima A (acetil-CoA), um intermediário que participa no ciclo do ácido cítrico. Este ciclo, juntamente com a cadeia transportadora de eletrões geram grandes quantidades de energia sob a forma de adenosina trifosfato (ATP) (Beitz, 2006; Losser *et al*., 2010; McKee & McKee, 2012).

As moléculas de glicose que não são necessárias para a produção imediata de energia são armazenadas no fígado e músculo esquelético sob a forma de glicogénio (Beitz, 2006; McKee & McKee, 2012). Por outro lado, quando o aporte de glicose é insuficiente, o glicogénio pode ser degradado através da glicogenólise. A glicose pode ainda ser sintetizada a nível hepático e do córtex renal através da gliconeogénese, a partir de percursores não glucídicos (certos aminoácidos, glicerol, lactato) (Butler *et al*., 2005; Beitz, 2006; McKee & McKee, 2012).

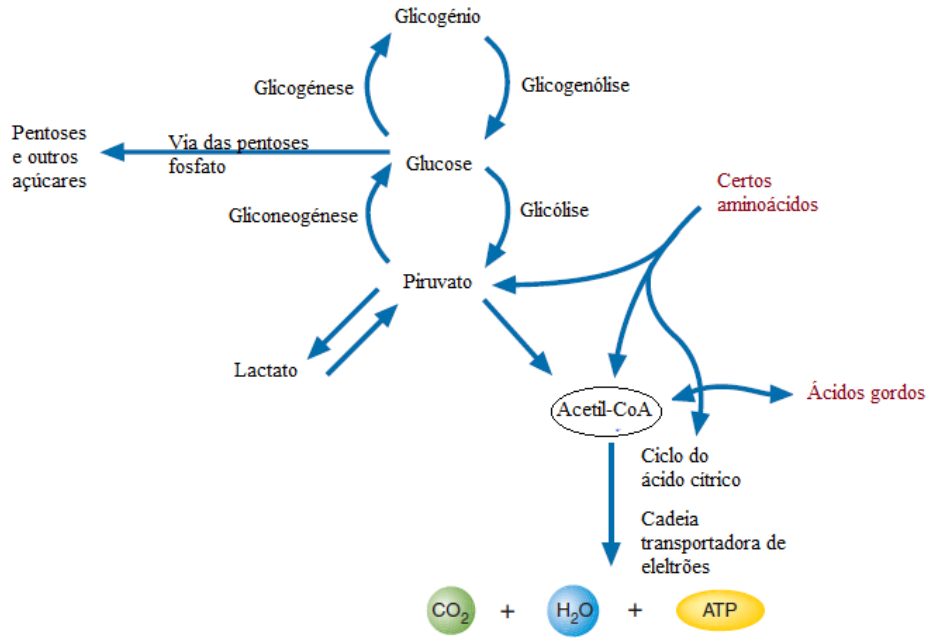

Figura 3 - Principais vias envolvidas no metabolismo da glicose. Adaptado de McKee & McKee, 2012.

1.2.2. Regulação hormonal da glicose

A nível hormonal, a concentração sanguínea de glicose é regulada através da insulina e das hormonas contrarreguladoras da insulina, assim designadas uma vez que contrariam os efeitos da primeira. (Butler *et al.*, 2005).

1.2.2.1. Insulina

A insulina é a hormona dominante no que diz respeito à regulação da glicose (tabela 9), sendo sintetizada a nível das células-β dos ilhéus de *Langerhans* do pâncreas e libertada, principalmente, em resposta ao aumento da concentração sanguínea de glicose (Greco & Stabenfeldt, 2007; Giugliano *et al.*, 2008).

Tabela 9 – Efeitos da insulina (Shepherd & Kahn, 1999; Butler *et al.*, 2005; Beitz, 2006; Greco & Stabenfeldt, 2007; Giugliano *et al.*, 2008; McKee & McKee, 2012; White & Porterfield, 2013).

Órgão	Efeitos
Fígado	▪ Estimulação da glicólise; ▪ Estimulação da glicogénese e inibição da glicogenólise; ▪ Inibição da gliconeogénese.
Músculo esquelético	▪ Estimulação da captação de glicose; ▪ Estimulação da glicogénese.
Tecido adiposo	▪ Estimulação da captação de glicose; ▪ Inibição da lipólise.
Pâncreas	▪ Inibição da libertação de glucagon.

1.2.2.1.1. Mecanismo de ação da insulina

A captação celular da glicose é efetuada através de um sistema de difusão facilitada, mediado por proteínas que transportam a glicose ao longo da membrana plasmática (GLUTs) (Shepherd & Kahn, 1999; Marik & Ragavanh, 2004; Losser *et al.*, 2010; Marik & Bellomo, 2013). Uma destas proteínas, o GLUT-4, apresenta-se envolvida no transporte de glicose em tecidos onde a sua captação é mediada pela insulina, como o músculo esquelético, cardíaco e

o tecido adiposo. Assim, na presença de insulina, o GLUT-4, previamente sequestrado em vesículas intracelulares, sofre uma translocação para a membrana celular, de modo a possibilitar o transporte da glicose (Shepherd & Kahn, 1999; Marik & Ragavanh, 2004) (figura 4).

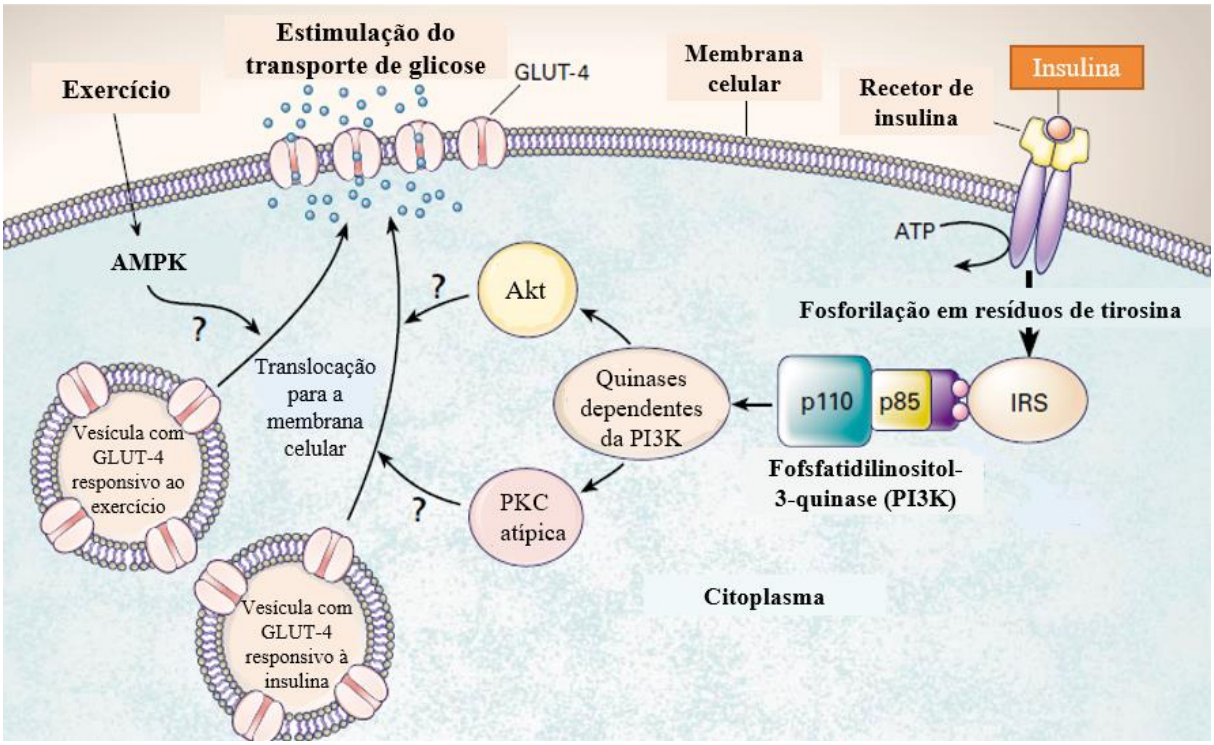

Figura 4 - Mecanismo de ação da insulina.
A ligação da insulina ao seu recetor resulta na fosforilação do mesmo, e posteriormente, dos substratos do recetor de insulina (IRS). Estes consistem em proteínas mensageiras e formam complexos com proteínas de ancoragem, como a fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K), permitindo a sua ativação. A ativação da PI3K, por sua vez, ao ativar certas quinases serina-treonina, como a proteína quinase B (Akt) ou formas atípicas de proteína quinase C (PKC), leva à translocação do GLUT-4 para a membrana plasmática (Lee & Pilch, 1994; Shepherd & Kahn, 1999; Takano *et al.*, 2001; Marik & Ragavanh, 2004; Wilcox, 2005; Ferris & Kahn, 2012). AMPK – Proteína quinase ativada por adenosina monofosfato. Adaptado de Shepherd & Kahn, 1999.

1.2.2.2. Hormonas contrarreguladoras

As hormonas contrarreguladoras (glucagon, cortisol, catecolaminas, somatotrofina) são libertadas em situações de stress ou perante concentrações sanguíneas de glicose reduzidas, atuando de modo a prevenirem a hipoglicemia (Knieriem *et al.*, 2007). Para tal, estas promovem o aumento da produção endógena de glicose através da estimulação da glicogenólise e da gliconeogénese hepática, inibindo ainda a libertação e ação da insulina a nível dos tecidos periféricos (Mizock, 1997; Montori *et al.*, 2002; Gibson *et al.*, 2005).

1.2.3. Hiperglicemia de stress

A designação de hiperglicemia de stress é utilizada quando se desenvolve um estado de hiperglicemia transiente em doentes críticos, geralmente sem história pregressa de diabetes, associada a situações de elevado stress (hipoxia, hipotensão, trauma, cirurgia, queimaduras, sépsis) (Torre *et al*., 2007; Dungan *et al*., 2009; Moses, 2013).

O desenvolvimento de hiperglicemia perante situações de stress, em termos osmóticos, aparenta constituir um mecanismo adaptativo que permite aumentar o volume de sangue circulante, uma vez que promove o movimento de fluido para os compartimentos intravasculares (Mizock, 1997; Taylor & Beilman, 2005). Por outro lado, de modo a atingir a célula, a glicose tem de se difundir através de um gradiente de concentração, da corrente sanguínea para o espaço intersticial e, para que tal ocorra, a concentração sanguínea de glicose tem de ser superior à do espaço intersticial (Losser *et al.*, 2010). Assim, na tentativa de elevar a glicemia, a resposta de stress, principalmente mediada pelo sistema nervoso central e eixos neuroendócrinos, induz alterações metabólicas com o intuito de aumentar o fluxo de substratos (aminoácidos, glicose, ácidos gordos livres), de os redirecionar para tecidos onde estes são essenciais, reduzindo a sua utilização a nível periférico e de atrasar o anabolismo (Van Den Berghe, 2002; Marik & Ragavanh, 2004; Losser *et al*., 2010; Marik & Bellomo, 2013; Moses, 2013). Numa fase aguda, a hiperglicemia ligeira a moderada permite então garantir o aporte de glicose ao cérebro (mesmo perante um fluxo sanguíneo inadequado) e a células ativas do sistema imunitário para se estabelecerem as barreiras de defesa do organismo (Mizock, 1997; Van Den Berghe, 2002; Marik & Bellomo, 2013; Moses, 2013; Xiu *et al.*, 2014). Contudo, a hiperglicemia é responsável pela exacerbação do stress oxidativo e, consequentemente, da resposta inflamatória e da produção de citoquinas, pelo que, uma resposta endócrina crónica ao stress com persistência da hiperglicemia e resistência à insulina pode ser prejudicial ao organismo (Dungan *et al.*, 2009; Xiu *et al*., 2014).

A hiperglicemia de stress resulta então do aumento da secreção de hormonas contrarreguladoras (perante níveis sistémicos de insulina normais ou reduzidos) e do aumento da produção de citoquinas pró-inflamatórias (FNT-α, IL-1, IL-6). Estas hormonas e mediadores inflamatórios interagem de forma sinérgica sendo que, além de gerarem um perfil pró-inflamatório a nível sistémico, estimulam a produção hepática de glicose através da glicogenólise e da gliconeogénese e reduzem a sua captação a nível periférico, induzindo,

assim, resistência à insulina. (Montori, 2002; Yu *et al.*, 2003; Dungan *et al*., 2009; Losser *et al*., 2010; Marik & Bellomo, 2013).

1.2.4. Metabolismo da glicose na SRIS/sépsis

Em situações de SRIS/sépsis, o metabolismo da glicose sofre três tipos de alterações:

1) Aumento da produção hepática de glicose;
2) Aumento da captação e utilização de glicose (não mediada pela insulina);
3) Resistência periférica à insulina (Mizock, 1997; Taylor & Beilman, 2005).

Na fase inicial após uma lesão, caraterizada por uma redução do débito cardíaco, da temperatura corporal e da perfusão tecidual, desenvolvem-se mecanismos centrais de controlo da homeostasia que são acompanhados por uma diminuição da atividade metabólica em que o organismo recorre à mobilização de reservas energéticas para suprir as suas necessidades (Arnold *et al.*, 1993; Mizock, 1997; Marian & Connor, 2005; Weledji, 2014). Nesta fase de hipometabolismo, que prevalece durante cerca de 12 a 24 horas, a produção de glicose é proporcional à gravidade da lesão e é promovida pela glicogenólise hepática resultante, principalmente, da estimulação simpática e da libertação de catecolaminas (Mizock, 1997; Marian & Connor, 2005; Taylor & Beilman, 2005; Weledji, 2014). Contudo, este efeito é transiente, uma vez que as reservas de glicogénio são rapidamente esgotadas (Mizock, 1997; Marian & Connor, 2005). Apesar do aumento da glicose sanguínea, nesta fase, os níveis de insulina apresentam-se relativamente diminuídos, visto que, além de se verificar um aumento da sua depuração, a sua libertação é principalmente inibida pelas catecolaminas circulantes, bem como pelo cortisol (Clowes *et al*., 1978; Mizock, 1997; Losser *et al*., 2010).

À medida que o aporte de oxigénio, os substratos metabólicos e o volume sanguíneo são reestabelecidos, verifica-se um aumento das necessidades energéticas, instalando-se, como mecanismo compensatório, a fase catabólica ou de hipermetabolismo, à qual estão associadas as manifestações clínicas da SRIS (Mizock, 1997; Marshall & Bangert, 2008; Weledji, 2014). É ainda de referir que, em situações graves de sépsis é possível que a fase de hipermetabolismo se desenvolva sem ter sido precedida por uma fase de hipometabolismo (Marshall & Bangert, 2008). Esta fase possui uma duração média de cerca de 3 a 8 dias, sendo uma das suas principais caraterísticas a hiperglicemia, que resulta do aumento da produção hepática de glicose em associação com o desenvolvimento de resistência à insulina a nível dos tecidos periféricos (Mizock, 1997; Marian & Connor, 2005; Weledji, 2014).

O aumento da produção de glicose é principalmente levado a cabo pela gliconeogénese, cujo principal mediador é o glucagon, mas também através da glicogenólise (Mizock, 1997; Marian & Connor, 2005; Marshall & Bangert, 2008; Dungan *et al.*, 2009). As citoquinas, como o FNT-α e a IL-1, também possuem um papel neste processo ao induzirem a produção de glicose de forma direta ou através da estimulação da secreção de hormonas contrarreguladoras (Mizock, 1997; Marik & Ragavanh, 2004; Butler *et al*., 2005; Taylor & Beilman, 2005; Dungan *et al*., 2009). Perante a estimulação persistente por parte das citoquinas e destas hormonas pode ocorrer uma desregulação metabólica em que a gliconeogénese se torna resistente aos efeitos da insulina ou à infusão de glicose, podendo originar disfunção orgânica (Mizock, 1997; Chan *et al*., 2006). Por outro lado, em situações prolongadas de sépsis pode ocorrer uma diminuição da capacidade de manutenção dos mecanismos que mantêm o fluxo de substratos, bem como a inibição da expressão genética da enzima fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK), possivelmente mediada por citoquinas, o que resulta na inibição da gliconeogénese e, consequentemente, em hipoglicemia (Mizock, 1997; Marian & Connor, 2005; Hasselgren *et al.*, 2007; Marshall & Bangert, 2008).

Como verificado anteriormente, o aumento da produção de glicose tem como principal objetivo permitir o aumento da sua captação a nível cerebral e em órgãos envolvidos na resposta imune, como o fígado, baço, íleo e pulmões, que são ricos em macrófagos (Mizock, 1997; Andersen *et al.*, 2004; Hasselgren *et al.*, 2007). A captação de glicose nestes tecidos ocorre de forma independente da insulina e é principalmente mediada pelo GLUT-1, sendo as citoquinas pró-inflamatórias, particularmente o FNT-α, as principais responsáveis por este processo, uma vez que permitem o aumento da síntese, concentração na membrana plasmática e da atividade desta proteína (Mizock, 1997; Marik & Ragavanh, 2004).

De modo a tornar a captação de glicose por parte dos tecidos referidos mais eficiente, na fase de hipermetabolismo, apesar das concentrações plasmáticas de insulina se poderem apresentar normais ou elevadas, uma vez que, na presença de hiperglicemia as células-β voltam a adquirir a sua sensibilidade, previamente inibida pelas hormonas contrarreguladoras, os tecidos sensíveis à insulina desenvolvem resistência à mesma (figura 5), sendo esta proporcional à gravidade da lesão/infeção (Mizock, 1997; Marik & Ragavanh, 2004; Taylor & Beilman, 2005; Hasselgren *et al.*, 2007; Dungan *et al*., 2009; Weledji, 2014).

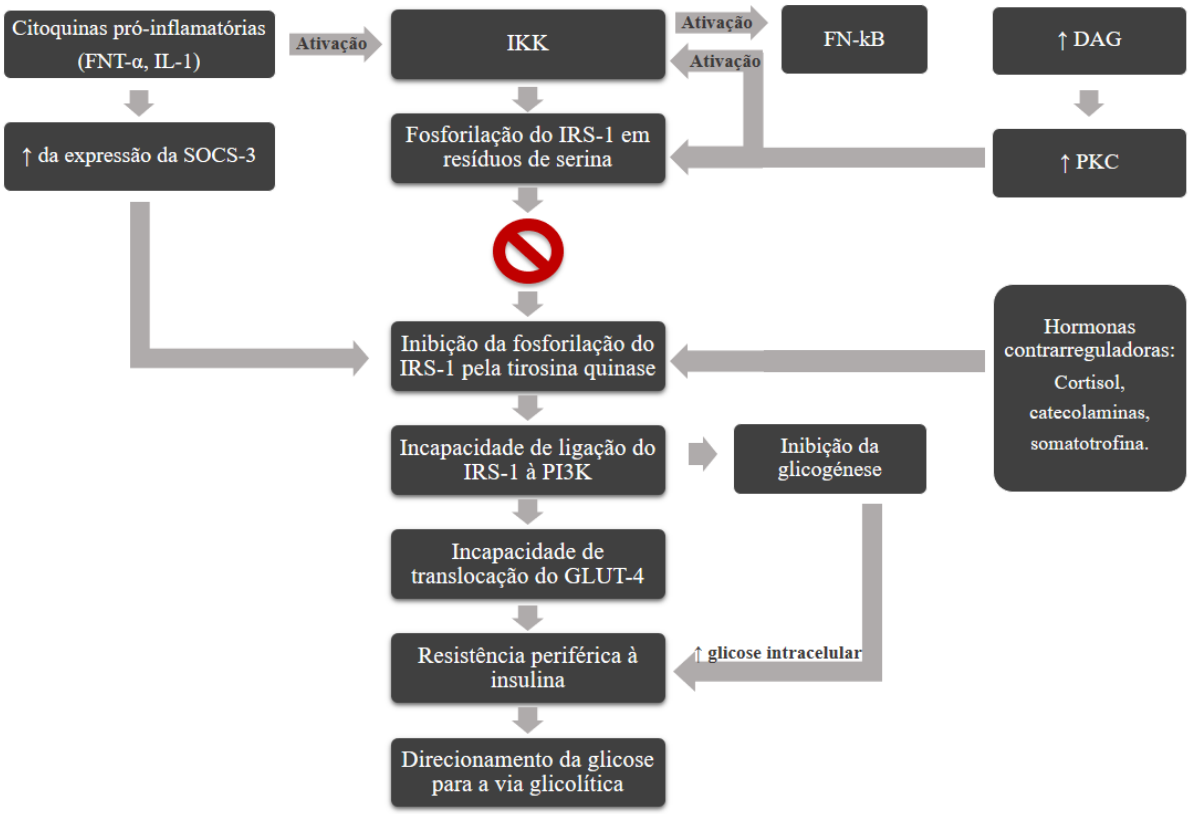

Figura 5 – Mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento de resistência à insulina na sépsis.
A ativação do complexo inibidor κappaB quinase (IKK) provoca um defeito na via de sinalização da insulina, impedindo a interação entre as proteínas IRS-1 e o recetor de insulina (Marik & Ragavanh, 2004; Dungan *et al*., 2009; Li & Messina, 2009). Certas isoformas de proteína quinase C (PKC), ativadas secundariamente ao aumento da produção de diacilglicerol (DAG), também inibem a atividade da tirosina quinase no recetor de insulina, promovendo a sua fosforilação, bem como do IRS-1, em resíduos de serina (Andersen *et al*., 2004; Farese, 2004; Geraldes & King, 2010; Giacco & Brownlee, 2010; Jafar *et al.*, 2016). Já a expressão do supressor de citoquina-3 (SOCS-3) inibe diretamente a fosforilação do recetor de insulina em resíduos de tirosina (Losser *et al.*, 2010). Por fim, a inibição da glicogénese promove o aumento das concentrações intracelulares de glicose, gerando-se um gradiente de concentração desfavorável para a captação da mesma por parte das células (Mizock, 1997; Knieriem *et al.*, 2007, Abdul-Ghani & Defronzo, 2010).

Em casos menos complexos, a fase de catabolismo acelerado segue-se de uma fase anabólica à medida que a causa primária da lesão/infeção é resolvida e a homeostasia é restaurada. Contudo, em situações graves, como a sépsis, este estado pode-se prolongar, constituindo uma ameaça à sobrevivência do indivíduo (Mizock, 1997; Marshall & Bangert, 2008).

1.2.5. Relação entre hiperglicemia e hiperlactatemia de stress

Como verificado, o lactato é formado através do piruvato durante a glicólise. Contudo, apesar de esta conversão geralmente ocorrer em situações anaeróbias, o facto de existir um equilíbrio entre as concentrações de lactato e piruvato, o qual é mantido num rácio de 10:1, respetivamente, leva a que se verifique um aumento proporcional das concentrações de lactato, perante o aumento dos níveis citosólicos de piruvato (Mizock, 1997; Garcia-Alvarez *et al.*, 2014a; Chertoff *et al.*, 2015). Assim, situações que originem um estado de glicólise acelerada, como a fase hiperdinâmica da sépsis, em que a produção de piruvato ocorre a uma velocidade superior à sua capacidade de ser transformado em acetil-CoA, levam a que o excesso de piruvato produzido seja convertido em lactato (Hughes, 2010; Garcia-Alvarez *et al.*, 2014a; Garcia-Alvarez *et al*., 2014b) Na sépsis, o aumento do catabolismo proteico promove o aumento da produção de piruvato e, consequentemente, de lactato (Garcia-Alvarez *et al*., 2014a).

Por outro lado, a produção de lactato permite que o processo de glicólise não seja interrompido, uma vez que, perante a necessidade de um aumento da taxa de glicólise para a sustentação de processos que exijam elevadas quantidades de energia, é necessário um aporte de dinucleótido de nicotinamida e adenina no estado oxidado (NAD^+) suficiente para a aceitação de eletrões durante o primeiro passo de oxidação. Contudo, para que este processo se desencadeie é necessário um mecanismo a nível do citosol que gere NAD^+ a partir do NADH, o que se verifica no processo de conversão do piruvato em lactato (Garcia-Alvarez *et al.*, 2014b).

Além da geração de lactato através da glicólise, como mencionado anteriormente, o lactato também possui a capacidade de gerar glicose através do ciclo de Cori, perante a estimulação da epinefrina. Deste modo, em situações de stress verifica-se um aumento da produção muscular de lactato, a partir da glicose, que, por sua vez, é convertido em glicose, através da gliconeogénese, ou em glicogénio a nível hepático. Por outro lado, a gliconeogénese e glicogenólise resultantes da ativação da resposta de stress contribuem para o aumento das concentrações sanguíneas de glicose (Garcia-Alvarez *et al*., 2014b; Kaukonen *et al*., 2014). Relativamente à resistência periférica à insulina gerada nestes casos, tem-se vindo a verificar uma associação entre esta e a produção de lactato, sendo que certos estudos revelaram uma inibição da captação de glicose a nível muscular e uma redução da atividade dos transportadores GLUT-4 na presença de hiperlactatemia (Lombardi *et al*., 1999, Choi *et al*., 2002). O nível de hiperlactatemia trata-se, deste modo, de um bom indicador da gravidade

do stress e do grau de resistência à insulina (Mizock, 1997) e, como tal, a avaliação das concentrações séricas de lactato é essencial na avaliação de um prognóstico, sendo que, diversos estudos reportam uma associação entre o desenvolvimento de hiperlactatemia e o aumento da mortalidade (Stevenson *et al*., 2007; Juneja *et al.*, 2011; Cortellini *et al.*, 2015).

Por outro lado, na sépsis, um estudo demonstrou ainda que o principal destino metabólico do lactato é a sua oxidação por parte das células, o que indica que a hiperlactatemia pode constituir um mecanismo adaptativo, sendo que, além de constituir uma fonte de glicose, este substrato atua como uma fonte energética alternativa à mesma (Garcia-Alvarez *et al*., 2014a,b)

Conclui-se, assim, que ambos estes substratos se apresentam intimamente interligados, sendo que o lactato constitui uma fonte de glicose, contribuindo para a modulação da glicemia e vice-versa e, como tal, na presença de hiperglicemia, os níveis de lactato devem ser tidos em consideração (Kaukonen *et al*., 2014).

1.2.6. Efeitos adversos da hiperglicemia

1.2.6.1. Estado hiperglicémico hiperosmolar

Como mencionado, o aumento da concentração sanguínea de glicose provoca um aumento da osmolaridade a nível do fluido extracelular, causando a remoção do mesmo do espaço intracelular para o espaço extracelular. Assim, perante um estado de hiperglicemia moderada, esta redistribuição de fluido pode constituir um mecanismo adaptativo, uma vez que permite o aumento do volume de fluido circulante, contudo, este efeito é proporcional ao nível sanguíneo de glicose e, como tal, concentrações elevadas da mesma resultam em desidratação intracelular (Taylor & Beilman, 2005; Venkatraman & Singhi, 2006). Por sua vez, quando as concentrações sanguíneas de glicose excedem o limiar de filtração glomerular, o rim perde a capacidade de a reabsorver, o que leva ao desenvolvimento de glicosúria e diurese osmótica. Além da glicose, eletrólitos como o sódio, potássio, magnésio e fosfato também são perdidos durante este processo (Nugent, 2005; Venkatraman & Singhi, 2006). A depleção de sódio contribui para a diminuição do volume intravascular, contudo, as perdas de água através da urina excedem sempre as de sódio, pelo que a desidratação que se desenvolve é hipertónica (Venkatraman & Singhi, 2006). Assim, apesar de inicialmente a excreção de glicose pela urina ser protetora contra a hiperglicemia, caso os fluidos perdidos não sejam repostos e a diurese osmótica se prolongue, desenvolve-se um estado de profunda

hipovolemia, o que leva a uma diminuição da perfusão renal, incapacitando os rins de excretarem quantidades significativas de glicose. Nestas situações desenvolve-se um estado de hiperglicemia grave, sendo que a hiperosmolaridade plasmática e o profundo grau de desidratação que se geram podem provocar hipotensão, diminuição do débito cardíaco e hiperviscosidade sanguínea, fatores estes que afetam a perfusão tecidual (Nugent, 2005; Venkatraman & Singhi, 2006). Além disso, estas alterações, em conjunto com a doença primária, contribuem para o aumento da produção de hormonas contrarreguladoras, agravando o grau de hiperglicemia (Venkatraman & Singhi, 2006).

No que diz respeito aos sinais clínicos observáveis, estes são proporcionais ao grau de desidratação e incluem poliúria e polidipsia, turgescência cutânea reduzida, membranas mucosas secas, taquicardia, pressão venosa jugular reduzida e, possivelmente, hipotensão (Venkatraman & Singhi, 2006). A nível neurológico também podem ocorrer alterações do estado mental secundárias à desidratação cerebral, sendo que situações graves podem desencadear um estado comatoso (Goggs & Lewis, 2014; Scott, 2015).

1.2.6.2. Stress oxidativo

Os radicais consistem em átomos ou moléculas onde um ou mais dos seus eletrões se apresentam desemparelhados e, como tal, possuem uma elevada reatividade com a maioria das espécies químicas, comportando-se como agentes oxidantes, uma vez que possuem a capacidade de aceitar eletrões (Kohen & Nyska, 2002; Ferreira & Abreu, 2007). Assim, o termo, espécies reativas de oxigénio (ERO), é aplicado a compostos químicos altamente reativos que derivam do oxigénio, podendo estes ser radicalares (anião superóxido, radical hidroxilo) ou não (peróxido de hidrogénio) (Kohen & Nyska, 2002; Bhattacharya, 2015).

A cadeia transportadora de eletrões constitui a principal fonte de ERO, contudo, a produção destes compostos também se pode verificar a nível citoplasmático ou através da ação de certas enzimas oxidativas, como é o caso do complexo enzimático nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reduzido (NADPH) oxidase (NOX) (Kohen & Nyska, 2002; Leverve, 2003; Losser *et al*., 2010; Bhattacharya, 2015). Este encontra-se presente nas células imunes, nomeadamente nos neutrófilos e macrófagos que, quando estimuladas, sofrem um processo denominado explosão oxidativa onde ocorre um aumento do consumo de oxigénio, acompanhado por um aumento da utilização de glicose e de produção de NADPH, por parte dos mesmos. A presença deste cofator é indispensável para a ativação do complexo NADPH oxidase que, por sua vez, gera radicais superóxido e peróxido de hidrogénio, sendo este

último responsável pela eliminação dos agentes patogénicos invasores (Kohen & Nyska, 2002; Losser *et al*., 2010; Marik & Bellomo, 2013; Bhattacharya, 2015). Assim, neste caso, a produção de ERO permite assegurar o correto funcionamento destas células na defesa do organismo (Marik & Bellomo, 2013; Bhattacharya, 2015).

Apesar da produção de ERO em concentrações baixas ou moderadas poder ser benéfica, quantidades excessivas das mesmas podem levar à oxidação e lesão de membranas lipídicas, proteínas e ácidos nucleicos, com consequente alteração da função fisiológica das células (Ferreira & Abreu, 2007; Losser *et al.*, 2010; Jafar *et al*., 2016). Como tal, de modo a evitar a acumulação excessiva de radicais livres, a célula possui defesas antioxidantes que permitem neutralizar os efeitos dos mesmos, sendo essencial um equilíbrio entre pró-oxidantes e antioxidantes para que as funções celulares sejam mantidas. Quando se verifica um desequilíbrio entre estes mecanismos, prevalecendo um estado pró-oxidante, a célula entra num estado designado stress oxidativo, responsável pelo desenvolvimento dos danos oxidativos mencionados acima (Kohen & Nyska, 2002; Ferreira & Abreu, 2007; Bhattacharya, 2015).

O metabolismo da glicose possui um papel fundamental no metabolismo de oxidação-redução a nível citoplasmático e mitocondrial. Como verificado, elevadas concentrações extracelulares de glicose estimulam a ativação da via glicolítica, resultando no aumento da oxidação do piruvato. Este processo, por sua vez, ao aumentar o fluxo de dadores de eletrões (dinucleótido de nicotinamida e adenina [NADH], dinucleótido de flavina e adenina [$FADH_2$]) que entram na cadeia transportadora de eletrões, leva a um aumento do potencial de membrana mitocondrial, sendo que este, ao atingir um limite crítico, irá promover a produção de superóxido (Leverve, 2003; Giacco & Brownlee, 2010). Uma das consequências desta produção é a inibição da atividade de uma enzima chave da via glicolítica, a gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH). Assim, perante a inibição desta enzima, os intermediários glicolíticos que a antecedem acumulam-se, o que leva a que estes sejam redirecionados para vias alternativas à glicólise (figura 6) (Leverve, 2003; Giacco & Brownlee, 2010; Losser *et al.*, 2010; Farooqui, 2013).

Deste modo, o stress oxidativo aparenta possuir um papel determinante na estimulação das vias intracelulares clássicas responsáveis pelas complicações da hiperglicemia crónica e, como mencionado, o stress oxidativo é mais exacerbado perante flutuações agudas nas concentrações de glicose, pelo que, este poderá constituir um mecanismo explicativo para os efeitos adversos provocados pela hiperglicemia de stress, os

quais incluem a exacerbação da resposta inflamatória, disfunção endotelial, depressão da função imunitária, bem como alterações a nível da reparação tecidular e da coagulabilidade (Montori *et al*., 2002; Butler *et al*., 2005; Taylor & Beilman, 2005; Dungan *et al*., 2009; Kawahito *et al*., 2009; Nugent *et al*., 2016).

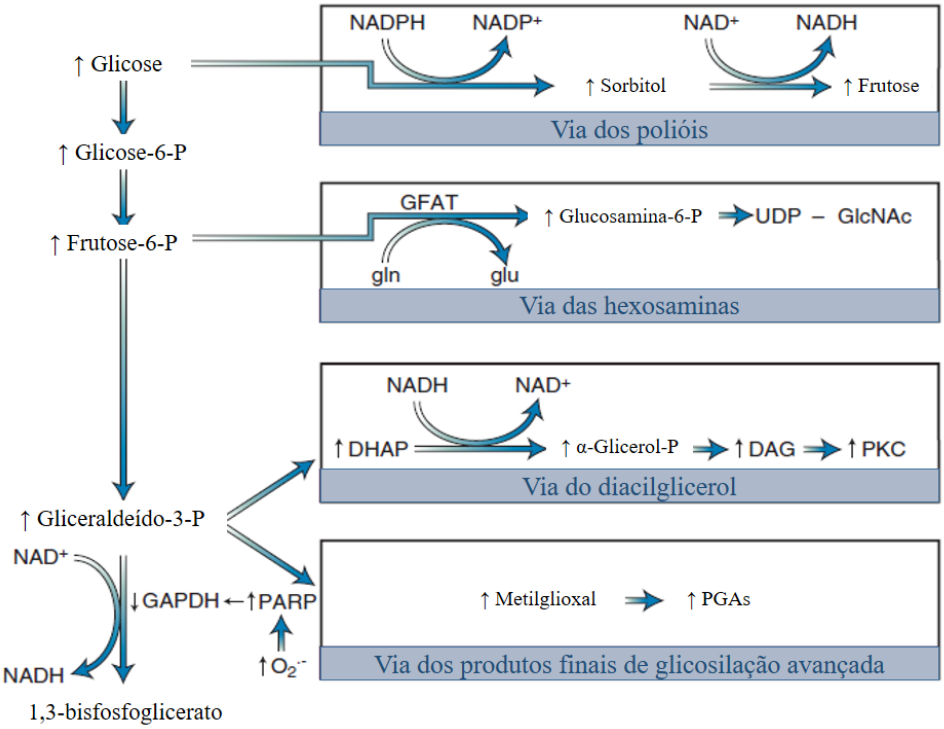

Figura 6 – Mecanismo através do qual a produção de superóxido mitocondrial induzida pela hiperglicemia promove a ativação das vias responsáveis pelos danos causados pela hiperglicemia.
ADP, adenosina difosfato; DHAP, fosfato de diidroxiacetona (do inglês, *Dihydroxyacetone phosphate*); GFAT, glutamina frutose-6-fosfato aminotransferase; gln, glutamina; glu, glutamato; UDP-GlcNAc, uridina difosfato-N-acetilglucosamina; NAD^+, dinucleótido de nicotinamida e adenina (oxidado); NADH, dinucleótido de nicotinamida e adenina (reduzido); P, fosfato; PARP, poli(ADP-ribose) polimerase; $O_2^{\cdot-}$, anião superóxido; PGAs, produtos finais de glicosilação avançada. Adaptado de Brownlee *et al*. (2016).

1.2.6.2.1. Consequências da sobreprodução mitocondrial de superóxido

1.2.6.2.1.1. Aumento da formação de PGAs

Os produtos finais da glicosilação avançada (PGAs) consistem em compostos resultantes da glicosilação não-enzimática (reação entre um grupo carbonilo de um açúcar redutor e um grupo amina) de proteínas, lípidos e ácidos nucleicos (Yamagishi *et al*., 2015).

O aumento da produção e acumulação de percursores destes produtos a nível intracelular resulta em disfunção celular através de três mecanismos (figura 7):

- Glicosilação de proteínas intracelulares (incluindo proteínas envolvidas na regulação da transcrição génica);
- Modificação de moléculas da matriz extracelular, alterando a sua interação com outros constituintes da matriz e com a célula;
- Modificação de proteínas plasmáticas, que passam a atuar como ligandos dos recetores de PGAs (RPGA), presentes em diversos tipos celulares, como os macrófagos e células endoteliais vasculares. A ativação destes recetores potencia a formação intracelular de ERO, o que resulta na ativação de certos fatores de transcrição, como o FN-κB, e na consequente expressão de diversos genes pró-inflamatórios, trombóticos e apoptóticos (figura 7 e 8) (Brownlee, 2005; Goldin *et al*., 2006; Giacco & Brownlee, 2010; Losser *et al*., 2010; Farooqui, 2013; Lan *et al*., 2015).

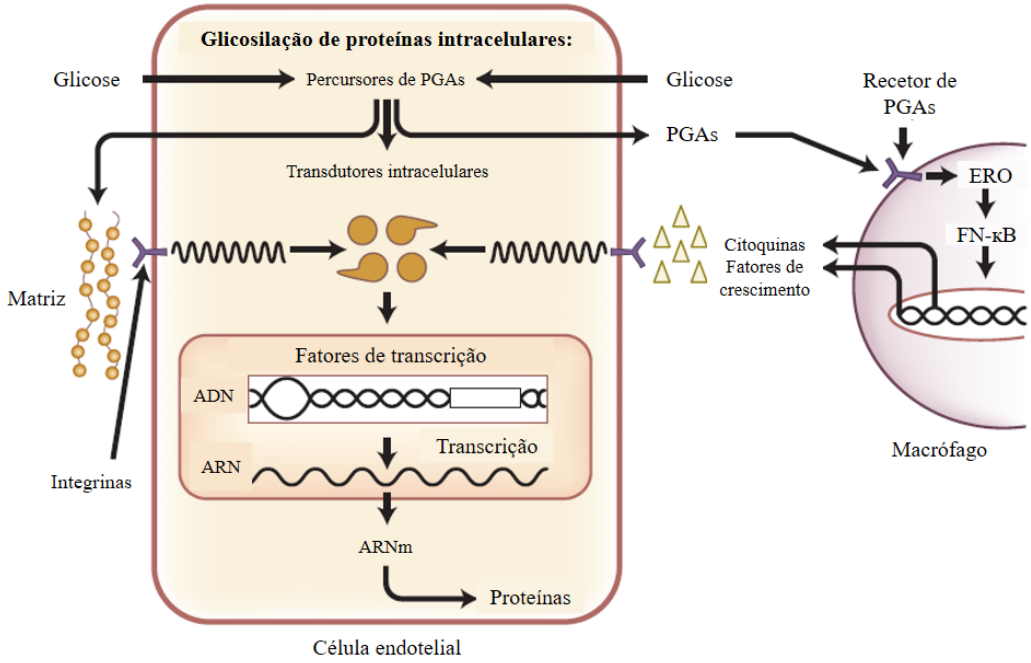

Figura 7 – Mecanismos através dos quais a produção intracelular de percursores de PGAs induz disfunção celular.
ADN, ácido desoxirribonucleico; ARN, ácido ribonucleico; ARNm, ácido ribonucleico mensageiro. Adaptado de Brownlee *et al.* (2016).

Assim, através deste mecanismo, nos macrófagos, ocorre a expressão de citoquinas e de fatores de crescimento, enquanto que, nas células endoteliais, se gera um ambiente pró-coagulante e pró-inflamatório, verificando-se o aumento da adesão de células inflamatórias ao endotélio e da permeabilidade vascular (Marik & Ragavanh, 2004; Giacco & Brownlee, 2010; Losser *et al*., 2010; Prasad *et al.*, 2014; Nowotny *et al*., 2015; Brownlee *et al*., 2016; Jafar *et al*., 2016).

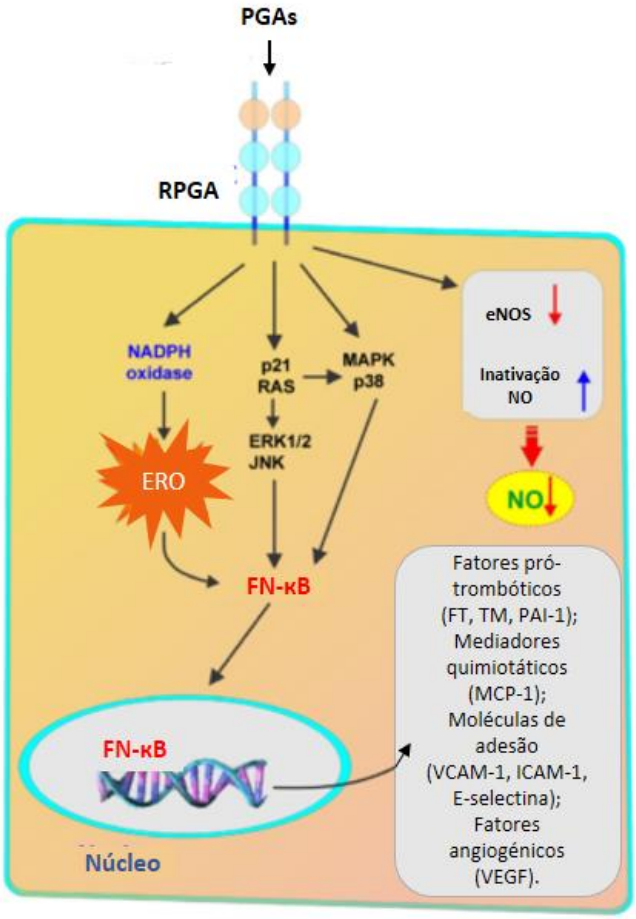

Figura 8 – Consequências da ativação dos RPGA nas células endoteliais.
Nas células endoteliais, a ativação dos RPGA induz a ativação de diversas cascatas de sinalização celular, bem como a produção de ERO, o que resulta na expressão de diversos genes pró-inflamatórios e trombóticos. Esta ativação leva ainda à inibição da enzima óxido nítrico-sintetase endotelial (eNOS), o que resulta na inibição da produção de óxido nítrico (NO). MAPK, proteínas quinase ativadas por mitógenos; ERK-1/2, quinase regulada por sinalização extracelular; JNK, c-Jun N-terminal quinase; FT, fator tecidual; TM, trombomodulina; PAI-1, inibidor do ativador de plasminogénio-1; MCP-1, proteína quimiotática de monócitos-1; VCAM-1, molécula de adesão celular vascular-1; ICAM-1, molécula de adesão intracelular-1; VEGF, fator de crescimento do endotélio vascular. Adaptado de Prasad *et al.* (2014).

Como indicado na figura 8, os PGAs levam à inibição da enzima óxido nítrico-sintetase endotelial (eNOS), responsável pela síntese de óxido nítrico (NO) (Goldin *et al.*, 2006). O NO permite o relaxamento da musculatura lisa, modula a interação entre leucócitos e o endotélio através da supressão da expressão de certas moléculas de adesão endoteliais e atua ainda na inibição da agregação plaquetária. Como tal, a diminuição da sua biodisponibilidade pode resultar em disfunção endotelial ao provocar alterações a nível da reatividade vascular (figura 9), podendo afetar a perfusão orgânica e, consequentemente, o tempo de regeneração tecidular (Davies & Hagen, 1997; Andersen *et al.*, 2004; Marik & Ragavanh, 2004; Taylor & Beilman, 2005; Nowotny *et al.*, 2015).

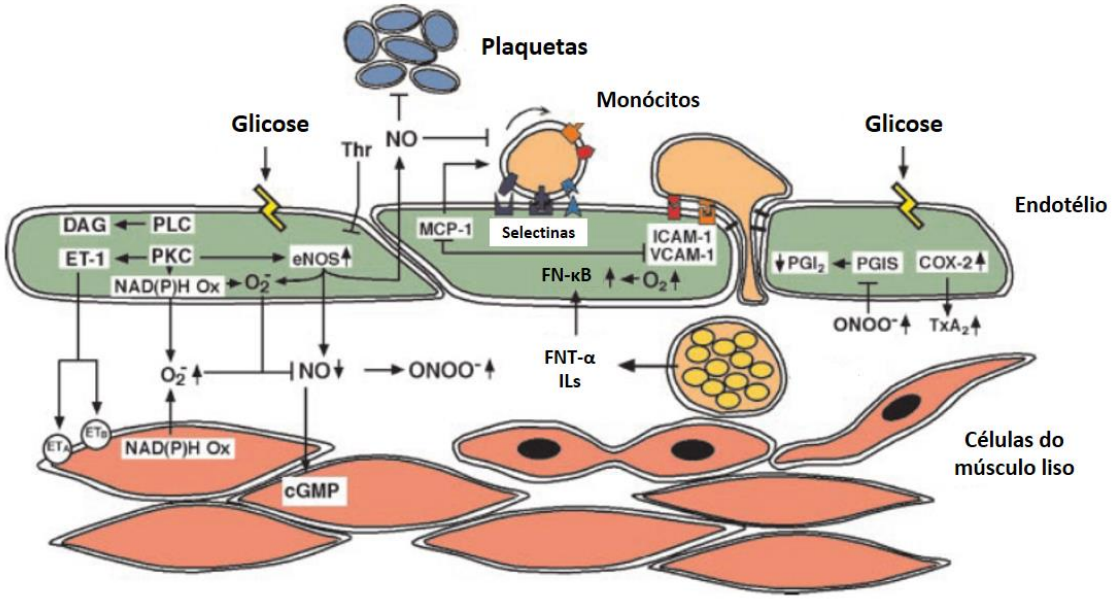

Figura 9 – Consequências da diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico a nível endotelial.

A produção de radicais superóxido (O_2^-) a nível vascular, induzida pela diminuição da disponibilidade de NO, induz a expressão de endotelina-1 (ET-1), um potente vasoconstritor, nas células endoteliais e da musculatura lisa, bem como o aumento da expressão da cicloxigenase II (COX-2), o que leva à síntese de vasoconstritores, como o tromboxano A_2 (TxA_2) (Hink & Münzel, 2006; Geraldes & King, 2010; Jafar *et al*., 2016). Como consequência da interação entre o O_2^- e o NO ocorre a formação de peroxinitrito ($ONOO^-$), o qual possui uma ação inibitória sobre a enzima prostaglandina sintetase (PGlS), o que resulta na diminuição da síntese de prostaciclina (PGl_2), que possui propriedades como a vasodilatação e inibição da agregação plaquetária (Davies & Hagen, 1997; Geraldes & King, 2010). PLC, fofolipase C; Thr, trombina. Adaptado de Creager *et al*. (2003).

A nível imunitário, o aumento da expressão de moléculas de adesão que se verifica pode limitar a migração das células imunitárias para o foco inflamatório (Taylor & Beilman, 2005; Jafar *et al*., 2016). Por outro lado, a glicosilação de certas proteínas leva à diminuição da fluidez da membrana plasmática dos leucócitos, o que também pode afetar o processo de diapedese. Por fim, julga-se que esta glicosilação seja responsável pela inibição da explosão oxidativa por parte dos neutrófilos (Jafar *et al*., 2016). Estas alterações contribuem assim para o aumento da suscetibilidade de desenvolvimento de infeções por parte do organismo (Alba-Loureiro *et al*., 2007; Jafar *et al*., 2016).

1.2.6.2.1.2. Aumento da ativação de proteínas quinase C (PKC)

As proteínas quinase C (PKC) consistem numa família de enzimas envolvida na regulação da função de outras proteínas através da fosforilação de grupos hidroxilo dos seus resíduos de serina e treonina (Geraldes & King, 2010; Giacco & Brownlee, 2010; Jafar *et al*.,

2016). Além de serem ativadas aquando do aumento das concentrações de diacilglicerol, a interação entre PGAs e os seus recetores também pode promover a atividade de certas isoformas de PKC (Giacco & Brownlee, 2010; Jafar *et al*., 2016).

Ao ser ativada, a PKC pode acionar diversas vias pró-inflamatórias, incluindo o fator de transcrição FN-κB e a formação de NOX, que, além de promoverem o stress oxidativo e a resposta inflamatória, levam à indução de alterações da função das células endoteliais e dos neutrófilos (Losser *et al*., 2010; Jafar *et al.*, 2016).

A nível endotelial, à semelhança dos PGAs, a ativação da PKC leva a uma inibição da expressão da eNOS e, por conseguinte, da biodisponibilidade de NO (Geraldes & King, 2010; Giacco & Brownlee, 2010; Jafar *et al.*, 2016). Outro mecanismo responsável por este processo deve-se ao facto de a PKC, como mencionado, ser essencial para a síntese de NOX que, por sua vez, produz radicais superóxido, os quais possuem a capacidade de inativar o óxido nítrico (figura 9) (Geraldes & King, 2010).

A nível imunitário, a PKC aparenta regular diversas vias que mediam a ativação e diferenciação dos monócitos em macrófagos, participando ainda na sua adesão inicial à vasculatura ao promover o aumento da expressão de moléculas de adesão (Castrillo *et al*., 2001; Knieriem *et al*., 2007; Graves & Kayal, 2008; Geraldes & King, 2010).

1.2.6.2.1.3. Aumento da atividade da via das hexosaminas

A ativação da via das hexosaminas promove a expressão de certos fatores de transcrição, como a proteína de especificidade 1 (Sp-1, do inglês *specificity protein 1*), que levam à transcrição de genes associados às complicações provocadas pela hiperglicemia, tais como os fatores de crescimento transformante alfa e beta 1 (TGF-α e TGF-β1, do inglês, *transforming growth factor*) e o PAI-1 (Brownlee, 2005; Giacco & Brownlee, 2010; Losser *et al*., 2010; Brownlee *et al*., 2016).

1.2.6.2.1.4. Aumento da atividade da via dos polióis

Na presença de elevadas concentrações de glicose, a via dos polióis induz a conversão da mesma em sorbitol. Este processo requer o consumo de NADPH, o que resulta na diminuição da sua biodisponibilidade, no entanto, este cofator é fundamental para a regeneração de glutationa reduzida (GSH), um importante antioxidante celular, pelo que a diminuição dos níveis do mesmo contribui para o aumento do stress oxidativo a nível

intracelular (Brownlee, 2005; Giacco & Brownlee, 2010; Losser *et al*., 2010). Por outro lado, o sorbitol, por ser altamente hidrofílico, acumula-se a nível intracelular. Como consequência, verifica-se um aumento da osmolaridade intracelular que gera a chamada de água do meio extracelular para o meio intracelular, levando, posteriormente, à lesão destas células (Mathebula, 2015). Deste modo, estas alterações podem levar à modificação das funções das células endoteliais, afetando a sua interação com as células leucocitárias (Alba-Loureiro *et al*., 2007). Por fim, a frutose produzida pode ainda gerar compostos responsáveis pela formação de PGAs (Mathebula, 2015).

1.2.6.2.1.5. Inibição da via das pentoses fosfato

A principal via metabólica alternativa à glicólise envolvida na manutenção da homeostasia das reações de oxidação-redução localizada a nível citoplasmático é a via das pentoses fosfato (Losser *et al*., 2010). Esta via utiliza a glicose-6-fosfato (G6P), resultante da primeira reação da via glicolítica, como substrato para a síntese de ácidos nucleicos e para a geração de NADPH (Leverve, 2003; Beitz, 2006; Losser *et al*., 2010; Dashty, 2013).

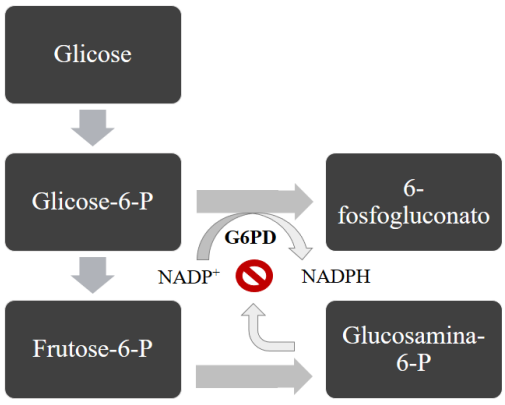

Figura 10 – Inibição da via das pentoses fosfato. A glucosamina-6-fosfato, gerada a partir da ativação da via das hexosaminas, inibe a atividade da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), o que leva à diminuição da geração de NADPH (Leverve, 2003; King & Loeken, 2004).

Assim, tal como representado na figura 10, perante a inibição desta via, verifica-se uma diminuição da disponibilidade de NADPH para a formação de glutationa reduzida, levando a uma diminuição das defesas antioxidantes, e para a produção de superóxido por parte das células fagocitárias, reduzindo, assim, a sua capacidade bactericida como consequência da inibição da explosão oxidativa durante a fagocitose e da inibição da formação de NETs por parte das mesmas (Leverve, 2003; Perner *et al*., 2003; King & Loeken, 2004; Parker *et al*., 2012; Jafar *et al*., 2016).

1.2.7. Efeitos benéficos da insulina

A insulina, além de controlar a hiperglicemia e permitir restaurar a homeostasia metabólica em situações como a sépsis, possui diversos benefícios ao antagonizar os efeitos da glicose (Andersen *et al*., 2004; Moses, 2013). Deste modo, esta possui um papel imunomodulador, permitindo reduzir o risco de infeções ao promover a manutenção das funções dos neutrófilos e macrófagos (quimiocinese, fagocitose, atividade bactericida), bem como anti-inflamatório, sendo que, ao levar à redução da produção de espécies reativas de oxigénio, se verifica uma inibição da ativação do FN-κB e, consequentemente, uma diminuição da produção de citoquinas pró-inflamatórias (Andersen *et al*., 2004; Marik & Ragavanh, 2004; Butler *et al*., 2005; Taylor & Beilman, 2005; Xiu *et al*., 2014). Por outro lado, a insulina promove uma melhor função endotelial ao induzir a expressão de eNOS e, consequentemente, a geração de óxido nítrico, a qual leva à inibição da expressão de moléculas de adesão (Andersen *et al*., 2004; Marik & Ragavanh, 2004; Butler *et al.*, 2005; Taylor & Beilman, 2005). Por fim, observam-se ainda efeitos anti-trombóticos e fibrinolíticos associados à supressão da expressão do FT e do PAI-1 (Marik & Ragavanh, 2004).

1.2.8. Controlo da hiperglicemia de stress

No que diz respeito ao maneio da hiperglicemia de stress em doentes não diabéticos, a nível da medicina humana, podem ser consideradas três abordagens distintas:

- Manutenção da hiperglicemia:
  - Em situações onde a captação de glicose por parte do sistema nervoso central se possa apresentar comprometida, nomeadamente estados de hipotensão e hipovolemia.
- Aumento da taxa de renovação da glicose através da administração de insulina em associação com glicose ou isoladamente:
  - Quando se pretende o aumento da utilização de glicose por parte de tecidos sensíveis à insulina, tal como se verifica em casos de trauma ou na presença de queimaduras.
- Não efetuar tratamento:
  - Em casos onde não se verifiquem alterações a nível das necessidades energéticas, como é possível observar em situações de dor associada a lesões

traumáticas cuja gravidade não é suficiente para levar ao aumento da utilização de glicose por parte dos tecidos afetados. Contudo, caso a hiperglicemia desenvolvida se agrave, esta pode ser controlada através da administração de insulina (Moses, 2013).

Para além da administração de insulina, o uso de determinados fármacos como glucocorticoides, vasopressores e certos anestésicos (ketamina, morfina e agonistas dos recetores α-2), assim como suplementos (dextrose, alimentação parentérica) que possam potenciar a hiperglicemia deve ser limitado ou evitado (Knieriem *et al*., 2007; Moghissi *et al.*, 2009; Silverstein & Campbell, 2012).

1.2.8.1. Insulinoterapia

Em 2001, a nível da medicina humana, um estudo levado a cabo por Van den Berghe *et al.* demonstrou uma associação entre a insulinoterapia intensiva aplicada a doentes pós-cirúrgicos com hiperglicemia e uma redução na morbilidade e mortalidade dos mesmos. Contudo, mais tarde, o mesmo grupo obteve resultados distintos após aplicar esta terapia em doentes numa unidade de cuidados intensivos, não se tendo observado uma redução na mortalidade, apenas a nível da morbilidade (Van den Berghe *et al*., 2006). Estudos posteriores vieram a revelar uma associação entre esta terapia e um aumento de episódios graves de hipoglicemia, sendo que, mais recentemente, o ensaio clínico NICE-SUGAR constatou que protocolos de terapia intensiva com insulina (81-108 mg/dL) se apresentavam associados a taxas de hipoglicemia e, consequentemente, de mortalidade mais elevadas em comparação com protocolos convencionais de insulinoterapia (≤ 180 mg/dL) (The NICE-SUGAR Study Investigators, 2009; The NICE-SUGAR Study Investigators, 2012). Num estudo retrospetivo levado a cabo por Kutcher *et al.*, em 2011, também se verificou que uma terapia mais moderada gerou menos episódios de hiperglicemia e hipoglicemia, bem como menores flutuações nas concentrações de glicose. Assim, atualmente ambas a AACE (*American Association of Clinical Endocrinologists*) e a ADA (*American Diabetes Association*) recomendam o uso de insulina para controlo da hiperglicemia em doentes críticos, devendo os níveis de glicose ser mantidos entre 140 e 180 mg/dL, sendo que valores inferiores a 110 mg/dL não são recomendáveis (Moghissi *et al.*, 2009). Em 2012, a *Surviving Sepsis Campaign* emitiu recomendações para o controlo da glicemia em doentes críticos com sépsis grave com base nos valores anteriores, indicando que a terapia com insulina deve ser instituída após duas medições de glicemia consecutivas cujos valores sejam superiores a 180

mg/dL, sendo este o limite superior para os níveis de glicemia aceitáveis, os quais devem ser monitorizados a cada 1 a 2 horas até se obter a estabilização dos mesmos, passando, de seguida, a ser monitorizados a cada 4 horas (Dellinger *et al.*, 2013).

No que diz respeito ao modo de administração, na unidade de cuidados intensivos, a modalidade mais eficiente é a infusão contínua por via endovenosa (IV), podendo ser utilizada insulina de ação curta (insulina regular) ou análogos da insulina de ação rápida (insulina lispro, aspart). Entre estes, os análogos da insulina são preferíveis uma vez que possuem um mecanismo de absorção mais previsível e uma reduzida variabilidade farmacocinética, minimizando a incidência de episódios de hipoglicemia (Moghissi *et al*., 2009; Bajwa, *et al*., 2013). Assim, tendo em conta a curta semi-vida destes tipos de insulina, o seu aporte através desta via permite que se efetuem rápidos ajustes nas doses administradas (Moghissi *et al*., 2009).

Atualmente, a nível da medicina veterinária, devido ao número insuficiente de estudos existentes, a insulinoterapia em doentes críticos hiperglicémicos ainda não é recomendada, sendo que certos autores não o aconselham, tendo em conta os riscos que a hipoglicemia acarreta (Knieriem *et al.*, 2007; Silverstein & Otto, 2012; Goggs & Lewis, 2014). Contudo, outros autores afirmam que a terapia com insulina deve ser considerada em doentes críticos que apresentem concentrações de glicose sanguínea superiores a 200 mg/dL, podendo esta ser benéfica caso se efetue um controlo menos apertado, aplicando-se estratégias para manter as concentrações de glicose sanguínea entre 80 e 180 mg/dL (Silverstein & Campbell, 2012; Silverstein & Otto, 2012; Loose, 2016).

Em 2007, Knieriem *et al.* propuseram um protocolo intensivo para o controlo glicémico em doentes não diabéticos com trauma da cabeça ou sépsis onde se sugere a administração de uma dose de insulina inferior à utilizada em doentes diabéticos, de 0,25 a 1 U/Kg/dia, diluída em 250 mL de solução salina, numa taxa de infusão de 10 mL/h, sendo esta reduzida em 50 a 75% assim que se atinjam valores de glicemia inferiores a 150 mg/dL, os quais devem ser frequentemente monitorizados (Knieriem *et al.*, 2007; Silverstein & Campbell, 2012). Os autores recomendam ainda o ajuste da infusão contínua de insulina de modo a manter as concentrações de glicose entre 85 e 130 mg/dL, devendo esta ser descontinuada caso se detetem concentrações inferiores a 85 mg/dL (Knieriem *et al*., 2007).

Em 2012, baseando-se nas recomendações providenciadas pela *Surviving Sepsis Campaign* relativamente ao controlo da glicose na sépsis grave, Serrano propôs o uso de insulina por via endovenosa no controlo da hiperglicemia em casos graves de sépsis, após a

sua estabilização. O principal objetivo seria a manutenção da glicemia em valores aproximados ou inferiores a 150 mg/dL, sendo a terapia instituída perante medições superiores a 180 mg/dL. O autor referencia ainda a necessidade de uma fonte de aporte calórico de glicose e da monitorização da glicemia (a cada 1-2 horas até à estabilização e de 4 em 4 horas após a mesma) (Serrano, 2012).

Por último, Silverstein & Campbell (2012), sugerem a administração de insulina regular numa dose de 0,1-0,25 U/Kg por via intramuscular ou através da implementação de uma infusão contínua, por via intravenosa, na dose de 1,1 – 2,2 U/Kg/dia, devendo-se proceder à monitorização da glicemia a cada 1 a 2 horas, o que irá permitir averiguar a resposta à terapia, sendo esta ajustada conforme necessário.

2. OBJETIVOS

O presente estudo teve como intuito averiguar se, em cães, o desenvolvimento de hiperglicemia perante situações de SRIS ou sépsis é indicativo de um mau prognóstico, uma vez que, a nível da medicina humana, diversos estudos têm vindo a demonstrar esta relação (Umpierez *et al.*, 2002; Krinsley, 2003, Leonidou *et al*., 2008). Por outro lado, pretendeu-se investigar se a hiperglicemia desenvolvida nestes casos constitui um fator de prognóstico independente ou se a presença de hiperlactatemia concomitante contribui para o aumento da morbilidade e mortalidade, tendo-se considerado como hiperlactatemia níveis séricos de lactato superiores ou iguais a 2,5 mmol/L (Hughes, 2010; Cortellini, *et al.*, 2015).

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. População estudada

A população estudada contemplou 34 cães admitidos no Hospital Veterinário da Arrábida (HVA), ao longo de um período de 6 meses, entre 21 de setembro de 2015 e 21 de março de 2016, que se enquadraram nos critérios de inclusão.

3.2. Critérios de inclusão

Para inclusão no estudo, foram considerados cães que, satisfazendo, no mínimo, dois dos critérios de SRIS ou, em situações de suspeita de infeção ou sépsis, dois dos parâmetros

da escala qSOFA, desenvolveram hiperglicemia, quer aquando da admissão ou durante o período de internamento, tendo-se, para tal, definido hiperglicemia como uma concentração sanguínea de glicose superior ou igual a 120 mg/dL (Torre *et al*., 2007; Silverstein & Campbell, 2012).

3.3. Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os cães que não manifestaram hiperglicemia ou um número suficiente de critérios de SRIS ou de parâmetros da escala de qSOFA. Excluíram-se ainda todos os animais previamente diagnosticados com diabetes, assim como aqueles cujo desenvolvimento de hiperglicemia se sucedeu no seguimento de uma crise de estado de mal epilético.

Relativamente aos gatos, apesar da existência de casuística para inclusão no estudo, optou-se por não o fazer, uma vez que uma grande percentagem destes animais tem propensão para o desenvolvimento de hiperglicemia perante situações de stress psicológico, nomeadamente em situações que requeiram a sua manipulação. Como tal, os valores obtidos poderiam não refletir necessariamente as alterações metabólicas verificadas em situações de SRIS nem a gravidade das mesmas.

3.4. Protocolo clínico e recolha de dados estatísticos

A abordagem inicial aos doentes inseridos no estudo consistiu na obtenção da sua anamnese, da qual foi possível a recolha de diversas variáveis, como o género, idade e raça, assim como na execução de um rigoroso exame clínico, o qual possibilitou a análise de diversos parâmetros vitais, como a frequência cardíaca (FC) e respiratória (FR), temperatura corporal (TºC), coloração das membranas mucosas (MM) e tempo de repleção capilar (TRC), eletrocardiograma (ECG), pressão arterial média (PAM), intensidade do pulso femoral e avaliação do estado mental. Esta avaliação foi efetuada aquando da admissão, durante o período de consulta ou, em situações de urgência, na sala de triagem ou diretamente na unidade de cuidados intensivos (UCI). A UCI encontra-se provida de diversos equipamentos essenciais à estabilização e monitorização de doentes críticos, dispondo de um aparelho anestésico (Matrx VMS®, Midmark, Ohio, EUA), concentrador de oxigénio (Philips Ever*Flo*, Respironics, Inc., Pensilvânia, EUA) e de um monitor eletrónico (Monitor Krutech 420 F,

KRUSSE, Langeskov, Dinamarca) que permite a monitorização contínua da FC, FR e PAM, assim como a obtenção de um traçado eletrocardiográfico, capnografia e oximetria.

Durante o período de hospitalização, os doentes críticos permaneceram sob monitorização permanente, enquanto que os restantes foram submetidos ao protocolo de monitorização do HVA, realizado entre 3 a 4 vezes por dia. Nestas situações, recorreu-se a um eletrocardiógrafo portátil (*Smart* ECG, SE-6, Servive, Valença, Portugal) para a avaliação do ECG e ao método oscilométrico (petMAP™ *graphic II*, Mano Médical, Taden, França) para a medição da pressão arterial.

Como parte da abordagem primária obtiveram-se ainda amostras sanguíneas para a realização de análises hematológicas (hemograma) e bioquímicas, cujo painel incluiu as seguintes provas: albumina (ALB), alanina aminotransferase (ALT), ureia (BUN), creatinina (CREA), glicose (GLU), bilirrubina total (TBIL) e proteínas totais (TP).

A colheita das amostras sanguíneas foi executada através da punção da veia jugular, efetuada com recurso a uma seringa de 2 mL e uma agulha estéril de 23 gauge, após a realização de tricotomia e assepsia devida da região. Para a obtenção do hemograma, introduziu-se 1 mL de sangue num tubo estéril (VetCollect®, IDEXX, Maine, EUA) contendo ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), o qual foi inserido num analisador hematológico automático (LaserCyte®, IDEXX, Maine, EUA), de modo a ser processado e analisado. Por outro lado, para a aquisição dos valores das bioquímicas séricas, colocaram-se 0,7 mL de sangue num separador de sangue total contendo heparina de lítio para serem processados num analisador bioquímico automático (Catalyst One™, IDEXX, Maine, EUA). É ainda de referir que estes procedimentos foram realizados à admissão, antes da instituição de terapêuticas medicamentosas e, posteriormente, consoante necessário ao longo do período de internamento.

A medição dos níveis de lactato sanguíneo foi efetuada à parte das restantes análises bioquímicas, no momento em que se detetou a hiperglicemia, tendo-se, para tal, dispensado uma gota de sangue para uma tira de lactato, previamente inserida no aparelho de medição de lactato (THE EDGE KIT, Plurivet®, Almoster, Portugal). Esta medição foi repetida 6 horas após a primeira mensuração de modo a permitir a avaliação da sua depuração, uma vez que, certos estudos indicam que a evolução das concentrações séricas de lactato ao longo do tempo constitui um indicador de prognóstico mais significativo do que a realização de uma única medição aquando da admissão (Cortellini *et al*., 2015).

Além destas análises, em determinados casos, de acordo com o quadro clínico, recorreram-se ainda a exames complementares adicionais, como a obtenção de ionograma, tempos de coagulação, ácidos biliares ou análises hormonais (cortisol e tiroxina [T4]), assim como a execução de exames radiológicos e/ou ecográficos.

3.5. Análise dos dados estatísticos

Tendo em conta os critérios de inclusão e de exclusão, ao longo do período em que decorreu a recolha de dados, como referido, foi possível a obtenção de uma amostra composta por 34 cães, a partir da qual foi possível adquirir informação relativa a diversas variáveis, como o género, idade, raça, peso, etiologia, grau de hiperglicemia e de hiperlactatemia, número de animais sobreviventes e não sobreviventes (taxa de mortalidade), assim como o número de dias de internamento (apêndice I).

Com a informação recolhida relativamente à sobrevivência dos animais foi possível estimar a taxa de mortalidade da amostra.

Os restantes dados foram submetidos a uma análise estatística descritiva, bem como a uma análise estatística inferencial, baseada em testes t e ANOVA, para comparação de médias, e em correlações de Pearson. Algumas das variáveis, nomeadamente o peso, a idade e o grau de hiperglicemia e de hiperlactatemia foram categorizadas para ser também possível o seu tratamento como variáveis categóricas, estimando-se, assim, as relações existentes entre variáveis através de testes de chi-quadrado.

4. RESULTADOS

4.1. Análise estatística descritiva

Dos 34 casos estudados, 23 (67,6%) constituíram o grupo de sobreviventes, enquanto que os restantes 11 (32,4%), morreram, pelo que foram inseridos no grupo de não sobreviventes. Como tal, definiu-se a taxa de mortalidade da amostra com o valor de 32,4%.

No que diz respeito ao género, 18 casos (52,9%) pertenciam ao género masculino, sendo que os restantes 16 elementos (47,1%) pertenciam ao género feminino. A tabela 10 apresenta a distribuição dos géneros de acordo com a sobrevivência, ou não, dos animais.

Tabela 10 – Distribuição da amostra pelos grupos de animais sobreviventes e não sobreviventes consoante o género.

Género	Sobreviventes		Não sobreviventes		Total	
	Fi	**Fr**	**Fi**	**Fr**	**Fi**	**Fr**
Macho	13	38,2%	5	14,7%	18	52,9%
Fêmea	10	29,4%	6	17,6%	16	47,1%
Total	23	67,6%	11	32,4%	34	100%

No que diz respeito à raça, a amostra contemplou 12 raças distintas e um grupo de animais sem raça definida (SRD).

O grupo de animais de raça prevaleceu, com uma frequência relativa de 58,8%, o correspondente a 20 casos, 15 (44,1%) sobreviventes e 5 (14,7%) não sobreviventes, em relação ao grupo de animais de raça indeterminada, no qual se registaram 14 casos (41,2%), entre os quais, 8 (23,5%) sobreviventes e 6 (17,7%) não sobreviventes.

O gráfico 2 apresenta a distribuição de sobreviventes e não sobreviventes por raça.

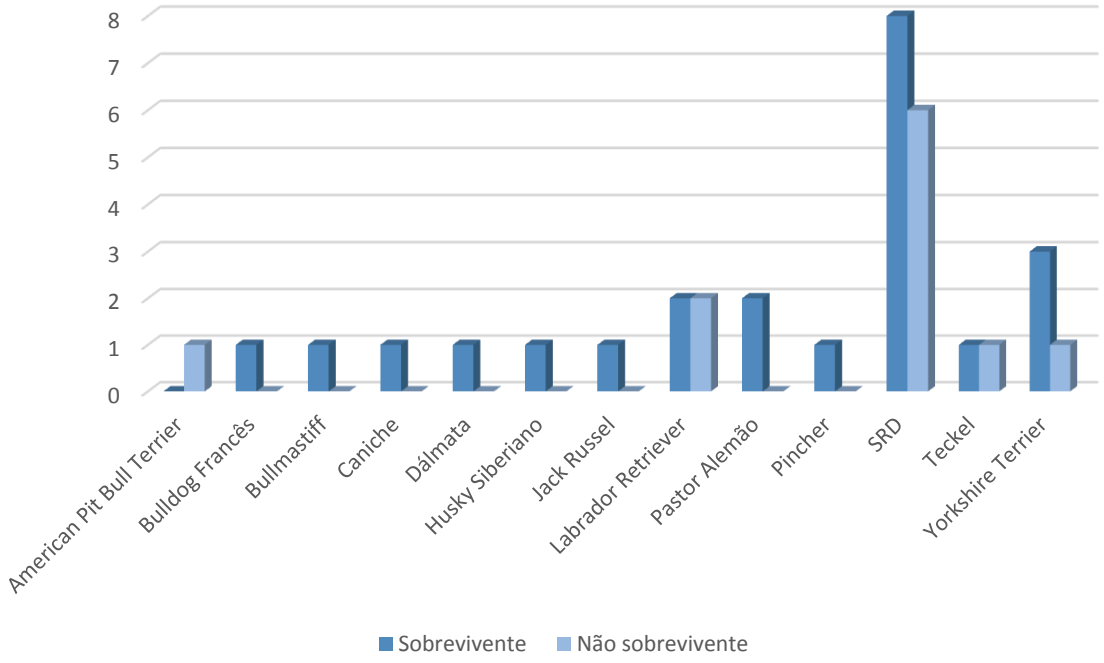

Gráfico 2 – Representação gráfica da distribuição da amostra consoante a raça.

De modo a se proceder à análise da distribuição das diferentes faixas etárias, formaram-se três grupos, tendo-se considerado como jovem, uma idade inferior a um ano, adulto entre 1 e 7 anos e geriátrico uma idade superior a 7 anos. A tabela 11 apresenta a distribuição dos animais por classe etária e por grupos de sobreviventes e não sobreviventes.

Tabela 11 – Distribuição das classes etárias da amostra pelos grupos de sobreviventes e não sobreviventes.

Classe etária (anos)	Sobreviventes		Não sobreviventes		Total	
	Fi	**Fr**	**Fi**	**Fr**	**Fi**	**Fr**
< 1	1	2,9%	0	0%	1	2,9%
1 - 7	13	38,2%	6	17,7%	19	55,9%
> 7	9	26,5%	5	14,7%	14	41,2%
Total	23	67,6%	11	32,4%	34	100%

Para a análise da distribuição da amostra consoante o peso corporal, esta foi dividida em três grupos, tendo-se classificado como animais de pequeno porte, aqueles que apresentaram um valor entre 0 e 10 Kg, porte médio, entre > 10 e 25 Kg e, grande porte, um peso > 25 Kg. O gráfico 3 representa a distribuição da amostra, sob a forma de frequências relativas, consoante o peso corporal.

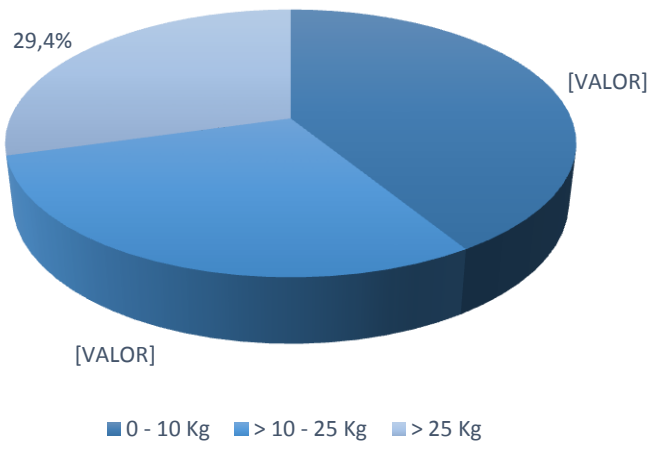

Gráfico 3 – Representação gráfica da distribuição da amostra consoante o peso corporal.

Quanto às etiologias que estiveram na base do desenvolvimento da SRIS/sépsis e, consequentemente, da hiperglicemia, em 32,4% (11/34) dos casos, estas tiveram origem a nível do trato gastrointestinal ou das glândulas anexas, constituindo o grupo mais prevalente.

De seguida, destacaram-se as causas traumáticas, com uma frequência relativa de 26,5%, (9/34). Estas constituíram o grupo que apresentou o maior grau de mortalidade, tendo incluído 4 (36,4%) dos 11 doentes não sobreviventes.

Relativamente aos casos oncológicos, 3/4 (75%) foram submetidos a procedimentos cirúrgicos, sendo que, num dos casos, o desenvolvimento de hiperglicemia precedeu o procedimento, enquanto que, nos restantes, este verificou-se durante o período pós-cirúrgico. Adicionalmente, um dos doentes pertencentes ao grupo de etiologias gastroentéricas e das glândulas anexas e outro pertencente ao grupo de etiologias traumáticas também desenvolveram hiperglicemia a nível pós-cirúrgico.

As etiologias cardíacas observaram-se em 8,8% (3/34) dos casos, enquanto que as etiologias urológicas e toxicológicas obtiveram uma frequência relativa de 5,9% (2/34). Por último, as causas de origem infeciosa e ginecológica foram as que apresentaram menor expressão (2,9%) (gráfico 4).

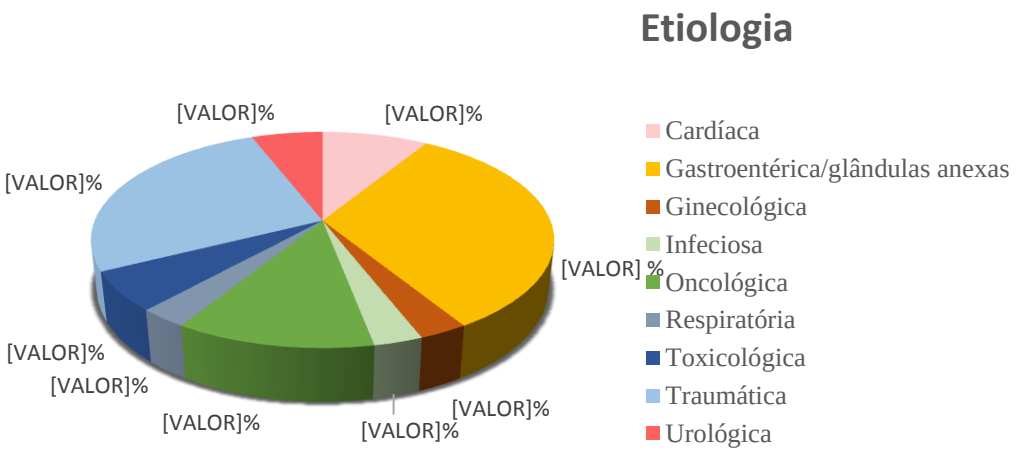

Gráfico 4 – Representação gráfica da distribuição da amostra consoante a etiologia.

A tabela 12 apresenta a distribuição de sobreviventes e não sobreviventes de acordo com a etiologia.

Tabela 12 – Distribuição da amostra pelos grupos de animais sobreviventes e não sobreviventes consoante a etiologia.

Etiologia	Sobreviventes		Não sobreviventes		Total	
	Fi	**Fr**	**Fi**	**Fr**	**Fi**	**Fr**
Cardíaca	2	5,9%	1	2,9%	3	8,8%
Gastroentérica/glândulas anexas	8	23,5%	3	8,8%	11	32,4%
Ginecológica	1	2,9%	0	0%	1	2,9%
Infeciosa	0	0%	1	2,9%	1	2,9%
Oncológica	2	5,9%	2	5,9%	4	11,8%
Respiratória	1	2,9%	0	0%	1	2,9%
Toxicológica	2	5,9%	0	0%	2	5,9%
Traumática	5	14,7%	4	11,8%	9	26,5%
Urológica	2	5,9%	0	0%	2	5,9%
Total	23	67,6%	11	32,4%	34	100%

De modo a avaliar a influência do grau de hiperglicemia no prognóstico, criaram-se três grupos com base na concentração sanguínea de glicose. O grupo 1 consistiu em doentes com valores de glicemia entre 120 e 160 mg/dL, o grupo 2 incluiu doentes com níveis de glicose sanguínea entre 161 e 200 mg/dL, e por fim, o grupo 3 destinou-se a doentes com concentrações superiores a 200 mg/dL. A tabela 13 apresenta a distribuição destes três grupos por animais sobreviventes e não sobreviventes.

Tabela 13 – Distribuição da amostra de doentes sobreviventes e não sobreviventes consoante o grau de hiperglicemia.

Glicemia (mg/dL)	Sobreviventes		Não sobreviventes		Total	
	Fi	**Fr**	**Fi**	**Fr**	**Fi**	**Fr**
120 – 160	10	29,4%	5	14,7%	15	44,1%
161-200	10	29,4%	1	2,9%	11	32,4%
> 200	3	8,8%	5	14,7%	8	23,5%
Total	23	67,6%	11	32,4%	34	100%

Considerando cada grupo de modo individual, em que a totalidade dos casos corresponde a uma frequência relativa de 100%, no grupo 1, o grupo de sobreviventes predominou, com uma frequência relativa de 66,7%, em contraste com os 33,3% que

compuseram o grupo de não sobreviventes. No grupo 2, os sobreviventes também se destacaram, constituindo 90,9% dos casos. Já no grupo 3, os doentes que não sobreviveram (62,5%) prevaleceram sobre os sobreviventes (37,5%).

De modo a avaliar se, em situações de hiperglicemia, o desenvolvimento de hiperlactatemia concomitante influencia o prognóstico, analisaram-se ainda as concentrações sanguíneas de lactato observadas à admissão nos doentes sobreviventes e não sobreviventes no estudo em cada um dos grupos de hiperglicemia. Para tal, formaram-se três grupos de acordo com o nível de lactato sanguíneo. O primeiro grupo foi composto por doentes com concentrações normais de lactato (< 2,5 mmol/L), no segundo grupo inseriram-se doentes com hiperlactatemia ligeira a moderada (2,5 – 4 mmol/L) e no terceiro grupo, doentes com hiperlactatemia grave (4,1 – 7 mmol/L).

Assim, verificou-se que todos os casos cujo valor de lactato à entrada no estudo se apresentava dentro da normalidade (< 2,5 mmol/L), sobreviveram, apresentando uma frequência relativa de (20,6%), correspondente a 7/34 casos. Os restantes 27/34 (79,4%) casos apresentaram hiperlactatemia (≥ 2,5 mmol/L).

A tabela 14 apresenta a distribuição dos animais sobreviventes e não sobreviventes de acordo com o grau de hiperglicemia e de lactatemia.

Tabela 14 – Distribuição dos doentes sobreviventes e não sobreviventes consoante o nível de glicemia e a primeira medição de lactato. S - Sobreviventes; NS – Não Sobreviventes.

Lactatemia (mmol/L) x Glicemia (mg/dL)	< 2,5			2,5 - 4			4,1-7			Total
	S	NS	**Total**	S	NS	**Total**	S	NS	Total	
120 – 160	2	0	**2**	3	1	**4**	5	4	**9**	15
161 – 200	5	0	**5**	3	0	**3**	2	1	**3**	11
> 200	0	0	**0**	2	2	**4**	1	3	**4**	8
Total	7	0	**7**	8	3	**11**	8	8	**16**	34

De modo a averiguar a influencia da evolução das concentrações séricas de lactato no prognóstico, efetuaram-se duas medições de lactato, com 6 horas de intervalo.

Dos 16/23 (69,6%) casos de sobreviventes que desenvolveram hiperlactatemia, 10/16 (62,5%) apresentavam valores normais de lactato às 6 horas após a primeira medição, enquanto que 6/16 (37,5%) não conseguiram resolver a hiperlactatemia antes da segunda

medição. Por outro lado, verificou-se que todos os doentes não sobreviventes desenvolveram hiperlactatemia e que, 6 horas após a primeira mensuração, 6/11 (54,5%) ainda apresentavam concentrações séricas de lactato superiores a 2,5 mmol/L.

4.2. Análise estatística inferencial

No que diz respeito à análise estatística inferencial, inicialmente pretendeu-se avaliar a existência de correlações significativas entre os níveis de glicemia e lactatemia (na primeira e na segunda medição), bem como entre estas três variáveis e as restantes variáveis quantitativas.

Foi apenas detetada uma correlação significativa entre a primeira e a segunda medição de lactato (r = 0,446, p = 0,020), indicando a existência de uma tendência significativa para que quanto maior o valor da primeira medição de lactato, maior seja o valor da segunda medição de lactato. Não foi encontrada uma correlação entre os valores de glicemia e os valores de lactato.

A análise prosseguiu com a determinação da existência de diferenças significativas na média de valores de glicemia e lactatemia entre os grupos de animais sobreviventes e não sobreviventes. Para tal foram realizados testes t para amostras independentes. Os resultados, presentes na tabela 15, indicam a existência de uma diferença significativa na média dos valores da primeira medição de lactato (1,9672 mmol/l em média superior no grupo dos não sobreviventes), mas tal não se verificou para os valores de glicemia nem para os valores da segunda medição de lactato.

Tabela 15 – Comparação de médias de glicemia e lactatemia entre grupos de sobreviventes e não sobreviventes.

		Média	Diferença média	*p*
Glicemia (mg/dL)	Sobreviventes	173,91	34,269	0,184
	Não sobreviventes	208,18		
1ª Lactatemia (mmol/L)	Sobreviventes	3,178	1,9672	0,001
	Não sobreviventes	5,145		
2ª Lactatemia (mmol/L)	Sobreviventes	2,294	0,6244	0,224
	Não sobreviventes	2,918		

De modo a avaliar a influência da hiperglicemia e da hiperlactatemia na morbilidade dos doentes, estimou-se, com recurso a testes ANOVA, a existência de diferenças

significativas para as médias de glicemia e lactatemia de acordo com o tempo de internamento, sendo que, para tal, formaram-se três grupos consoante o período de hospitalização. No primeiro grupo, incluíram-se os doentes cujo período de internamento foi mais reduzido, entre 0 e 7 dias, o segundo grupo abrangeu o período compreendido entre os 8 e os 14 dias e o terceiro grupo foi constituído por doentes com um tempo de hospitalização superior a 14 dias.

Foram encontradas diferenças significativas para a média dos valores de lactato na primeira avaliação ($F(2, 31) = 5{,}038$, $p = 0{,}013$), sendo que os testes post-hoc de Tukey HSD indicam a existência de diferenças significativas entre a média dos níveis de lactatemia do grupo 2 (8 – 14 dias) e dos grupos 1 (0 – 7 dias) e 3 (> 14 dias), de acordo com a tabela 16. Não foram encontradas diferenças entre os grupos 1 e 3.

Tabela 16 – Diferença média de lactatemia entre grupos de acordo com o período de internamento.

Período de internamento		Diferença média (mmol/L)	*p*
Grupo 2	Grupo 1	-1,6971	0,023
	Grupo 3	-2,0214	0,029

O gráfico 5 representa a média de lactatemia por grupos de acordo com o tempo de internamento, demonstrando graficamente a diferença estatística entre os diferentes grupos, sendo que, os animais com um período de internamento compreendido entre 8 e 14 dias (grupo 2) apresentaram valores de lactatemia claramente inferiores aos dos grupos 1 e 3.

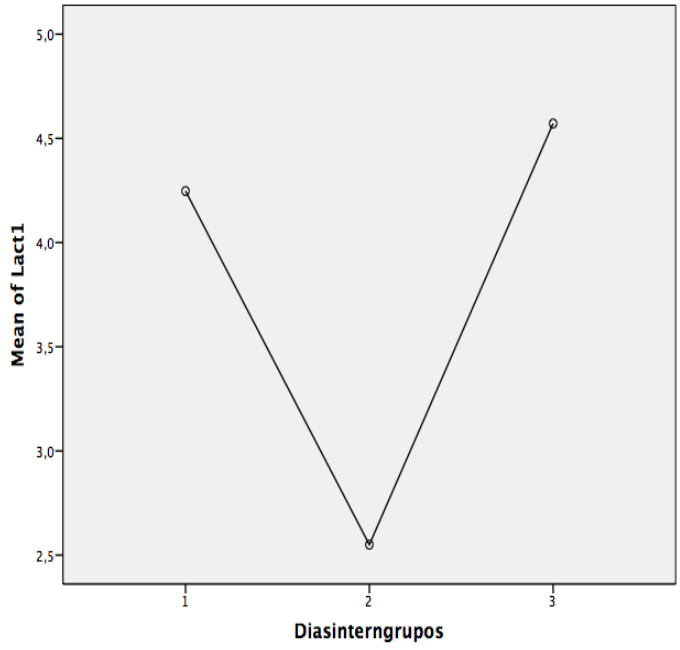

Gráfico 5 - Representação gráfica da média de lactatemia consoante o período de internamento.

Apesar de não terem sido identificadas diferenças significativas para a glicemia, considera-se relevante a apresentação do gráfico 6 e da tabela 17, que sugerem uma maior média de glicemia no grupo 3 de tempo de internamento (duração > 14 dias), embora reconhecendo que a diferença entre as médias não é significativa.

Tabela 17 – Diferença média de glicemia entre grupos de acordo com o período de internamento.

Período de internamento		Diferença média (mg/dL)
Grupo 3	Grupo 1	18,941
	Grupo 2	22,200

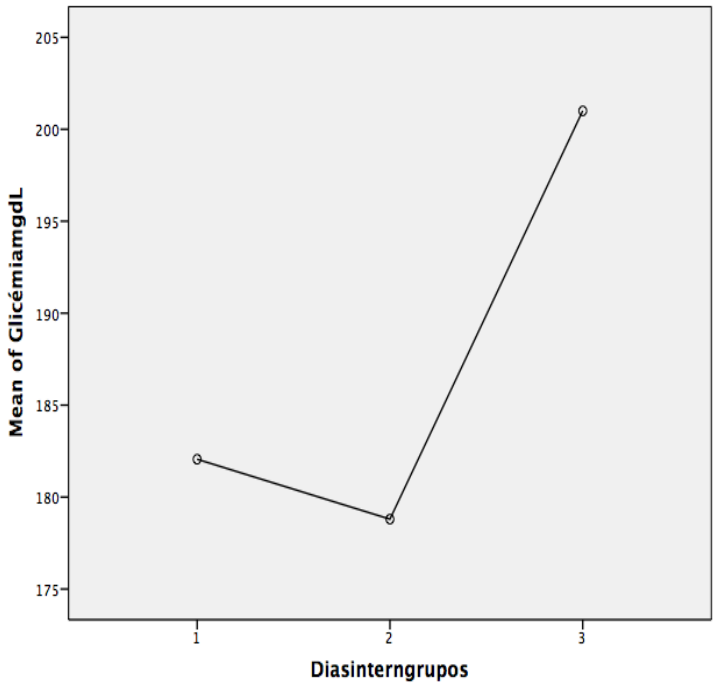

Gráfico 6 - Representação gráfica da média de glicemia consoante o tempo de internamento.

Os dias de internamento e a sua relação com as diferentes variáveis foram ainda analisados separadamente consoante a sobrevivência, ou não, dos animais. De facto, realizando um teste de chi^2, foi possível detetar uma diferença significativa entre os três grupos de dias de internamento e a sobrevivência dos animais (chi^2 (2, N=34) = 6,815, p = 0,033), sugerindo-se uma maior proporção de animais não sobreviventes associados a um

menor período de internamento, estando os animais sobreviventes associados a períodos de internamento mais prolongados, ou seja, a uma maior morbilidade.

Procedeu-se, de seguida, à análise das várias relações estatísticas com os dias de internamento, estando os animais separados em dois grupos – sobreviventes e não sobreviventes. Não foi possível detetar nenhuma relação entre os dias de internamento dos animais não sobreviventes e as restantes variáveis (glicemia, lactatemia, idade ou peso). O mesmo se pode sugerir em relação aos animais sobreviventes para os quais, ainda assim, pode ser interessante notar o carácter crescente da glicemia ao longo do período de internamento, como se pode observar no gráfico 7, resultante de um teste ANOVA.

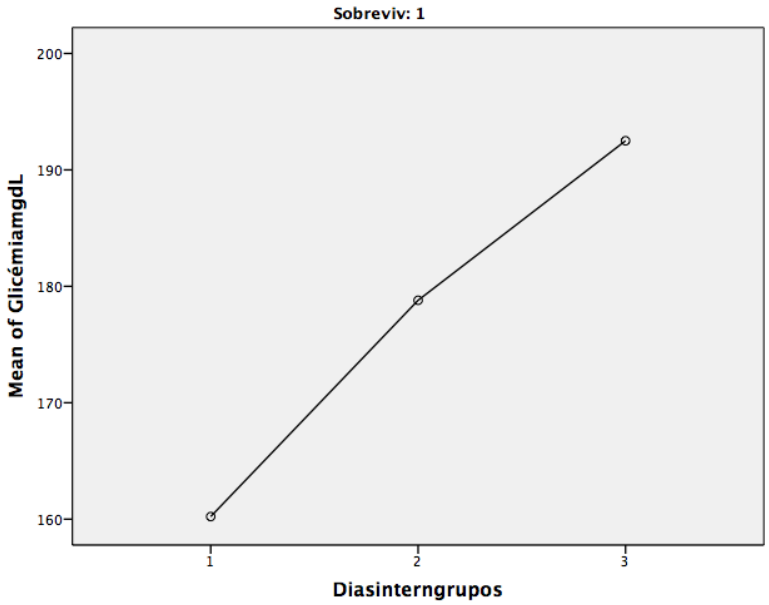

Gráfico 7 – Representação gráfica da média de glicemia consoante o tempo de internamento nos animais sobreviventes.

Foram ainda realizados testes ANOVA para comparação das médias de glicemia e lactatemia de acordo com os diferentes grupos de etiologia, não tendo sido encontradas diferenças significativas.

A comparação das médias de glicemia entre doentes sobreviventes e não sobreviventes não foi possível em todas as etiologias, contudo, no caso das etiologias traumáticas, foi encontrada uma diferença tendencialmente significativa na média da glicemia entre animais sobreviventes e não sobreviventes (p = 0,070), apresentando os animais não sobreviventes uma glicemia, em média, 87,650 mg/dL superior.

No que diz respeito à comparação das médias de lactatemia entre doentes sobreviventes e não sobreviventes, no grupo de etiologias gastroentéricas ou das glândulas

anexas detetou-se uma diferença significativa na média da lactatemia entre animais sobreviventes e não sobreviventes (p = 0,041), apresentando os animais não sobreviventes uma lactatemia, em média, 2,0875 mmol/dL superior.

A tabela 18 apresenta a média das concentrações sanguíneas de glicose e lactato em cada tipo de etiologia.

Tabela 18 – Glicemia e lactatemia médias por etiologia.

Etiologia	Glicemia (mg/dL)	Lactatemia 1 (mmol/L)	Lactatemia 2 (mmol/L)
Cardíaca	151,33	4,333	2,800
Gastroentérica/ glândulas anexas	152,73	4,082	2,360
Ginecológica	173,00	1,100	---
Infeciosa	230,00	3,700	2,300
Oncológica	199,25	4,850	2,750
Respiratória	190,00	1,600	---
Toxicológica	205,00	4,050	2,400
Traumática	215,56	3,767	2,700
Urológica	208,00	2,000	2,600

Os testes ANOVA executados para comparação das médias de glicemia e lactatemia de acordo com os diferentes grupos de idade não permitiram encontrar diferenças significativas, não se tendo, ainda, detetado diferenças assinaláveis para a glicemia considerando o peso corporal dos animais.

Utilizando as variáveis categorizadas foram realizados testes de chi-quadrado visando a determinação de potenciais relações entre os três níveis de glicemia e os três níveis de lactatemia, assim como entre as restantes variáveis (sobrevivência, género, classes de idade, períodos de internamento e etiologia).

Foi encontrada uma relação significativa entre o nível de glicemia e a sobrevivência (chi^2 (2, N=34) = 6,048, p = 0,049). Como se pode observar no gráfico 8, a proporção de animais não sobrevivente é significativamente maior no grupo 3 (> 200 mg/dL), enquanto nos grupos 1 (120 – 160 mg/dL) e 2 (161 – 200 mg/dL) a proporção de animais sobreviventes é significativamente superior.

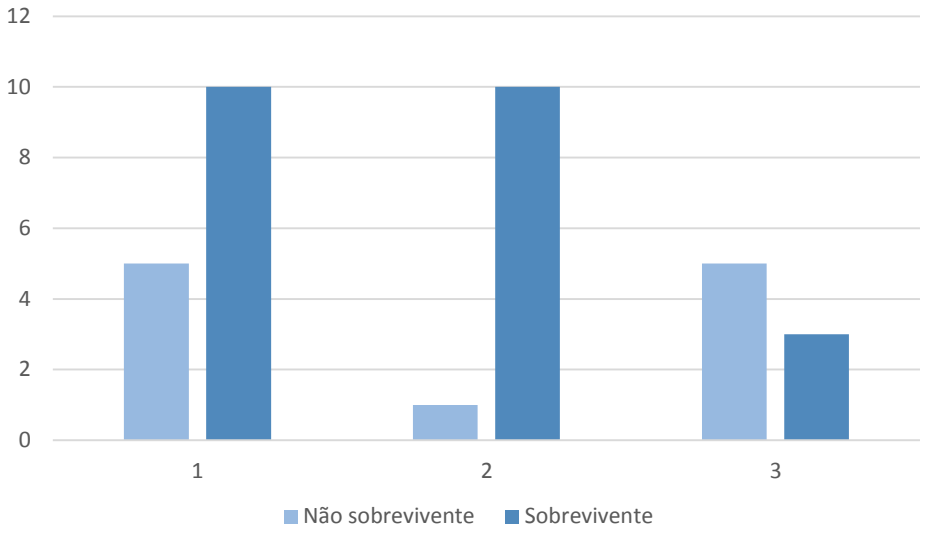

Gráfico 8 – Relação entre sobrevivência e grupos de nível de glicemia.

Foi ainda encontrada uma relação tendencialmente significativa entre o grau de lactatemia e a sobrevivência (chi^2 (2, N=34) = 5,754, p = 0,056). Como se pode constatar no gráfico 9, a proporção de animais não sobreviventes é significativamente maior no grupo 3 (4,1 – 7 mmol/L), enquanto que no grupo 1 (< 2,5 mmol/L) não existem animais não sobreviventes e no grupo 2 (2,5 – 4 mmol/L) a proporção de animais sobreviventes é significativamente maior.

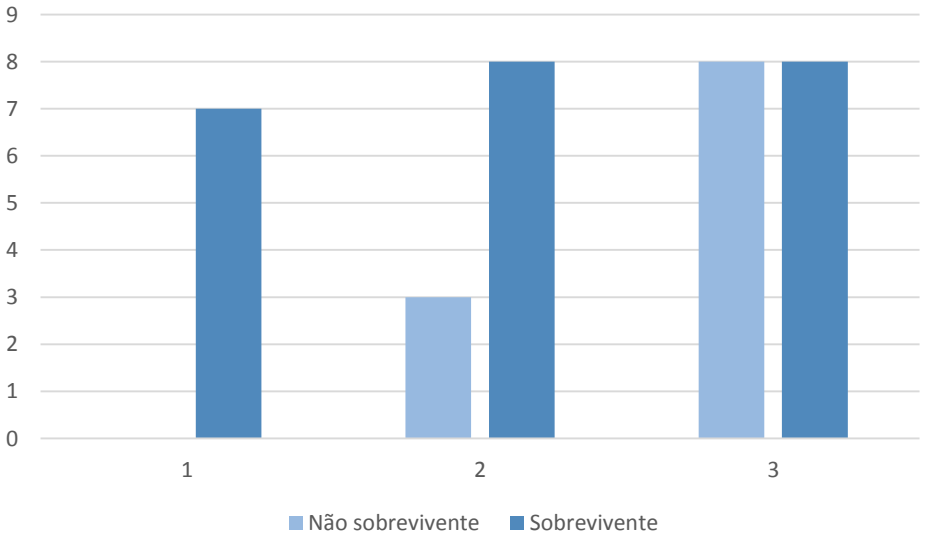

Gráfico 9 – Relação entre sobrevivência e grupos de nível de lactatemia.

Não foram observadas outras relações significativas ou com relevância para a presente dissertação.

5. DISCUSSÃO

O presente estudo teve como principal intuito investigar se, em cães com critérios de SRIS/sépsis, o desenvolvimento de hiperglicemia afeta o seu prognóstico, tendo-se, ainda, pretendido averiguar se a hiperglicemia constitui um indicador de prognóstico independente ou se este é influenciado pelo grau de lactatemia.

Do universo de 34 doentes que compuseram a amostra em estudo, 11 não sobreviveram ou foram eutanasiados, tendo-se, como tal, definido a taxa de mortalidade da amostra com o valor de 32,4%. Este resultado é semelhante ao obtido num estudo levado a cabo por Torre *et al.* (2007), onde se pretendeu avaliar a incidência e relevância clínica da hiperglicemia em cães com doença crítica, sendo que, dos 245 cães avaliados, 38 desenvolveram hiperglicemia e, entre estes, 11 não sobreviveram (29%).

Em termos etiológicos, verificou-se que as etiologias gastrointestinais ou das glândulas anexas foram as que apresentaram uma maior expressão (32,4%), o que está de acordo com o descrito por DeClue, (2014b), que indica que a sépsis, em cães, se origina principalmente a nível do trato gastrointestinal, ainda que, neste grupo, se tenham incluído causas de SRIS não infeciosa, como a pancreatite e situações de choque hemorrágico (Bone *et al.*, 1992). Relativamente a outros sistemas orgânicos, também se observaram etiologias de sépsis, como a piometra e o piotórax (Brady & Otto, 2001).

No que diz respeito às causas de origem traumática, estas compuseram o grupo que apresentou maior mortalidade, tendo-se obtido um valor médio de glicemia de 215,56 mg/dL e um valor médio da primeira medição de lactato de 3,767 mmol/L. Contudo, é de referir que os doentes não sobreviventes pertencentes a este grupo de etiologias apresentaram, em média, uma glicemia 87,650 mg/dL superior em relação aos doentes sobreviventes, resultados estes que foram tendencialmente significativos e vão de encontro ao constatado em estudos de medicina humana, os quais indicam a existência de uma associação entre o desenvolvimento de hiperglicemia secundária a lesões traumáticas e o aumento da mortalidade (Sung *et al.*, 2005). Em situações de lesão cerebral traumática, Liu-Deryke *et al.* (2009) verificaram que o grau de hiperglicemia também aparenta ser indicativo da gravidade da lesão, estando associado a um pior prognóstico. De facto, no presente estudo, constatou-se que, dos 4 doentes que apresentaram traumatismo craniano, os não sobreviventes (50%) registaram concentrações de glicose sanguínea superiores a 300 mg/dL. A nível da medicina veterinária, um estudo sugere que cães e gatos com traumatismo craniano podem apresentar hiperglicemia

e que o grau de hiperglicemia se apresenta relacionado com a gravidade da lesão, no entanto, não se observou uma relação entre os níveis de glicemia e o prognóstico (Syring *et al.*, 2001).

As etiologias cardíacas verificaram-se em 8,8% dos casos, sendo que, na literatura, um estudo demonstrou uma associação entre o desenvolvimento de hiperglicemia e um pior prognóstico em cães com insuficiência cardíaca congestiva (Brady *et al*., 2004).

Em 4 casos, o desenvolvimento de hiperglicemia ocorreu a nível pós-cirúrgico, pelo que, o stress provocado por este procedimento pode ter influenciado os níveis de glicemia, uma vez que este tipo de insulto fisiológico pode contribuir para o desenvolvimento ou agravamento da SRIS (Brady & Otto, 2001).

Quanto à avaliação da influência do grau de hiperglicemia no prognóstico, verificou-se que, apesar da diferença entre o valor médio de glicemia dos doentes sobreviventes (173,91 mg/dL) e a média de glicemia dos doentes não sobreviventes (208,18 mg/dL) não ter revelado significância estatística, a média do grupo de não sobreviventes foi 34,269 mg/dL superior à do grupo de sobreviventes. Por outro lado, ao se compararem as proporções de animais sobreviventes e não sobreviventes nos diferentes grupos de glicemia, verificou-se que o grupo de doentes com níveis de glicose sanguínea superiores a 200 mg/dL apresentou uma proporção de animais não sobreviventes significativamente superior (62,5%) à de animais sobreviventes (37,5%), enquanto que, nos restantes grupos, onde as concentrações de glicemia foram inferiores, prevaleceu o grupo de sobreviventes, tendo-se, deste modo, estabelecido uma relação significativa entre o nível de glicemia e a sobrevivência. Estes resultados assemelham-se aos resultados obtidos por Krinsley (2003) num estudo realizado em doentes críticos, a nível da medicina humana, onde, através da criação de diversos intervalos de valores de glicemia, se verificou um aumento progressivo e significativo da mortalidade consoante o aumento dos níveis de glicose sanguínea.

A nível da medicina veterinária, Torre *et al*. (2007) também verificaram que, numa amostra de cães com doença crítica, os não sobreviventes revelaram um grau de hiperglicemia mais pronunciado do que os sobreviventes. Contudo, é de referir que, no presente estudo, o grupo de doentes que apresentaram concentrações de glicose entre 161 e 200 mg/dL englobou apenas um não sobrevivente, enquanto que o grupo com valores entre 120 – 160 mg/dL registou 5 não sobreviventes, tendo ambos os grupos apresentado o mesmo número de sobreviventes. Assim, talvez seja necessário ter em consideração o grau de lactatemia destes doentes, visto que, o único não sobrevivente pertencente ao grupo 2 e 80% (4/5) dos não

sobreviventes pertencentes ao grupo 1 apresentaram concentrações de lactato sanguíneo entre 4,1 e 7 mmol/L.

A análise estatística inferencial não detetou a existência de uma correlação entre os níveis de glicose e os valores da primeira medição de lactato sanguíneo, contudo, tal não indica necessariamente que o grau de lactatemia não influencie os valores de glicemia e vice-versa, já que as funções fisiológicas destes substratos se apresentam fortemente interligadas. Deste modo, uma vez que o lactato constitui uma fonte de glicose, contribuindo para a modulação dos níveis de glicemia, particularmente em situações de stress, é necessário ter em conta este substrato aquando da avaliação da influência da hiperglicemia no prognóstico (Garcia-Alvarez *et al*., 2014b; Kaukonen *et al*., 2014).

Assim, ao se proceder à análise da influência do lactato no prognóstico, constatou-se que a média dos níveis de lactato obtidos na primeira avaliação foi significativamente superior nos doentes não sobreviventes (5,145 mmol/L) em relação aos doentes sobreviventes (3,178 mmol/L), tendo-se verificado uma tendência significativa para que, quanto maior o grau de lactatemia na primeira medição, maior o valor de lactatemia obtido às 6 horas após a primeira avaliação, o que reflete uma maior dificuldade, por parte do organismo, em reestabelecer um estado de normolactatemia. Verificou-se ainda que, do grupo de sobreviventes que desenvolveu hiperlactatemia, 37,5% não conseguiram resolver a hiperlactatemia antes da segunda avaliação, enquanto que, no grupo de não sobreviventes, 54,5% não foram capazes de normalizar os níveis de lactato durante este período. Este fator é relevante uma vez que a normalização das concentrações séricas de lactato (num período de 6 horas) constitui um fator preditivo de sobrevivência (Garcia-Alvarez *et al*., 2014a; Chertoff *et al*., 2015). Em medicina veterinária, esta relação foi evidenciada por Stevenson *et al*., (2007), os quais averiguaram que, numa amostra de cães com doença sistémica, aqueles que, às 6 horas após a primeira avaliação, apresentaram concentrações de lactato superiores ao intervalo de referência, revelaram uma maior probabilidade de não sobreviverem em relação àqueles que normalizaram os níveis de lactato.

Ainda no que diz respeito à relação do lactato com a mortalidade, no presente estudo, detetou-se uma relação tendencialmente significativa entre o grau de lactatemia e a sobrevivência, sendo que, todos os doentes que, à entrada no estudo, apresentaram concentrações de lactato inferiores a 2,5 mmol/L sobreviveram, enquanto que, no grupo que apresentou níveis de lactatemia entre 2,5 e 4 mmol/L, apesar de se terem registado 3/11 (27,3%) casos de não sobreviventes, a proporção de animais sobreviventes foi

significativamente maior. Em contraste, verificou-se que 50% (8/16) dos doentes pertencentes ao grupo com concentrações entre 4,1 e 7 mmol/L não sobreviveu, sendo a proporção de doentes não sobreviventes, neste grupo, significativamente superior em relação aos restantes grupos. Como tal, os resultados obtidos apontam para possível existência de uma relação entre a lactatemia e a mortalidade, sugerindo que um maior grau de hiperlactatemia contribui para o aumento da mortalidade e apresentam-se de acordo a literatura atual (Stevenson *et al*., 2007; Juneja *et al*., 2011; Garcia-Alvarez *et al*., 2014a,b; Cortellini *et al*., 2015).

Além da relação que se verificou entre o lactato e o prognóstico, os resultados acima descritos permitiram averiguar que, tendo em conta que a população estudada incluiu apenas doentes hiperglicémicos, todos os animais que desenvolveram apenas hiperglicemia sobreviveram, enquanto que se verificou uma maior mortalidade nos animais que apresentaram hiperlactatemia concomitante, principalmente nos casos onde as concentrações variaram entre 4,1 e 7 mmol/L. Esta constatação apresenta-se em concordância com os resultados obtidos por Green *et al.*, (2012), numa população de doentes não diabéticos com sépsis, onde se verificou que a hiperglicemia só contribuiu para o aumento do risco de mortalidade em casos em que ocorreu o desenvolvimento concomitante de hiperlactatemia.

No que toca à morbilidade, não foi possível estimar a existência de uma relação significativa entre o tempo de internamento e o grau de hiperglicemia quando se analisou a totalidade da amostra em simultâneo. Ainda assim, esta análise permitiu detetar uma maior média de glicemia no grupo que apresentou um período de hospitalização superior a 14 dias, ainda que esta não tenha sido significativamente superior às restantes. Por outro lado, o grupo de internamento entre 8 e 14 dias foi o que apresentou, em média, valores mais baixos de glicemia, sendo interessante notar que este grupo apresentou apenas doentes sobreviventes. Por outro lado, quando se analisou a relação entre os dias de internamento consoante a sobrevivência, ou não, dos doentes, foi possível verificar que, uma maior proporção de animais não sobreviventes se apresentava associada a períodos mais reduzidos de internamento, não tendo sobrevivido durante os primeiros dias de hospitalização, enquanto que os sobreviventes apresentaram períodos de hospitalização mais prolongados, tendo-se observado um caráter crescente da glicemia ao longo do período de internamento. Estes resultados encontram-se em sintonia com estudos que suportam esta relação, indicando que o desenvolvimento de hiperglicemia se apresenta associado a um maior número de dias de internamento, ou seja, a uma maior morbilidade (Umpierez *et al.*, 2002; Sung *et al.*, 2005; Torre *et al.*, 2007).

Ao se proceder à análise do efeito do lactato na morbilidade, através da comparação da média da primeira avaliação de lactato nos três grupos de dias de internamento, verificou-se que o grupo de internamento compreendido entre 8 e 14 dias obteve um valor médio de lactatemia significativamente inferior aos restantes grupos, o que, tal como referido para os níveis de glicemia, se pode ter devido ao facto de, neste grupo, se terem observado apenas doentes sobreviventes, enquanto que, nos restantes grupos, a mortalidade foi superior, o que pode justificar a existência de concentrações de lactato mais elevadas. A nível da literatura, autores como Husain *et al.* (2003), têm vindo a observar uma associação entre a hiperlactatemia e a morbilidade.

Relativamente às restantes variáveis incluídas neste estudo (género, idade e peso), não se observou nenhuma relação entre estas e o grau de hiperglicemia ou o prognóstico, o que era expectável, tendo em conta o facto de a amostra populacional ser estatisticamente reduzida e bastante heterogénea, onde todos os doentes apresentaram quadros clínicos distintos, não permitindo a avaliação de uma população individual de doentes como acontece em situações onde são estudadas as características de uma amostra que apresente a mesma etiologia, por exemplo.

Assim, como mencionado, uma das principais limitações que o presente estudo apresentou foi o facto de o mesmo ter contemplado uma amostra de pequena dimensão, o que limitou a realização de algumas inferências estatísticas, sendo que, uma amostra mais robusta poderia ter permitido a obtenção de resultados com um maior nível de significância. Por outro lado, poder-se-ia ter incluído no estudo um grupo de doentes sem hiperglicemia, de modo a determinar a prevalência da mesma ou efetuar eventuais comparações entre os dois grupos. Contudo, dada a reduzida especificidade e a abrangência dos critérios de SRIS optou-se por não se incluir este grupo, uma vez que o mesmo acabaria por ser composto por uma amostra demasiado heterogénea e distinta do grupo com hiperglicemia. Assim, o facto de todos os elementos da amostra terem apresentado hiperglicemia, permitiu torná-la mais uniforme, sendo que, de um modo geral, foi possível constatar que a hiperglicemia se desenvolveu principalmente em situações críticas, tendo a maioria dos doentes sido admitidos no hospital em regime de urgência. Por fim, ainda que a maioria das medições de glicemia tenham sido efetuadas à admissão, antes da instituição de quaisquer terapêuticas medicamentosas, em certos casos, o desenvolvimento de hiperglicemia ocorreu durante o período de internamento, não se tendo efetuado a distinção entre os dois grupos. No entanto, é de referir que, nestes casos, evitou-se o recurso a fármacos que influenciem o metabolismo da glicose.

6. CONCLUSÃO

Dada a elevada incidência de casos de SRIS observados na prática clínica, particularmente em populações de doentes críticos, tem-se vindo a verificar a necessidade da identificação de parâmetros que constituam indicadores de prognóstico desta síndrome. Assim, a nível da medicina humana, estudos recentes têm vindo a reportar uma associação entre o desenvolvimento de hiperglicemia em doentes críticos sem história pregressa de diabetes e um aumento da morbilidade e mortalidade.

Ao avaliar a relação entre o grau de hiperglicemia e o prognóstico numa população de cães com critérios de SRIS/sépsis, a presente dissertação visou constituir um contributo para a medicina veterinária, uma vez que, nesta área, a influência deste parâmetro no prognóstico não se apresenta suficientemente estudada.

Os resultados obtidos no presente estudo sugerem a existência de uma relação entre o grau de hiperglicemia e a mortalidade, sendo que, 62,5% dos doentes com níveis de glicemia superiores a 200 mg/dL não sobreviveram, enquanto que, nos grupos de animais onde os valores de glicemia foram inferiores, se verificou uma maior proporção de sobreviventes. Os doentes sobreviventes apresentaram ainda períodos de internamento mais prolongados, tendo-se observado um caráter crescente dos níveis de glicemia ao longo do período de internamento, resultados estes que apontam para a possível influência da hiperglicemia na morbilidade.

Quando se teve em consideração as concentrações séricas de lactato, constatou-se que, na maioria dos casos, a hiperglicemia foi acompanhada por hiperlactatemia, e que, valores mais elevados de lactatemia se apresentaram associados a uma maior mortalidade. Na ausência de hiperlactatemia não se verificou uma associação da hiperglicemia com a mortalidade, visto que, todos os doentes que apresentaram hiperglicemia sem hiperlactatemia concomitante sobreviveram.

Conclui-se, assim, que o grau de hiperglicemia aparenta ter algum valor na previsão do prognóstico de doentes com quadros de SRIS e sépsis, no entanto, aquando da avaliação deste parâmetro, as concentrações séricas de lactato devem ser tidas em consideração, ou seja, numa abordagem inicial a doentes críticos, a medição simultânea dos níveis sanguíneos de

glicose e lactato é essencial, uma vez que a avaliação conjunta destes parâmetros providencia informações mais precisas acerca do prognóstico do que a avaliação isolada dos mesmos.

Por fim, reforça-se a necessidade de estudos futuros, a nível da medicina veterinária, que descrevam os efeitos adversos da hiperglicemia, bem como a sua influência na mortalidade e morbilidade, sugerindo-se ainda a investigação dos efeitos da insulinoterapia no controlo dos níveis de glicemia em doentes críticos não diabéticos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abdul-Ghani, M. A., & Defronzo, R. A. (2010). Pathogenesis of Insulin Resistance in Skeletal Muscle. *J Biomed Biotechnol*, *2010*, 1–19. http://doi.org/10.1155/2010/476279

Abraham, E. (2003). Nuclear Factor-κB and Its Role in Sepsis-Associated Organ Failure. *J Infect Dis*, *187*(Suppl. 2), S364–S369.

Alba-Loureiro, T. C., Munhoz, C. D., Martins, J. O., Cerchiaro, G. A., Scavone, C., Curi, R., & Sannomiya, P. (2007). Neutrophil function and metabolism in individuals with diabetes mellitus. *Braz J Med Biol Res*, *40*(8), 1037–1044.

Ali, N. A., O Brien Jr, J. M., Dungan, K., Phillips, G., Marsh, C. B., Lemeshow, S., & Jr, A. F. C. (2008). Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med*, *36*(8), 2316–2321.

Andersen, S. K., Gjedsted, J., Christiansen, C., & Tønnesen, E. (2004). The roles of insulin and hyperglycemia in sepsis pathogenesis. *J Leukoc Biol*, *75*(3), 413–421.

Angus, D. C., & van der Poll, T. (2013). Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med*, *369*(9), 840–851.

Arnold, J., Leinhardt, D., Little, R. A. (1993), Metabolic Response to Trauma. In: G. Schlag & H. Redl (Eds.), *Pathophysiology of Shock, Sepsis and Organ Failure* (pp. 145-160). Berlim: Springer-Verlag

Aziz, M., Jacob, A., Yang, W., Matsuda, A., & Wang, P. (2013). Current trends in inflammatory and immunomodulatory mediators in sepsis. *J Leukoc Biol*, *93*(3), 329–342.

Bajwa, S. S., Baruah, M. P., Kalra, S., & Kapoor, M. C. (2010). Guidelines on Inpatient Management of Hyperglycemia. In A. Muruganathan & T. Geetha (Eds.), *Medicine Update* (Vol. 23, pp. 164–169). Acedido em 13 Julho 2016 em http://www.apiindia.org/content_mu_2013.html

Beitz, D. C. (2006). Metabolismo dos Carboidratos. In W. O. Reece (Ed.), *Dukes, Fisiologia dos Animais Domésticos* (12ª ed., pp. 462–475). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

Bhattacharya, S. (2015). Reactive Oxygen Species and Cellular Defense System. In U. C. S. Yadav & D. Nigam (Eds.), *Free Radicals in Human Health and Disease* (pp. 17–29). Nova Deli: Springer.

Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A., Schein, R. M., *et al.* (1992). Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest*, *101*(6), 1644–1655.

Brady, C. A., Hughes, D., & Drobatz, K. J. (2004). Association of hyponatremia and hyperglycemia with outcome in dogs with congestive heart failure. *J Vet Emerg Crit Care*,

14(3), 177–1182.

Brady, C. A., & Otto, C. M. (2001). Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and multiple organ dysfunction. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, *31*(6), 1147–1162.

Brownlee, M. (2005). The pathobiology of diabetic complications: A unifying mechanism. *Diabetes*, *54*(6), 1615–1625.

Brownlee, M., Aiello, L. P., Cooper, M. E., Vinik, A. I., Plutzky, J., & Boulton, A. J. M. (2016). Complications of Diabetes Mellitus. In A. G. Fallis (Ed.), *Williams Textbook of Endocrinology* (13ª ed., pp. 1484–1501). Filadélfia, PA: Elsevier.

Butler, S. O., Btaiche, I. F., & Alaniz, C. (2005). Relationship between hyperglycemia and infection in critically ill patients. *Pharmacotherapy*, *25*(7), 963–976.

Capes, S. E., Hunt, D., Malmberg, K., Pathak, P., & Gerstein, H. C. (2001). Stress Hyperglycemia and Prognosis of Stroke in Nondiabetic and Diabetic Patients: A Systematic Overview. *Stroke*, *32*(10), 2426–2432.

Castrillo, A., Pennington, D. J., Otto, F., Parker, P. J., Owen, M. J., & Boscá, L. (2001). Protein Kinase C is required for macrophage activation and defense against bacterial infection. *J Exp Med*, *194*(9), 1231–1242.

Chan, D. L., Freeman, L. M., Rozanski, E. A., & Rush, J. E. (2006). Alterations in carbohydrate metabolism in critically ill cats. *J Vet Emerg Crit Care*, *16*(2: Suppl. 1), S7–S13.

Chertoff, J., Chisum, M., Garcia, B., & Lascano, J. (2015). Lactate kinetics in sepsis and septic shock: a review of the literature and rationale for further research. *J Intensive Care*, *3*(39), 1–4.

Choi, C. S., Kim, Y., Lee, F. N., Zabolotny, J. M., Kahn, B. B., Youn, J. H, *et al.* (2002). Lactate induces insulin resistance in skeletal muscle by suppressing glycolysis and impairing insulin signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, *283*(2), 233–240.

Clowes, G. H. A., Martin, H., Walji, S., Hirsch, E., Gazitua, R., & Goodfellow, R. (1978). Blood insulin responses to blood glucose levels in high output sepsis and septic shock. *Am J Surg*, *135*(4), 577–583.

Cohen, J. (2002). The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*, *420*(6917), 885–891.

Cortellini, S., Seth, M., & Kellett-Gregory, L. M. (2015). Plasma lactate concentrations in septic peritonitis: A retrospective study of 83 dogs (2007-2012). *Vet Emerg Crit Care*, *25*(3), 388–395.

Creager, M. A., Lüscher, T. F., Cosentino, F., & Beckman, J. A. (2003). Diabetes and vascular disease. Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation*, *108*(12), 1527–1532.

Czarnecka-kujawa, K., & Saleh, F. (2007). Sepsis : A Review of Pathophysiology and Management. *MUMJ*, *4*(1), 3–8.

Dashty, M. (2013). A quick look at biochemistry: Carbohydrate metabolism. *Clinical Biochemistry*, *46*(15), 1339–1352.

Davies, M. G., & Hagen, P.-O. (1997). Systemic inflammatory response syndrome. *Br J Surg*, *84*, 920–935.

DeClue, A. E., Delgado, C., Chang, C.-H., & Sharp, C. R. (2011). Clinical & immunologic assessment of sepsis & the SIRS in cats. *J Am Vet Med Assoc*, *238*(7), 890–897.

DeClue, A. E. (2014a) *Future horizons: Immunological classification of sepsis*. Comunicação apresentada no 20th International Veterinary Emergency & Critical Care Symposium (IVECCS), Indianapolis, Indiana, 505-507.

DeClue, A. E. (2014b) *Pathophysiology of sepsis*. Comunicação apresentada no 20th International Veterinary Emergency & Critical Care Symposium (IVECCS), Indianapolis, Indiana, 493-496.

de Laforcade, A. (2014), Systemic Inflammatory Response Syndrome. In: D. C. Silverstein & K. Hopper (Eds.), *Small Animal Critical Care Medicine* (2ª Ed., pp. 30-34). St. Louis: Saunders Elsevier.

Dellinger, R., Levy, M., & Rhodes, A. (2013). Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*, *41*(2), 580–637.

Dungan, K. M., Braithwaite, S. S., & Preiser, J. C. (2009). Stress hyperglycaemia. *Lancet*, *373*(9677), 1798–1807.

Faix, J. D. (2013). Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci*, *50*(1), 23–36.

Farese, R. V. (2004), Protein Kinase C. In: D. LeRoith, S. I. Taylor & J. M. Olefsky (Eds.), *Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text* (3ª ed., pp. 301-316). Filadélfia, PA: Lippincott Williams & Wilkins

Farooqui, A. A. (2013). Glucose and Fructose Induced Toxicity in the Liver and Brain. In A. A. Farooqui (Ed.), *Metabolic Syndrome: An Important Risk Factor for Stroke, Alzheimer's Disease, and Depression* (pp. 35–66). Nova Iorque: Science+Business Media.

Ferreira, I. C. F. R., & Abreu, R. M. V. (2007). Stress Oxidativo, Antioxidantes e Fitoquímicos. *Bioanálise*, *IV*(2), 32–39.

Garcia-Alvarez, M., Marik, P., & Bellomo, R. (2014a). Sepsis-associated hyperlactatemia. *Criti Care*, *18*(5), 503–514.

Garcia-Alvarez, M., Marik, P., & Bellomo, R. (2014b). Stress hyperlactataemia: present understanding and controversy. *Lancet Diabetes Endocrinol*, *2*(4), 339–347.

Geraldes, P., & King, G. L. (2010). Activation of Protein Kinase C Isoforms & Its Impact on Diabetic Complications. *Circ Res*, *106*(8), 1319–1331.

Gheorghiță, V., Barbu, A. E., Gheorghiu, M. L., & Căruntu, F. A. (2015). Endocrine dysfunction in sepsis: A beneficial or deleterious host response? *GERMS*, *5*(1), 17–25.

Giacco, F., & Brownlee, M. (2010). Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*, *107*(9), 1058–1070.

Gibson, S. C., Hartman, D. A., & Schenck, J. M. (2005). The Endocrine Response to Critical Illness: Update and Implications for Emergency Medicine. *Emerg Med Clin N Am*, *23*(3), 909–929.

Giugliano, D., Ceriello, A., & Esposito, K. (2008). Glucose metabolism and hyperglycemia. *Am J Clin Nutr*, *87*(Suppl), S217–S222.

Goggs, R. A. N., & Lewis, D. H. U. (2014), Multiple Organ Dysfunction Syndrome. In: D. C. Silverstein & K. Hopper (Eds.), *Small Animal Critical Care Medicine* (2ª ed., pp. 35-45). St. Louis: Saunders Elsevier.

Goldin, A., Beckman, J. A., Schmidt, A. M., & Creager, M. A. (2006). Advanced glycation end products: Sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*, *114*(6), 597–605.

Graves, D. T., & Kayal, R. A. (2008). Diabetic complications and dysregulated innate immunity. *Front Biosci*, *13*(2), 1227–1239.

Greco, D. S., & Stabenfeldt, G. H. (2007). Endocrinology. In J. G. Cunningham & B. G. Klein (Eds.), *Textbook of Veterinary Physiology* (4ª ed., pp. 410–465). St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier.

Green, J. P., Berger, T., Garg, N., Horeczko, T., Suarez, A., Radeos, M. S., *et al*. (2012). Hyperlactatemia affects the association of hyperglycemia with mortality in nondiabetic adults with sepsis. *Acad Emerg Med*, *19*(11), 1268–1275.

Hasselgren, O., Hubbard, W. J. & Chaudry, I. H (2007), Metabolic and Inflammatory Responses to Trauma and Infection. In: J. E. Fisher & K. I. Bland (Eds.), *Mastery of Surgery* (5ª ed., pp. 2-23). Filadélfia, PA: Lippincott Williams & Wilkins

Hauptman, J. G., Walshaw, R., & Olivier, N. B. (1997). Evaluation of the sensitivity and specificity of diagnostic criteria for sepsis in dogs. *Vet Surg*, *26*(5), 393–397.

Hink, U., & Münzel, T. (2006). COX-2, another important player in the nitric oxide-endothelin cross-talk. Good news for COX-2 inhibitors? *Circ Res*, *98*(11), 1344–1346.

Hughes, D. (2010) *Lactate: What does it really tell us?* Comunicação apresentada no 16th International Veterinary Emergency & Critical Care Symposium (IVECCS), San Antonio, TX, 363-368.

Husain, F. A., Martin, M. J., Mullenix, P. S., Steele, S. R., & Elliott, D. C. (2003). Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *Am J Surg*, *185*(5), 485–491.

Jacobi, J. (2002). Pathophysiology of sepsis. *Am J Health-Syst Pharm*, *59*(Suppl. 1), S3–S8.

Jafar, N., Edriss, H., & Nugent, K. (2016). The Effect of Short-Term Hyperglycemia on the Innate Immune System. *Am J Med Sci*, *351*(2), 201–211.

Juneja, D., Singh, O., & Dang, R. (2011). Admission hyperlactatemia: Causes, incidence, and impact on outcome of patients admitted in a general medical intensive care unit. *J Crit Care*, *26*(3), 316–320.

Kaukonen, K.-M., Bailey, M., Egi, M., Orford, N., Glassford, N. J., Marik, P. E., & Bellomo, R. (2014). Stress Hyperlactatemia Modifies the Relationship Between Stress Hyperglycemia and Outcome: A Retrospective Observational Study*. *Criti Care Med*, *42*(6), 1379–1385.

Kawahito, S., Kitahata, H., & Oshita, S. (2009). Problems associated with glucose toxicity: Role of hyperglycemia-induced oxidative stress. *World J Gastroenterol*, *15*(33), 4137–4142.

Khardori, R., & Castillo, D. (2012). Endocrine and metabolic changes during sepsis: An update. *Medi Clin N Am*, *96*(6), 1095–1105.

King, E. G., Bauzá, G. J., Mella, J. R., & Remick, D. G. (2014). Pathophysiologic mechanisms in septic shock. *Lab Invest*, *94*, 4–12.

King, G. L., & Loeken, M. R. (2004). Hyperglycemia-induced oxidative stress in diabetic complications. *Histochem Cell Biol*, *122*(4), 333–338.

Knieriem, M., Otto, C. M., & Macintire, D. (2007). Hyperglycemia in Critically Ill Patients. *Comp Cont Educ Pract Vet*, *29*(6), 360–372.

Kohen, R., & Nyska, A. (2002). Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicol Pathol*, *30*(6), 620–650.

Krinsley, J. S. (2003). Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clinic Proc*, *78*(12), 1471–1478.

Kutcher, M. E., Pepper, M. B., Morabito, D., Sunjaya, D., Kudson, M. M., & Cohen, M. J. (2011). Finding the sweet spot: Identification of optimal glucose levels in critically injured patients. *J Trauma*, *71*(5), 1108–1114.

Lan, K.-C., Chiu, C.-Y., Kao, C.-W., Huang, K.-H., Wang, C.-C., Huang, K.-T., *et al.* (2015). Advanced glycation end-products induce apoptosis in pancreatic islet endothelial cells via NF-κB-activated cyclooxygenase-2/prostaglandin E2 up-regulation. *PLoS One*, *10*(4),

Leonidou, L., Michalaki, M., Leonardou, A., Polyzogopoulou, E., Psirogiannis, A., Kyriazopoulou, V., *et al.* (2008). Stress-Induced Hyperglycemia in Patients With Severe Sepsis: A Compromising Factor for Survival. *Am J Med Sci*, *336*(6), 467–471.

Leverve, X. (2003). Hyperglycemia and oxidative stress: complex relationships with attractive prospects. *Intensive Care Med*, *29*(4), 511–514.

Li, L., & Messina, J. L. (2009). Acute Insulin Resistance Following Injury. *Trends Endocrinol Metab*, *20*(9), 429–435.

Liu-Deryke, X., Collingridge, D. S., Orme, J., Roller, D., Zurasky, J., & Rhoney, D. H. (2009). Clinical Impact of Early Hyperglycemia During Acute Phase of Traumatic Brain Injury. *Neurocrit Care*, *11*(2), 151–157.

Lombardi, A. M., Fabris, R., Bassetto, F., Serra, R., Leturque, A., Federspil, G., *et al.* (1999). Hyperlactatemia reduces muscle glucose uptake and GLUT-4 mRNA while increasing (E1α)PDH gene expression in rat. *American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism*, *276*(35), E922–E929.

Loose, N. (2016). Glucose. In R. Kirby & A. Linklater (Eds.), *Monitoring and intervention for the critically ill small animal: The rule of 20* (pp. 55-72). Puducherry, India: Wiley-Blackwell.

Losser, M.-R., Damoisel, C., & Payen, D. (2010). Bench-to-bedside review: Glucose and stress conditions in the intensive care unit. *Crit Care*, *14*(4), 231–243.

Marian, M. & Connor, K. (2005), Carbohydrate Metabolism. In: G. Cresci (Ed.), *Nutrition Support for the Critically Ill Patient: A Guide to Practice* (pp. 15-26). Boca Raton, FL: CRC Press.

Marshall, W. J. & Bangert, S. K. (2008), Hormonal aspects of non-endocrine disease. In: J. W. Marshall & S. K. Bangert (Eds.), *Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects* (2ª ed., pp. 422-425). Filadélfia, PA: Elsevier

Marik, P. E., & Bellomo, R. M. D. (2013). Stress Hyperglycemia: An Essential Survival Response! *Crit Care*, *17*(2), 305–312.

Marik, P. E., & Ragavanh, M. (2004). Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med*, *30*(5), 748–756.

Marik, P. E., & Zaloga, G. P. (2002). Adrenal Insufficiency in the Critically Ill: A New Look at an Old Problem. *CHEST Journal*, *122*(5), 1784–1796.

Mathebula, S. (2015). Polyol pathway: A possible mechanism of diabetes complications in the eye. *Afr Vis Eye Health*, *74*(1), 1 – 5.

Maxime, V., Lesur, O., & Annane, D. (2009). Adrenal Insufficiency in Septic Shock. *Clin Chest Med*, *30*(1), 17–27.

McKee, T., & McKee, J. (2012). Carbohydrate metabolism. In T. McKee & J. McKee (Eds.), *Biochemistry: The Molecular Basis of Life* (5ª ed., pp. 259–301). Nova Iorque: Oxford University Press.

Mizock, B. A. (1997). Alterations in Fuel Metabolism in Critical Illness: Hyperglycemia. In P. K. Ober (Ed.), *Endocrinology of Critical Disease* (pp. 197–210). Nova Iorque: Springer Science+Business Media.

Moghissi, E. S., Korytkowski, M. T., DiNardo, M., Einhorn, D., Hellman, R., Hirsch, I. B., *et al.* (2009). American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Endocr Pract*, *15*(4), 353–369.

Montori, V. M., Bistrain, B. R., & McMahon, M. M. (2002). Hyperglycemia in Acutely Ill Patients. *JAMA*, *288*(17), 2167–2169.

Moses, A. (2013). Stress hyperglycemia. In A. Muruganathan & T. Geetha (Eds.), *Medicine Update* (Vol. 23 pp. 178–181). Acedido em 2 Maio 2016 em: http://www.apiindia.org/content_mu_2013.html

Nowotny, K., Jung, T., Höhn, A., Weber, D., & Grune, T. (2015). Advanced Glycation End Products and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomolecules*, *5*(1), 194–222.

Nugent, B. W. (2005). Hyperosmolar hyperglycemic state. *Emergency Medicine Clinics of North America*, *23*(3 SPEC. ISS.), 629–648.

Nugent, K., Edriss, H., & Selvan, K. (2016). Hyperglycemia and outcomes in patients with sepsis. *J Thorac Dis*, *8*(7), E575–E577.

Nyström, P.-O. (1998). The systemic inflammatory response syndrome: definitions and aetiology. *J Antimicrob Chemother*, *41*(Suppl A), 1–7.

Otto, C. M. (2007). Sepsis in veterinary patients: What do we know and where can we go? *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, *17*(4), 329–332.

Parker, H., Dragunow, M., Hampton, M. B., Kettle, a. J., & Winterbourn, C. C. (2012). Requirements for NADPH oxidase and myeloperoxidase in neutrophil extracellular trap formation differ depending on the stimulus. *Journal of Leukocyte Biology*, *92*(4), 841–849.

Perner, A., Nielsen, S. E., & Rask-Madsen, J. (2003). High glucose impairs superoxide production from isolated blood neutrophils. *Intensive Care Med*, *29*(4), 642–645.

Pinsky, M. R. (2004) Pathophysiology of Sepsis and Multiple Organ Failure: Pro- versus Anti-inflammatory Aspects. In: C. Ronco, R. Bellomo, & A. Brendolan (Eds.) *Sepsis, Kidney and Multiple Organ Dysfunction* (Vol. 144, pp. 31-43). Third International Course on Critical Care Nephrology; Vicenza, Itália, 1-4 Junho 2004. Basel, Suíça: S. Karger AG.

Prasad, S., Sajja, R. K., Naik, P., & Cucullo, L. (2014). Diabetes mellitus and blood-brain barrier dysfunction: an overview. *J Pharmacovigil*, *2*(2), 125–150.

Prucha, M., Bellingan, G., & Zazula, R. (2015). Sepsis biomarkers. *Clin Chim Acta*, *440*, 97–103.

Ray, C. C., Callahan-Clark, J., Beckel, N. F., & Walters, P. C. (2009). The prevalence and significance of hyperglycemia in hospitalized cats. *J Vet Emerg Crit Care*, *19*(4), 347–351.

Robertson, C. M., & Coopersmith, C. M. (2006). The systemic inflammatory response syndrome. *Microbes Infect*, *8*(5), 1382–1389.

Rozanski, E. A., & Rush, J. E. (2007). Sepsis/Septic Shock. In E. A. Rozanski & J. E. Rush (Eds.), *A Color Handbook of Small Animal Emergency and Critical Care Medicine* (2ª ed., pp. 17–18). Londres: Manson Publishing Ltd.

Saracco, P., Vitale, P., Scolfaro, C., Pollio, B., Pagliarino, M., & Timeus, F. (2011). The coagulopathy in sepsis: significance and implications for treatment. *Pediatric Reports*, *3:e30*(4), 119–121.

Schulte, W., Bernhagen, J., Bucala, R., Bucala, R., Schulte, W., Bernhagen, J., *et al.* (2013). Cytokines in Sepsis: Potent Immunoregulators and Potential Therapeutic Targets—An Updated View. *Mediators Inflamm*, *2013*(6), 1–16.

Scott, A. R. (2015). The management of the hyperosmolar hyperglycaemic state in adults with diabetes : A summary of a report from the Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care. *Br J Diabetes Vasc Dis*, *15*(2), 89–93.

Silverstein, D. C. & Campbell, J. (2012). Fluid Therapy. In: K. M. Tobias & S. A. Johnston (Eds.), *Veterinary Surgery: Small Animal* (Vol. 1, pp 64-65). St. Louis, Missouri: Saunders/Elsevier.

Silverstein, D. C. & Otto, C. M. (2012). Sepsis. In: C. E. Greene (Eds.) *Infectious Diseases of the Dog and Cat* (4ª ed., pp. 359-369). St. Louis, Missouri: Saunders/Elsevier.

Serrano, S. (2012) *Management of septic shock: Where do we stand?* Comunicação

apresentada no 11th European Veterinary Emergency and Critical Care Society (EVECCS) Congress, Barcelona, Espanha, 13-18.

Shah, B., Amoroso, N. S., & Sedlis, S. P. (2012). Hyperglycemia in nondiabetic patients presenting with acute myocardial infarction. *Am J Med Sci*, *343*(4), 321–326.

Shepherd, P. R., & Kahn, B. B. (1999). Glucose Transporters And Insulin Action. *N Engl J Med*, *341*(4), 248–257.

Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., *et al.* (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, *315*(8), 801–810.

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

Sung, J., Bochicchio, G. V, Joshi, M., Bochicchio, K., Tracy, K., & Scalea, T. M. (2005). Admission hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients. *J Trauma*, *59*(1), 80–83.

Syring, R. S., Otto, C. M., & Drobatz, K. J. (2001). Hyperglycemia in dogs and cats with head trauma: 122 cases (1997–1999). *JAVMA*, *218*(7), 1124–1129.

Taylor, H., & Beilman, J. (2005). Hyperglycemia in the Intensive Care Unit: No Longer Just a Marker of Illness Severity. *Surg Infect (Larchmt)*, *6*(2), 233–245.

The NICE-SUGAR Study Investigators (2009). Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*, *360*(13), 1283–1297.

The NICE-SUGAR Study Investigators (2012). Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med*, *367*(12), 1108–1118.

Torre, D. M., de Laforcade, A. M., & Chan, D. L. (2007). Incidence and clinical relevance of hyperglycemia in critically ill dogs. *J Vet Intern Med*, *21*(5), 971–975.

Umpierez, G. E., Isaacs, S. D., Bazargan, N., You, X., Thaler, L. M., & Kitabchi, A. E. (2002). Hyperglicemia: An Independent Marker of In-Hospital Mortality in Patients with Undiagnosed Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, *87*(3), 978–982.

Van Den Berghe, G. (2002). Dynamic neuroendocrine responses to critical illness. *Front Neuroendocrinol*, *23*(4), 370–391.

Van den Berghe, G., Wilmer, A., Hermans, G., Meersserman, W., Wouters, P. J., Milants, I., *et al.* (2006). Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU. *N*, *345*(5), 449–461.

Van den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F., Verwaest, C., Bruyninckx, F., Schetz, M., *et al*. (2001). Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*, *345*(19), 1359–1367.

van Vught, L. A., Wiewel, M. A., Klein Klouwenberg, P. M. C., Hoogendijk, A. J., Scicluna, B. P., Ong, D. S. Y., *et al.* (2016). Admission Hyperglycemia in Critically Ill Sepsis Patients. *Crit Care Med*, *44*(7), 1338–1346.

Venkatraman, R., & Singhi, S. C. (2006). Hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. *Indian J Pediatr*, *73*(1), 55–60.

Ward, N. S., Casserly, B., Ayala, A. (2008). The Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome (CARS) in Critically ill patients. *Clin Chest Med*, *29*(4), 617–625.

Watsky, J. & Leinung, M. C. (1997). The Adrenocortical Response to Critical Illness. In P. K. Ober (Ed.), *Endocrinology of Critical Disease* (pp. 197-210). Nova Iorque: Springer Science+Business Media.

Weigand, M. A., Horner, C., Bardenheuer, H. J., & Bouchon, A. (2004). The systemic inflammatory response syndrome. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, *18*(3), 455–475.

Weledji, E. P. (2014). Cytokines and Postoperative Hyperglycaemia: From Claude Bernard to Enhanced Recovery after Surgery, *3*(1), 1–6.

White, B. A., & Porterfield, S. P. (2013). Energy Metabolism. In B. A. White & S. P. Porterfield (Eds.), *Endocrine and Reproductive Physiology* (4ª ed., pp. 43–75). Filadélfia, PA: Elsevier Mosby.

Xiao, H., Siddiqui, J., & Remick, D. G. (2006). Mechanisms of mortality in early and late sepsis. *Infect Immun*, *74*(9), 5227–5235.

Xiu, F., Stanojcic, M., Diao, L., & Jeschke, M. G. (2014). Stress hyperglycemia, insulin treatment, and innate immune cells. *Int J Endocrinol*, *2014*, 1–9. http://doi.org/10.1155/2014/486403

Yamagishi, S.-I., Nakamura, N., Suematsu, M., Kaseda, K., & Matsui, T. (2015). Advanced Glycation End Products: A Molecular Target for Vascular Complications in Diabetes. *Mol Med*, *21*(Suppl 1), S32–S40.

Yu, W. K., Li, W. Q., Li, N., & Li, J. S. (2003). Influence of acute hyperglycemia in human sepsis on inflammatory cytokine and counterregulatory counterregulatory hormone concentrations. *World J Gastroenterol*, *9*(8), 1824–1827.

APÊNDICES

Apêndice I – Caraterização da amostra.

Tabela 19 – Caraterização dos doentes pertencentes ao grupo de sobreviventes.

Nº	Raça	Género	Idade (anos)	Peso (Kg)	Glicose (mg/dL)	Lactato (mmol/L)	Dias de internamento	Etiologia
1	Teckel	♂	15	9,950	163	1ª medição: 3,2 2ª medição: 2,5	8	**Gastroentérica/glândulas anexas**: Colangite secundária a mucocélio biliar.
2	Dálmata	♂	3	27,200	229	1ª medição: 3,2 2ª medição: 2,6	9	**Urológica**: Uroabdómen secundário a rutura de bexiga.
3	SRD	♀	6	15,400	247	1ª medição: 2,7 2ª medição: 2,1	12	**Traumática**: Politraumatizado.
4	Pincher	♀	11	2,750	159	1ª medição: 1,4 2ª medição: -	4	**Cardíaca**: Edema pulmonar cardiogénico.

5	Jack Russel	♀	4	4,300	188	1ª medição: 2,6 2ª medição: 1,3	12	**Gastroentérica/glândulas anexas**: Pancreatite aguda.
6	Yorkshire Terrier	♂	9	3,850	171	1ª medição: 1,5 2ª medição: -	9	**Traumática**: Traumatismo craniano.
7	SRD	♀	10	12,100	168	1ª medição: 4,2 2ª medição: 2,8	6	**Oncológica (pós-cirúrgico):** Neoplasia esplénica (esplenectomia).
8	Caniche	♀	13	3,300	175	1ª medição: 2,7 2ª medição: 0,9	4	**Oncológica (pós-cirúrgico):** Neoplasia mamária (mastectomia).
9	Yorkshire Terrier	♀	6	2,300	150	1ª medição: 5,4 2ª medição: 6,9	8	**Gastroentérica/glândulas anexas**: Colangite secundária a mucocélio biliar.
10	Pastor Alemão	♂	9	37,800	157	1ª medição: 5,4 2ª medição: 1,8	2	**Cardíaca**: Efusão pericárdica.
11	Yorkshire Terrier	♂	11	2,600	145	1ª medição: 4,3 2ª medição: 2,5	15	**Gastroentérica/glândulas anexas:** Abdómen agudo/hepatopatia.

12	Bullmastiff	♂	3	39,300	168	1ª medição: 1,8 2ª medição: 2,3	6	**Gastroentérica/glândulas anexas:** Obstrução por corpo estranho linear intestinal.
13	Labrador Retriever	♂	4	34,250	280	1ª medição: 5,2 2ª medição: 3,4	15	**Toxicológica:** Hemotórax e hemoabdómen secundários a intoxicação por rodenticidas.
14	SRD	♂	6	14,100	181	1ª medição: 4,6 2ª medição: 1,2	4	**Gastroentérica/glândulas anexas:** Abdómen agudo/hemoabdómen/hepatopatia crónica.
15	Bulldog Francês	♀	9	10,200	173	1ª medição: 1,1 2ª medição: -	14	**Ginecológica:** Piómetra.
16	SRD	♂	6	10,000	155	1ª medição: 4,5 2ª medição: 1,5	25	**Traumática (pós-cirúrgico):** Politraumatizado.
17	Labrador Retriever	♂	5	37,900	142	1ª medição: 3,2 2ª medição: 0,8	6	**Gastroentérica/glândulas anexas:** Gastroenterite hemorrágica.
18	Husky Siberiano	♀	3	30,000	130	1ª medição: 2,9 2ª medição: 1,4	9	**Toxicológica:** Intoxicação por organofosforados.

19	SRD	♀	5	25,750	132	1ª medição: 3,0 2ª medição: 2,6	5	**Gastroentérica/glândulas anexas:** Hepatite crónica
20	Pastor Alemão	♂	0,2	3,400	190	1ª medição: 1,6 2ª medição: -	20	**Respiratória:** Piotórax.
21	SRD	♂	4	30,350	160	1ª medição: 5,7 2ª medição: 2,4	4	**Traumática:** Politraumatizado; Traumatismo craniano.
22	SRD	♂	6	7,800	150	1ª medição: 2,1 2ª medição: -	9	**Traumática:** Politraumatizado.
23	SRD	♀	11	8,650	187	1ª medição: 0,8 2ª medição: -	11	**Urológica:** Insuficiência renal aguda.

Tabela 20 - Caraterização dos doentes pertencentes ao grupo de não sobreviventes.

Nº	Raça	Género	Idade (anos)	Peso (Kg)	Glicose (mg/dL)	Lactato (mmol/L)	Dias internamento	Etiologia
1	SRD	♀	9	13,800	277	1ª medição: 6,3 2ª medição: 3,2	28	**Oncológica:** Neoplasia central.
2	SRD	♀	10	16,400	336	1ª medição: 4,3 2ª medição: 4,5	1	**Traumática:** Politraumatizado; Traumatismo craniano.
3	Yorkshire Terrier	♂	3	2,450	240	1ª medição: 3,2 2ª medição: 1,8	3	**Traumática:** Politraumatizado.
4	SRD	♀	3	6,200	321	1ª medição: 4,4 2ª medição: 3,5	2	**Traumática:** Politraumatizado; Traumatismo craniano.
5	SRD	♀	7	25,000	160	1ª medição: 5,5 2ª medição: 3,1	4	**Traumática:** Politraumatizado;
6	American Pit Bull Terrier	♀	4	16,100	230	1ª medição: 3,7 2ª medição: 2,3	34	**Infeciosa:** Leptospirose.
7	Labrador Retriever	♂	12	28,500	130	1ª medição: 6,4 2ª medição: 2,2	15	**Gastroentérica/glândulas anexas/ (pós-cirúrgico):** Hematoma esplénico (esplenectomia).
8	Labrador	♂	11	31,300	138	1ª medição: 6,2	2	**Cardíaca**:

	Retriever					2ª medição: 3,8		Efusão pericárdica.
9	SRD	♂	13	11,500	149	1ª medição: 3,7 2ª medição: 1,6	2	**Gastroentérica/glândulas anexas:** Gastroenterite hemorrágica.
10	SRD	♂	6	17,750	177	1ª medição: 6,2 2ª medição: 4,1	1	**Oncológica:** Neoplasia intestinal.
11	Teckel	♀	5	7,100	132	1ª medição: 6,7 2ª medição: 2,0	1	**Gastroentérica/glândulas anexas:** Obstrução por corpo estranho linear gástrico e intestinal.

ANEXOS

Anexo I

Tabela 21 – Critérios da escala SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment Score*) adaptados à medicina veterinária (Goggs & Lewis, 2014).

Sistema	Pontuação				
	0	1	2	3	4
Respiratório: PaO2/FiO2 (mmHg)	> 400	< 400	< 300	< 200 (com ventilação)	< 100 (com ventilação)
Hematológico: Plaquetas, $x10^3/\mu L$	> 150	150-100	100-50	50-20	≤ 20
Hepático: Bilirrubina, mg/dL (Bilirrubina, µg/L)	<0,6 (<10)	0,6-1,4 (10-25)	1,5-5 (26-86)	5,1-11 (87-190)	> 11,1 (> 190)
Cardiovascular: PAM ou vasopressores (µg/Kg/min)	≥ 60 mmHg	< 60 mmHg	Dopamina < 5 ou dobutamina (qualquer dose)	Dopamina < 5 ou epinefrina ≤ 0,1 ou norepinefrina ≤ 1	Dopamina > 15 ou epinefrina > 0,1 ou norepinefrina > 1
Neurológico: Escala de Coma de Glasgow Modificada	> 14	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal: Creatinina, mg/dL (Creatinina, µmol/L)	< 1,4 (< 124)	1,4-1,9 (124-172)	2,0-3,4 (173-300)	3,5-4,9 (301-441)	> 5 (> 442)

Anexo II

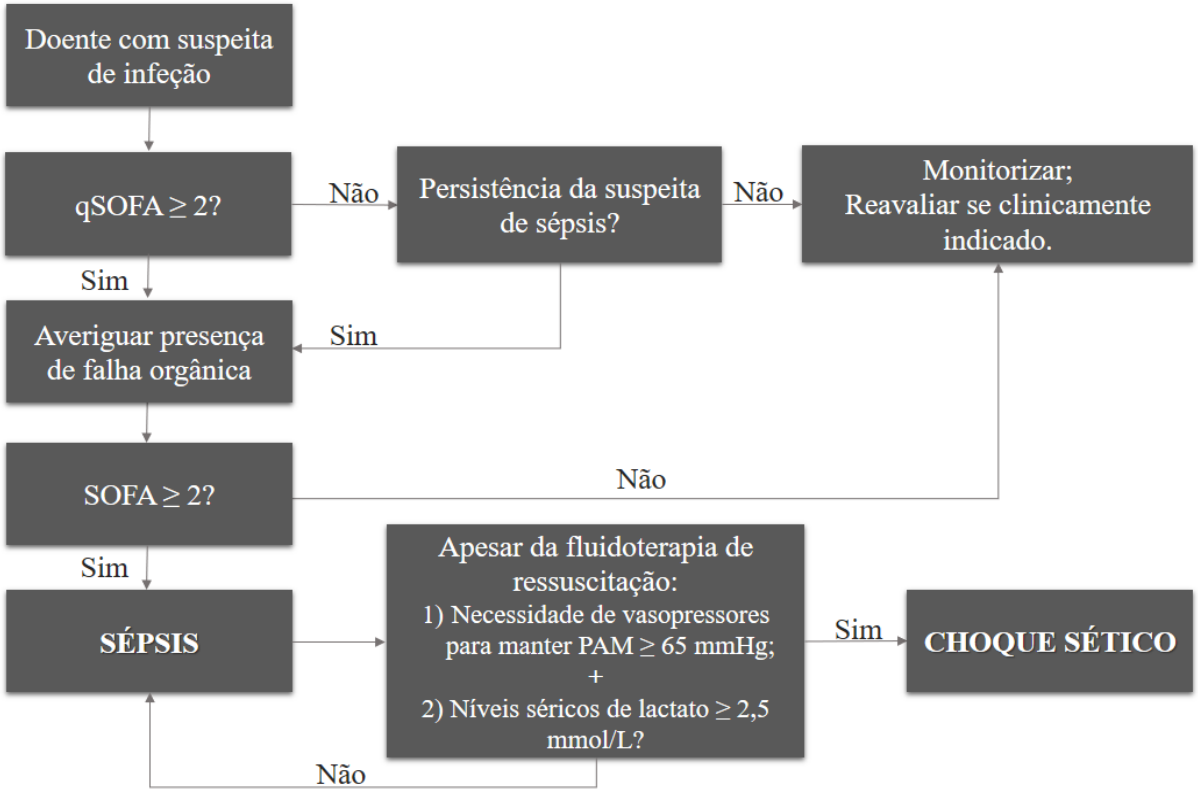

Figura 11 – Critérios clínicos para identificação de doentes em sépsis e choque sético (Cortellini *et al.*, 2015; Singer *et al.*, 2016).