

GABRIELA FISCHER MANFREDINI

**DESENVOLVIMENTO DA ESCALA *QUICK SEQUENTIAL*
ORGAN FAILURE ASSESSMENT MODIFICADA EM
PEQUENOS ANIMAIS**

Orientador: Professor Doutor João Martins

Coorientadora: Mestre Angela Martins

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

**Lisboa
2019**

GABRIELA FISCHER MANFREDINI

**DESENVOLVIMENTO DA ESCALA *QUICK SEQUENTIAL*
ORGAN FAILURE ASSESSMENT MODIFICADA EM
PEQUENOS ANIMAIS**

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 Margarida Alves

Arguente: Professor Doutor Lénio Ribeiro

Orientadora: Professor Doutor João Martins

Coorientadora: Mestre Ângela Martins

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

Lisboa

2019

Agradecimentos

À Dra. Ângela Martins, minha orientadora de estágio e coorientadora de tese, expresso o meu profundo agradecimento por todos os conhecimentos transmitidos. Para além disso, serei eternamente grata pela sua ajuda em conseguir realizar o estágio na sua totalidade abrindo as portas da sua casa. O apoio constante e disposição em ensinar, a dedicação e o seu esforço são admiráveis. A maneira como transmite seus conhecimentos é contagiante e nos estimula a querer ser mais e melhor. Meu eterno agradecimento por ter mostrado e incentivado a praticar a verdadeira medicina veterinária sempre priorizando o amor e o respeito pelos animais.

À Professora Doutora Sónia Campos, minha orientadora, por toda a disponibilidade e interesse que demonstrou ao longo desta etapa, bem como pelo auxílio fundamental na execução desta dissertação de mestrado.

Ao Dr. Mário Ferreira, pela disponibilidade em me receber em sua clínica, pelo apoio constante, por todos os conhecimentos transmitidos e pelo incentivo em terminar o curso. Obrigada por me mostrar o amor genuíno aos animais e me fazer acreditar que ainda é possível termos um mundo onde haja mais respeito aos animais.

À minha mãe, Neuzeli Rita Fischer, por ter sempre acreditado em mim, pelo apoio incondicional, mesmo nas horas mais difíceis. Pelo incentivo em seguir em frente com este segundo curso, pois sempre soube do meu amor pelos animais. Por ter sempre acreditado que chegaria ao fim, mesmo quando eu tinha dúvidas. Por todos os valores que me transmitiu e por ser a principal responsável pelo ser humano em que me tornei. Não há palavras que expressem a gratidão que sinto por me ter ajudado a concretizar este sonho.

Ao meu pai, Paulo Manfredini, por me ter proporcionado a realização deste sonho e por ter apoiado as minhas decisões. Por ter aberto meus olhos em muitas situações difíceis. Por ser um homem de valores admiráveis, com um coração enorme onde muitas vezes fala mais alto. Por me ter proporcionado o contato com os animais desde criança e me ter mostrado o amor por eles.

À minha madrastra, Patrícia Virmond, por estar sempre ao meu lado ao longo de todos esses anos. Pela incrível amizade que construímos e por todos os momentos inesquecíveis que já passamos juntas.

À minha sogra, Fátima Pires, por ser um exemplo de fé, coragem, mulher e mãe. Por me ter ajudado desde que cheguei a Portugal, por ter sido mais que uma amiga, uma segunda mãe. Por me ter ajudado na minha adaptação e integração, por

ter sido sempre tão amorosa. Por me ter, pacientemente, ajudado com as correções de português deste trabalho.

À minha querida tia, Maria Inácia Camacho, pelo apoio incondicional em todos os sentidos. Desde minha primeira visita a Portugal até hoje, nunca mediu esforços para me fazer sentir em casa. Obrigada por, no momento mais difícil que já passei, ter estendido a mão para me ajudar. Minha eterna gratidão. Obrigada pela amizade e carinho sempre comigo e com minha família.

Ao meu marido, Nuno Vacas, por ter sempre acreditado na minha capacidade e por ter sempre me incentivado a chegar até aqui. Por me ter mostrado que os momentos mais difíceis nos fazem mais fortes. Por sempre me ter incentivado a seguir em frente apesar de tudo. Por comemorar comigo as mais pequenas vitórias. Por ser um exemplo para mim, pelo ser humano incrível que é.

À irmã, Letícia Fischer Campos e ao meu sobrinho Bernardo, por mesmo longe, estarem sempre presentes e fazerem meus dias mais alegres.

À minha amiga de infância, Stela Maris Tondo, por ter estado sempre ao meu lado ao longo de todo este percurso. Mesmo longe, esta sempre perto, pela nossa amizade infinita.

Às minhas colegas de curso, Filipa Ribeiro, Rita Chaves, Sandy Alegria e Raquel Simões, pela amizade que nos une e por todos os momentos que partilhámos ao longo deste percurso.

Aos meus colegas de estágio, em especial a Inês Dias, por me ter ensinado o que significa trabalhar em equipa e pela amizade que resultou das horas a fio que passámos juntas.

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.

Agradeço a toda a equipa da Centro Médico Veterinário de São Nicolau, em especial ao Rúben Candido, a Dra. Maria Campos e ao Dr. Emanuel Costa por me fazerem sentir parte da equipa.

Por último, agradeço à todos os animais que já fizeram parte da minha família, em especial à Margot e ao John Lennon, por me terem proporcionado a aprender o amor mais puro que existe.

Resumo

A fisiopatologia da sepsis vem sendo discutida e investigada ao longo dos anos com objetivo de esclarecer e perceber as possíveis causas do desenvolvimento desta síndrome.

No último consenso realizado sobre sepsis em 2016, o Sepsis-3, médicos e investigadores da medicina humana propuseram a utilização de uma nova escala de prognóstico e avaliação de risco de falha orgânica em doentes críticos, a *quick Sequential Organ Failure Assessment* (qSOFA).

As linhas orientativas propostas neste consenso demonstram que, a nova escala pode ser aplicada de forma rápida e prática nestes doentes e, desta forma, possibilita alertar antecipadamente os médicos.

Ao transpor para a medicina veterinária, observamos cada vez mais investigações acerca deste tema, pois a sepsis em cães e gatos também contribui para altas taxas de mortalidade intra-hospitalar. Entretanto, no âmbito da medicina veterinária, ainda existem poucas pesquisas sobre o uso de escalas de prognósticos em doentes sépticos.

Tendo em conta a necessidade de estudos que avaliem o uso de uma escala de prognóstico com valores adaptados aos pequenos animais, realizou-se um estudo comparativo entre a escala *quick Sequential Organ Failure Assessment* (qSOFA tradicional) e a escala *quick Sequential Organ Failure Assessment* modificada (qSOFA modificada) com valores adaptados aos pequenos animais.

Desta forma, com a presente dissertação pretendeu-se estabelecer a eficácia da aplicação da escala *quick Sequential Organ Failure Assessment* modificada em doentes críticos com sinais clínicos de SIRS/Sepsis.

O estudo contou com uma amostra de 20 animais (cães e gatos) admitidos ao Hospital Veterinário da Arrábida (HVA), com suspeita de infecção e sinais clínicos de SIRS/Sepsis, ao longo de um período de 4 meses, entre 01 de Agosto e 30 de Novembro de 2018.

Os resultados sugeriram que a escala qSOFA modificada, quando comparada à escala qSOFA tradicional, apresentou uma maior precisão no prognóstico de doentes críticos.

Palavras-chave: *quick Sequential Organ Failure Assessment*, Sepsis, SIRS, urgências em pequenos animais.

Abstract

During the years' sepsis physiopathology has been investigated with the aim to understand and to clarify its development.

In the latest agreement regarding sepsis in 2016, Sepsis-3, researchers and human doctors suggested the use of a new prognosis and organic risk scale for critical patients, so-called a *quick Sequential Organ Failure Assessment* (qSOFA).

The guide lines in this agreement showed that the new scale can be applied to the patients in a quick and practical way, allowing doctors foreseeing risky situations.

Investigations regarding this theme in Veterinary Medicine are getting more common, considering the high fatality rates among dogs and cats in veterinarian hospitals. Nonetheless, there are, still, few pieces of research regarding the prognosis scale in animals who are sepsis patients.

On account of the necessity of researches that can evaluate the use of a scale on prognosis with adapted values to small animals, a research was performed comparing the *quick Sequential Organ Failure Assessment* (qSOFA tradicional) and the scale *quick Sequential Organ Failure Assessment* modified (qSOFA modified) in which the values were adapted.

Thereby the intent of this thesis is to establish the effectiveness of the application of *quick Sequential Organ Failure Assessment modified* (qSOFA mod) on patients with clinical critical signs of Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) and Sepsis.

The research was made with samples of twenty patients' (dogs and cats) who were admitted in the Veterinarian Hospital Arrábida (HVA).

The patients were admitted under the suspicion of SIRS /Sepsis between August 1st and November 30th of 2018.

The results suggested that qSOFA modified scale when compared with the traditional one, brought a more accurate prognosis on the critical patients.

Keywords: *quick Sequential Organ Failure, SIRS, Sepsis, Small Animal Critical Care*

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

µg- Micrograma

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

AKI- do inglês, *Acute kidney injury*

ALI – do inglês, *Acute lung injury*

ARDS – do inglês, *Acute respiratory distress syndrome*

ATP – Adenosina trifosfato

BPM- Batimentos por minuto

CARS – Síndrome de resposta anti- inflamatória compensatória (do inglês, *compensatory anti-inflammatory response syndrome*)

CID - Coagulação intravascular disseminada

CIRCI – do inglês, *Critical illness-related corticosteroid insufficiency*

CRP – Proteína C reactiva (do inglês, *C reactive protein*)

CV- Coeficiente de variações

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

DC- Débito cardíaco

DIC- do inglês, *Disseminated intravascular coagulation*

Dp- Desvio Padrão

e.g.– *Expempli gratia* (por exemplo)

et. al.- *et alii* (outros)

Fa- Frequência absoluta

FC- Frequência cardíaca

Fi – Frequência absoluta

Fio2 – Fracção de oxigénio inspirado

Fr- Frequência relativa

FT- Fator dos tecidos

HPA- Eixo hipotálamo- pituitária- adrenal

HVA – Hospital Veterinário da Arrábida

ILs- Interleucinas

Kg - kilograma

MEWS- do inglês, *Modified Early WarningScore*

mg/dL – Miligramas por decilitro

min- Minutos

MM – Membranas mucosas

mmHg – Milímetro de mercúrio

mmol/L – Milimol por litro

MODS- Síndrome de disfunção múltipla de órgãos (do inglês, *multiple organ dysfunction syndrome*)

NEWS – do inglês, *National Early WarningScore*

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

PA- Pressão arterial

PAD- Pressão arterial diastólica

PAM – Pressão arterial média

PAMPs- Padrões moleculares associados ao patógeno

PaO2- Pressão parcial de oxigênio

PAS- Pressão arterial sistólica

PCT - Procalcitonina

PMHVA – Protocolo de Monitorização Hospital Veterinário Arrábida

PPRs- Recetores de reconhecimento de padrões (do inglês, *Pattern recognition receptors*)

qSM- *quick Sequential Organ Failure Assessment modificada*

qSOFA – *quick Sequential Organ Failure Assessment*

qST – *quick Sequential Organ Failure assessment tradicional*

ROS - Espécies reativas de oxigênio

RVP- Resistência vascular periférica

SIRS- Síndrome de resposta inflamatória sistêmica. (do inglês, *Systemic inflammatory response syndrome*)

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

SRDA – Síndrome do desconforto respiratório

TGI – Trato gastro intestinal

Th- células T auxiliares

TLRs- Receptores do tipo Toll

T°C – Temperatura (graus celsius)

ÍNDICE

1. CASUÍSTICA DO ESTÁGIO	15
1.1. Descrição das atividades desenvolvidas	15
1.2. Casuística	16
1.2.1. Espécie Animal	16
1.2.2. Área clínica	16
1.2.2.1. Medicina preventiva	17
1.2.2.2. Clínica Médica	18
1.2.2.3. Clínica cirúrgica	19
1.2.2.4. Medicina de urgências	20
1.2.2.5. Medicina de reabilitação funcional	21
1.2.2.6. Exames complementares	22
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	24
2.1. Introdução	24
2.2. Fatores clínicos no equilíbrio hemodinâmico	25
2.2.1. Pressão arterial e demais fatores	25
2.3. Definição de Sepsis	26
2.4. Síndrome inflamatória de resposta sistêmica (SIRS)	28
2.4.1. Definição de SIRS	28
2.4.2. Fisiopatologia da SIRS/Sepsis	28
2.4.3. O sistema imunitário	30
2.4.4. O sistema imunitário inato	31
2.4.5. O sistema imunitário adquirido	33
2.4.6. Síndrome de resposta anti-inflamatória compensatória (CARS)	34
2.5. Choque Séptico	35
2.6. Disfunção Múltipla de Órgãos (MODS)	36
2.6.1. Fisiopatologia da MODS	38
2.6.1.1. Disfunção imunitária	38
2.6.1.2. Disfunção da coagulação	38
2.6.1.3. Disfunção mitocondrial	39
2.6.1.4. Disfunção gastrointestinal	40
2.6.1.5. Disfunção respiratória	41
2.6.1.6. Disfunção cardiovascular	42
2.6.1.7. Disfunção hepática	42
2.6.1.8. Disfunção renal	43
2.6.1.9. Disfunção do sistema nervoso central	43
2.6.1.10. Disfunção adrenal	44
2.7. Biomarcadores na Sepsis	45
2.7.1. Proteína C reactiva	45
2.7.2. Procalcitonina	46
2.7.3. D – Dímeros	47
2.7.4. Citoquinas	48
2.7.5. Lactato	49
2.7.6. Glucose	50
2.8. Sistemas de pontuação recomendados para avaliação da disfunção de	

órgãos na sepsis	51
2.8.1. Sequential Organ Failure Assessment(SOFA)	52
2.8.2. Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA)	54
3. ESTUDO – Desenvolvimento da escala quick Sequential Organ Failure Assessment modificada (qSM) em pequenos animais	59
3.1. Introdução	59
3.2. Materiais e Métodos	60
3.2.1. Desenho do estudo	60
3.2.2. Critérios de seleção	62
3.2.3. Recolha de dados	62
3.2.4. Análise estatística	63
3.3. Resultados	63
3.3.1. Análise descritiva	63
3.3.2. Análise estatística inferencial	68
4. DISCUSSÃO DE RESULTADOS	73
5. CONCLUSÃO	77
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	78
7. APÊNDICES	I
Apêndice A- Fatores clínicos no estabelecimento do equilíbrio hemodinâmico.	II
Apêndice B – Escala de coma de Glasgow modificada utilizada a avaliação neurológica.	IV
Apêndice C– Tabela de caracterização da amostra.	V

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição da casuística por espécie animal (%)	16
Gráfico 2 - Distribuição da casuística na área da medicina preventiva (%)	18
Gráfico 3 - Distribuição da casuística de medicina de urgências por espécie animal (%)	21
Gráfico 4 - O aumento dos biomarcadores ao longo das horas em relação a gravidade do quadro clínico.	47
Gráfico 5 - Percentagem das etiologias de SIRS/sepsis, com maior prevalência (%), na amostra do estudo.	64
Gráfico 6 - Relação entre a taxa de mortalidade em cada um das pontuações comparado entre as escalas	68
Gráfico 7 - Média dos parâmetros em estudo em função do prognóstico atribuído nas duas escalas em estudo.	72

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos casos por área clínica (FA/FR).....	17
Tabela 2 - Distribuição da casuística na área de clínica médica (FA/FR)	19
Tabela 3 - Distribuição na área de clínica cirúrgica (FA/FR)	20
Tabela 4 - Distribuição da casuística na área da medicina de reabilitação funcional (FA/FR).....	21
Tabela 5 - Distribuição da casuística relativa aos meios complementares de diagnóstico (FA/FR)	23
Tabela 6 - Critérios propostos para o diagnóstico de SIRS em cães e gatos (A. de Laforcade, 2015).....	28
Tabela 7 - Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) adaptado para medicina veterinária.....	53
Tabela 8 - The quick sequential organ failure assessment (q SOFA).	54
Tabela 9 - Escala qSOFA modificada (qSM) com os valores dos parâmetros adaptados aos pequenos animais.	60
Tabela 10 - Critérios propostos para o diagnóstico de SIRS em cães e gatos	61
Tabela 11 - Escala qSOFA modificada com os valores dos parâmetros adaptados aos pequenos animais.....	61
Tabela 12 - Distribuição da amostra pelos grupos dos doentes sobreviventes e não sobreviventes, consoante o gênero	64
Tabela 13 - Distribuição da amostra pelos grupos de animais sobreviventes e não sobreviventes consoante a etiologia	65
Tabela 14 - Distribuição das classes etárias da amostra pelos grupos de sobreviventes e não sobreviventes.....	66
Tabela 15 - Distribuição dos dias de internamento pelos grupos de sobreviventes e não sobreviventes.....	66
Tabela 16 - Distribuição dos sobreviventes e não sobreviventes consoante a cada pontuação na escala e taxa de mortalidade associada a cada pontuação da escala. .	67
Tabela 17 - Distribuição dos parâmetros em estudo	68
Tabela 18 - Comparação do prognóstico da escala qSOFA Modificada e do prognóstico da escala qSOFA Tradicional, atribuído aos doentes, durante o período de internamento.....	69
Tabela 19 - Comparação do prognóstico do qSOFA Modificada e do prognóstico qSOFA Tradicional, atribuído em todas as recolhas de dados realizadas no período de	

internamento de cada animal incluído na amostra.	70
Tabela 20 - Comparação da (FC, FR, PA Sistólica, PA Média, e Temperatura) em relação ao prognóstico atribuído pela escala qSM	71
Tabela 21 - Comparação da (FC, FR, PA Sistólica, PA Média, e Temperatura) em relação ao prognóstico atribuído pela escala qST.....	71

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - A fisiopatologia da sepsis numa visão geral.....	31
Figura 2 - Esquema representativo ilustra a fase hiperinflamatória que caracteriza o SIRS com progressão para o CARS, imunossupressão, MODS, morte (Adaptado de Faix, 2014).....	35
Figura 3 - Esquema representativo da fisiopatologia do MODS (Adaptado de Goggs & Lewis, 2014)	37
Figura 4 - Esquema representativo da disfunção mitocondrial (Goggs & Lewis, 2014).	39
Figura 5 - Esquema ilustrativo do envolvimento entre o TGI e o pulmão na MODS (original do autor).....	40
Figura 6 - Esquema para a rápida classificação e orientação de doentes em risco de sepsis, disfunção de órgãos, choque séptico (Adaptado de Singer et. al., 2016).	55

1. CASUÍSTICA DO ESTÁGIO

O presente relatório de estágio refere-se às atividades desenvolvidas no decorrer do estágio curricular do Mestrado Integrado, em Medicina Veterinária, na área de clínica médica e cirúrgica de animais de companhia.

Foi realizado no Hospital Veterinário da Arrábida (HVA) e no Centro de Reabilitação Animal da Arrábida (CRAA), sob a orientação da Dra. Ângela Martins, durante o período de 03 de setembro de 2018 a 31 de dezembro de 2018.

Neste período, foi possível rever conhecimentos académicos e aplicá-los de forma prática, bem como aprender novos conceitos sobretudo na área de medicina de urgências em pequenos animais.

1.1. Descrição das atividades desenvolvidas

Ao longo do estágio foi possível a participação em consultas de diversas áreas tais como medicina preventiva, medicina de reabilitação, oncologia e imagiologia. Foi possível realizar o exame físico, exames complementares de diagnósticos como por exemplo hemograma, bioquímica, RX, participação na triagem, abordagem em situações de urgência e cuidados intensivos.

Na área da clínica cirúrgica, ocorreu a participação na preparação pré- cirúrgica dos animais como: definição do protocolo anestésico e o seu devido cálculo, preparação do doente e preparação de medicação pré-anestésica.

Para além dos aspectos citados, a organização e preparação do bloco cirúrgico também se integraram nas atividades realizadas. A assistência e participação nas cirurgias foram permitidas, e foi possível atuar como ajudante de cirurgião, circulante e proceder a monitorização anestésica. No recobro, a monitorização e acompanhamento do animal também foi praticada.

O Hospital Veterinário da Arrábida possui um regime de internamento muito dinâmico e com grande número animais de internados. Houve a possibilidade de acompanhar a rotina do médico veterinário responsável pelos animais do internamento assim como participar de todas as tarefas atribuídas ao mesmo.

Dentro da área de cardiologia e imagiologia, foi possível a assistência em consultas realizadas pelo Dr. Pedro Parreira para exame de diagnóstico complementar como a ecocardiografia.

Relativamente à área da medicina de reabilitação, foi realizado o acompanhamento de consultas, exames de reabilitação funcional, diagnóstico e

elaboração de protocolo clínico, bem como participar das modalidades terapêuticas implementadas, de maneira individual, a cada doente.

Na área de oncologia, foi permitida a assistência em consultas, realizada pela Dra. Rita Serras, bem como a participação na abordagem e elaboração de protocolo terapêutico ao doente oncológico.

1.2. Casuística

1.2.1. Espécie Animal

Os dados estatísticos serão apresentados em termos da sua frequência absoluta (FA), correspondente ao número total de casos observados, e frequência relativa (FR), isto é, a comparação dos casos observados perante o universo total ($FR = FA/FA \text{ total} \times 100$).

No que diz respeito à espécie animal, como pode ser observado no gráfico 1, os cães apresentam uma frequência superior, seguindo-se os gatos e, com um valor menos expressivo em termos estatísticos, os animais exóticos.

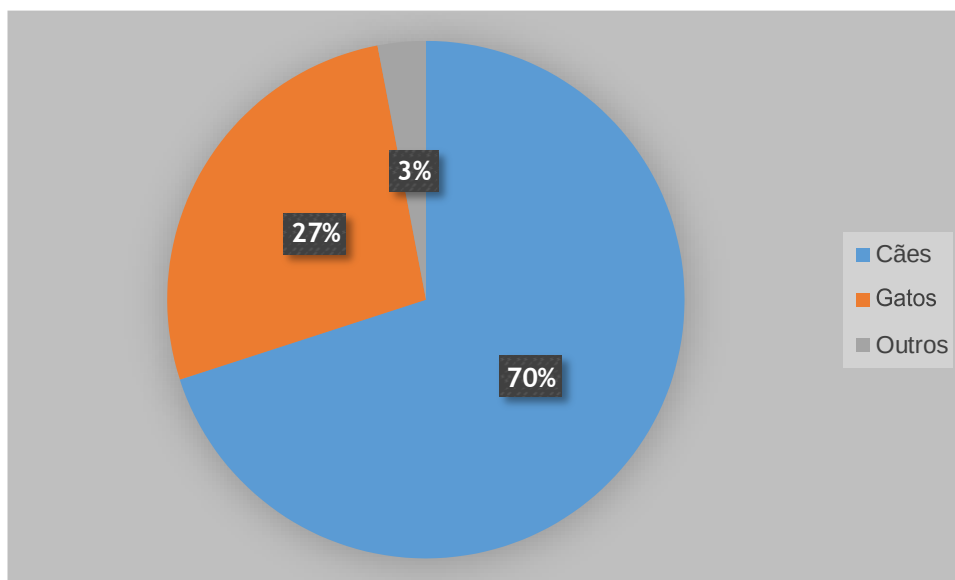


Gráfico 1 - Distribuição da casuística por espécie animal (%)

1.2.2. Área clínica

A clínica médica de pequenos animais foi a área clínica com maior ênfase, conforme exposto na tabela 1. Em segundo lugar, destaca-se a área de medicina de urgências, seguido da área de medicina de reabilitação, ambas áreas de referência do HVA.

Importa destacar que a contabilização de todos os dados foi obtida com base no número de casos observados e não no número de animais, podendo o mesmo animal ter outras doenças concomitantemente.

Tabela 1 - Distribuição dos casos por área clínica (FA/FR)

ÁREA CLÍNICA	Cães	Gatos	Total	
	FA	FA	FA	FR
Medicina preventiva	108	66	174	5,90%
Clínica médica	1047	294	1341	45,50%
Clínica cirúrgica	276	186	462	15,70%
Medicina de urgências	288	234	522	17,70%
Medicina de reabilitação funcional	408	42	450	15,20%
TOTAL	2127	822	2949	100%

1.2.2.1. Medicina preventiva

Dentro da clínica de animais de companhia, as consultas de medicina preventiva representam uma área fundamental e de grande relevância para médico veterinário ao proporcionar a prevenção da saúde animal e pública.

Procedimentos como imunoprofilaxia, desparasitação, identificação eletrónica, exame clínico geral e ainda a educação dos proprietários para os cuidados básicos da saúde animal, fazem parte das consultas de medicina preventiva. Embora esta área apresente pouca expressão no presente relatório de estágio, esta não é referente à dinâmica que se verifica no HVA, mas sim às consultas assistidas pelo estagiário. Sendo assim, o ato clínico de maior destaque foi a desparasitação de cães e gatos conforme mostra o gráfico 2.

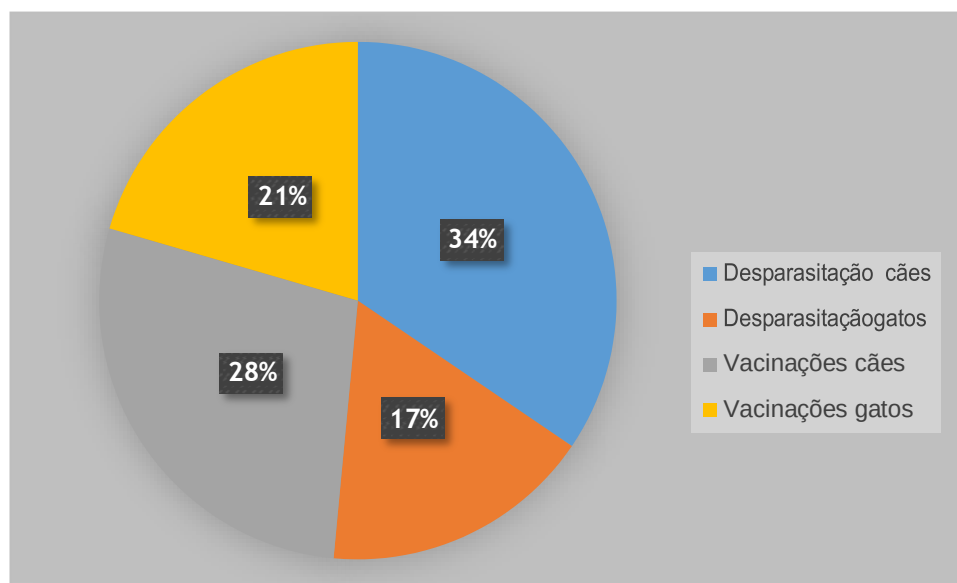


Gráfico 2 - Distribuição da casuística na área da medicina preventiva (%)

1.2.2.2. Clínica Médica

A nível da medicina interna, conforme demonstra a tabela 2, as especialidades que se destacaram durante o período de estágio foram neurologia (21%), seguida de oncologia (20,1%) e ortopedia/músculo- esquelético (15,4%).

A área de medicina de reabilitação funcional é considerada área de referência do HVA/CRAA daí a elevada prevalência de casos neurológicos e ortopédicos.

Por outro lado, observou-se um grande número de animais em regime de internamento no CRAA em fase geriátrica; onde foi possível observar doenças diversas, com destaque para doenças oncológicas e doenças associadas ao estado imunodeprimido, como doenças dermatológicas e/ou infecciosas.

A predominância de consultas de dermatologia deve-se ao facto dos animais estarem em regime de internamento no CRAA, bem como na incapacidade motora funcional de muitos destes doentes, incidindo na observação de dermatofitoses, piodermatites e lesões cutâneas associadas ao decúbito persistente.

Com relação as doenças infecciosas, observou-se um grande número de cães com traqueobronquite infecciosa canina, devido a um surto presente entre o Outono/Inverno, mostrando assim elevados números doenças infecciosas apresentados na tabela 2. Já a nível dos gatos, a anemia infecciosa felina, onde o agente presente em muitos casos era o *Mycoplasma haemofelis*, foi a doença predominante.

Tabela 2 - Distribuição da casuística na área de clínica médica (FA/FR)

CLÍNICA MÉDICA	Cães	Gatos	Total	
	FA	FA	FA	FR
Cardiologia	24	12	38	2,80%
Dermatologia	84	15	99	7,40%
Doenças infecciosas/ parasitárias	75	9	84	6,30%
Endocrinologia	42	11	53	4,00%
Gastroenterologia e glândulas anexas	64	30	94	7,00%
Ginecologia, andrologia e obstetrícia	8	8	16	1,20%
Neurologia	253	29	282	21%
Oftalmologia	30	7	37	2,80%
Oncologia	192	78	270	20,10%
Ortopedia e músculo-Esquelético	179	27	206	15,40%
Otorrinolaringologia	42	13	55	4,10%
Pneumologia	31	28	59	4,40%
Urologiae Nefrologia	12	18	30	2,20%
Toxicologia	11	7	18	1,30%
Total	1047	294	1341	100%

1.2.2.3. Clínica cirúrgica

Dentro da área de clínica cirúrgica, prevaleceram as cirurgias de tecidos moles, ortopédicas e cirurgia plástica e reconstrutiva, tal como mostra na tabela 3.

Neste contexto, verificou-se uma distribuição dos dados estatísticos, centrada principalmente, nos procedimentos cirúrgicos de tecidos moles, com ênfase nas cirurgias de ovariectomias (OVH) e orquiectomias eletivas, seguidas por nodulectomias e mastectomias (tabela 3).

A laparotomia exploratória e toracocentese também foram observadas, tanto como meio de diagnóstico, como procedimentos de urgências.

Cirurgias mais específicas como enterotomias/ enterectomias, gastrotomias,

gastropexias, esplenectomias, herniorrafias e uretostomia foram realizadas com menor regularidade.

As cirurgias ortopédicas foram realizadas pela equipa responsável em regime ambulatorio e representam 8,9% dos casos observados em clínica cirúrgica.

No âmbito das cirurgias reconstrutivas, verificou-se uma frequência de 3,9% maioritariamente em cães (tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição na área de clínica cirúrgica (FA/FR)

CLÍNICA CIRÚRGICA	Cães	Gatos	Total	
	FA	FA	FA	FR
Cirurgia Ortopédica	32	9	41	8,90%
Cirurgia de Tecidos moles	233	170	403	87,20%
Cirurgia plástica e reconstrutiva	11	7	18	3,90%
Total	276	186	462	100%

1.2.2.4. Medicina de urgências

A área de medicina de urgências do HVA é considerada referência dentro dos hospitais veterinários em Portugal.

Esta área, apresenta casuística bastante elevada, com ligeiro aumento na frequência da espécie canina (Gráfico 3).

Em relação a ocorrências, as urgências de origem respiratórias apresentaram-se com maior frequência, seguidas dos doentes politraumatizados, urgências neurológicas e intoxicações.

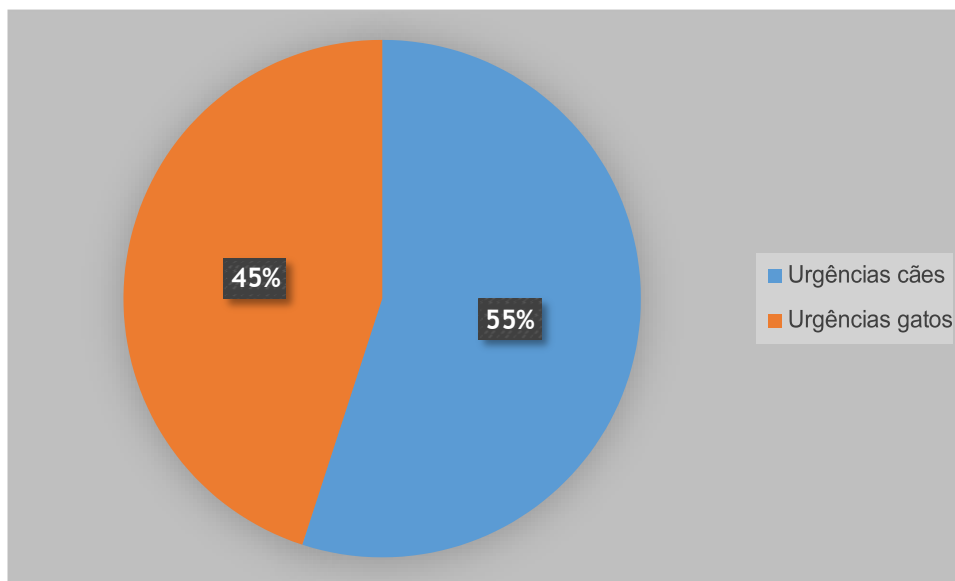


Gráfico 3 - Distribuição da casuística de medicina de urgências por espécie animal (%)

1.2.2.5. Medicina de reabilitação funcional

Como pode ser observado na tabela 4, os casos neurológicos representam a maioria dos casos de medicina de reabilitação no CRAA, tanto em animais em regime de internamento, como nos animais em regime de ambulatório.

A hérnia discal de Hansen tipo I é a alteração neurológica mais frequentemente observada, comum em raças condro-distróficas. As hérnias discais de Hansen tipo II, são menos comuns, e aparecem em raças de porte médio a grande.

Em relação aos casos ortopédicos, os que se destacam são a displasia da anca, osteoartrite e ruptura de ligamento cruzado.

Uma abordagem multimodal é comum na reabilitação funcional, com protocolos terapêuticos que incluem laser classe IV, eletroestimulação, crioterapia compressiva, ultrassons, magnetoterapia e ondas-choque.

Tabela 4 - Distribuição da casuística na área da medicina de reabilitação funcional (FA/FR)

MEDICINA DE REABILITAÇÃO FUNCIONAL	Cães	Gatos	TOTAL	
	FA	FA	FA	FR
Neurológico	240	24	64	58,70%
Ortopédico/ Músculo- esquelético	168	18	86	41,30%
TOTAL	408	42	450	100%

1.2.2.6. Exames complementares

Para a obtenção de um diagnóstico definitivo, é fundamental a realização de meios complementares de diagnóstico, bem como, para a monitorização dos doentes críticos, em cuidados intensivos ou em regime de internamento.

Durante o período de estágio, os exames complementares de diagnóstico mais realizados, conforme apresenta a tabela 5, foram o hemograma e as análises bioquímicas.

No HVA, o painel bioquímico mais utilizado é constituído por: creatinina (CREA), albuminas (ALB), proteínas totais (PT), alaninaamino transferase (ALT) e análise da ureia (BUN). Em doentes crónicos, a monitorização das enzimas hepato-renais é frequente e por isso se constata a elevada percentagem desta análise (19%).

Tanto no HVA como no CRAA, faz parte do protocolo de monitorização o exame de electrocardiograma (ECG), é efectuado de 2 a 3 vezes por dia em doentes cardíacos, geriátricos ou em cuidados intensivos. Desta forma, é possível observar na tabela 5 que o ECG foi o exame mais realizado.

Os exames radiográficos são meios de diagnósticos bastante utilizados no HVA e representam 7,1% conforme demonstra a tabela 5. A observação de exames ecocardiográficos foi permitida e realizada nas consultas pelo médico especialista.

Por fim, é de destacar a possibilidade de acompanhar exames de tomografia computadorizada realizados em casos referenciados pelo HVA/CRAA, na FMV-UL sob orientação do Professor Dr. António Ferreira.

Tabela 5 - Distribuição da casuística relativa aos meios complementares de diagnóstico (FA/FR)

EXAMES COMPLEMENTARES	Cães	Gatos	Total	
	FA	FA	FA	FR
Hemograma	294	92	386	21,40%
Análises bioquímicas	263	80	343	19%
Análises endócrinas	72	23	95	5,30%
Ionograma	23	8	1	1,70%
Radiografia	89	39	28	7,10%
Radiografia com contraste	2	0	2	0,10%
Ecocardiografia	18	42	0	3,30%
Ecografia	50	18	68	3,80%
Electrocardiograma	540	90	630	35%
PAAF	11	3	14	0,8
Tempos de coagulação (PT e APTT)	18	0	8	1,00%
Teste de fluoresceína	4	0	4	0,20%
Tomografia computadorizada	12	0	2	0,70%
Urianálise	6	4	0	0,60%
TOTAL	1402	399	1801	100%

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Introdução

A hemodinâmica é definida como o “estudo dos princípios físicos que controlam o fluxo sanguíneo pelos vasos e pelo coração” (Stephenson, 2004). Na prática clínica, a avaliação do estado hemodinâmico do doente é fundamental para elaboração de diagnósticos bem como, protocolos terapêuticos com respostas positivas. Para além disso, a instabilidade hemodinâmica pode causar graves consequências ao doente (Suess & Pinsky, 2015).

Assim sendo, a avaliação hemodinâmica requer um vasto conhecimento sobre todo o sistema cardiovascular, cardiopulmonar e avaliação da perfusão tecidual. Em doentes críticos, os parâmetros como a pressão arterial, débito cardíaco, frequência e ritmos cardíacos, oxigenação sanguínea, débito urinário, frequência respiratória e temperatura corporal devem ser dados clínicos estudados (Nácul & O'Donnell, 2016).

Desta forma, o organismo ao perceber a instabilidade instalada, recorre a processos compensatórios de maneira a reestabelecer a hemodinâmica (Nácul & O'Donnell, 2016).

Deste modo, para equilibrar a diminuição do retorno venoso, existem alguns processos compensatórios conhecidos. O mecanismo de “*Frank Starling*” é o responsável por manter os volumes sistólicos dos ventrículos esquerdos e direitos equilibrados, e casos se equilíbrio não seja mantido, uma grande parte do volume sanguíneo do corpo poderá ser acumulada nos pulmões ou na circulação sistémica (Stephenson, 2004; Nácul & O'Donnell, 2016).

O Inotropismo é definido por aumentar a contractilidade ventricular com o objectivo de promover um enchimento mais completo do ventrículo durante a diástole e portanto, um volume sistólico final diminuído. O cronotropismo é outro mecanismo de compensação que aumenta a frequência cardíaca, diminuindo o volume sistólico (Stephenson, 2004; Nácul & O'Donnell, 2016).

Relativamente ao mecanismo de compensação renal, este consiste em aumentar a retenção de sódio e diminuir o débito urinário de maneira a promover o aumento de volume de sangue (Stephenson, 2004; Nácul & O'Donnell, 2016). A diminuição da pressão diastólica em consequência ao baixo débito cardíaco, quando o organismo percebe que não há necessidade de força de contracção para ejeção de sangue, resulta num estado hipotensivo (Stephenson, 2004; Nácul & O'Donnell, 2016).

A principal finalidade da manutenção da pressão arterial dentro de determinados valores em animais saudáveis, é garantir a perfusão dos tecidos, assegurando desta forma a correta oxigenação, entrega de nutrientes e remoção de produtos tóxicos a nível celular (Stephenson, 2004).

Na prática, por exemplo, um animal com insuficiência circulatória do miocárdio devido a síndrome inflamatória de resposta sistémica (SIRS) e vasoconstrição causada pela dor ou hipotermia, pode ter um débito cardíaco muito baixo com consequente hipotensão (Silverstein & Hopper, 2014).

Portanto, a monitorização de doentes críticos, deve ser feita de maneira criteriosa avaliando em conjunto a história clínica, o exame físico e os valores da pressão arterial, junto com outros parâmetros de monitorização (pulsoximetria, gasometria sanguínea, débito urinário e débito cardíaco), de modo a fornecer o acompanhamento mais rigoroso e uma correta avaliação do sistema circulatório (Silverstein & Hopper, 2014).

2.2. Fatores clínicos no equilíbrio hemodinâmico

2.2.1. Pressão arterial e demais fatores

O débito cardíaco e a resistência vascular sistémica (relação entre a pressão sanguínea e o fluxo) dão origem à pressão arterial. Cada ejeção do ventrículo esquerdo para aorta e artérias adjacentes promove uma pressão cujo maior pico é a pressão sistólica. O débito cardíaco, a resistência vascular e a viscosidade sanguínea interagem de modo complexo a fim de afectar a pressão sistólica (Aldrich, 2013).

Em cães saudáveis, a pressão arterial média normal (PAM) é de 90 a 120 mmHg, a pressão arterial sistólica (PAS) é de 110 a 190 mmHg e a pressão arterial diastólica (PAD) é de 55 a 110 mmHg. Nos gatos, a PAM é de 90 a 130 mmHg, a PAS é de 120 a 170 mmHg e a PAD de 70 a 120 mmHg (Egner, *et. al.*, 2007; Cabral, *et. al.*, 2010; Aldrich, 2013).

Em doentes que apresentem sinais clínicos de choque, a hipotensão é uma importante componente, e a sua rápida identificação é fundamental para o início do tratamento que deve ser imediato e, tem como objectivo restaurar a perfusão dos tecidos (Aldrich, 2013).

Diversas outras situações podem desenvolver um estado hipotensivo como por exemplo sepsis, anestesia, vasodilatadores, redução do DC, valvulopatias, arritmias e derrame de pericárdio (Stephenson, 2004).

Já a etiologia da hipertensão é diferente, e normalmente afecta doentes com falência renal, hipertiroidismo (gatos), febre, dor, desordens neurológicas centrais, fármacos, policitemia e sobre carga de fluidoterapia (Aldrich, 2013).

Apesar da medição da pressão arterial ser uma ferramenta valiosa, o clínico deve ter em mente que a pressão arterial normal não exclui alterações da perfusão dos tecidos. A PAM não é um valor isolado, ela depende do DC e da resistência vascular periférica (RVP). Assim, o clínico deve utilizar a pressão arterial como uma das muitas medidas, juntamente com os dados de exame físico e laboratorial, em conjunto com a avaliação do doente (Pachtinger & Drobatz, 2008).

Desta forma, os demais fatores a serem avaliados de forma a manter o equilíbrio hemodinâmico foram exemplificados e podem ser analisados no Apêndice A.

2.3. Definição de Sepsis

Desde 1989, o conceito de sepsis vem sendo debatido entre médicos e investigadores da medicina humana. Foi em 1991, no consenso realizado pela *American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCM)*, que a sepsis foi definida como síndrome inflamatória de resposta sistémica associada a uma infecção (Bone *et. al.*, 1992). O conceito de SIRS foi criado para descrever a resposta inflamatória encontrada na sepsis, porém, o termo sepsis só deveria ser usado se SIRS fosse o resultado de um processo infeccioso confirmado (Bone *et. al.*, 1992).

Contudo, constatou-se que os conceitos definidos nesta altura eram muito sensíveis mas pouco específicos no diagnóstico de sepsis e, por isso, em 2001 foi realizado um novo consenso com o objetivo de responder a algumas questões que ainda existiam (Granja & Póvoa, 2015; Sharp, 2016).

Os investigadores propuseram o desenvolvimento de um novo conceito para classificar doentes em sepsis, possibilitando o estadio em relação a gravidade da doença (Granja & Póvoa, 2015; Prucha, *et. al.*, 2015).

Este novo conceito propôs uma classificação denominada PIRO, que baseada em 4 variáveis: *P*, indica predisposição, como raça, género ou idade; *I*, refere-se a infecção ou insulto, incluindo o agente etiológico e localização; *R*, refere-se a resposta, considerando o tipo de resposta de cada hospedeiro (resposta inflamatória e estadio da resposta aguda); por fim *O*, refere-se à disfunção orgânica, correspondendo ao número de órgãos afectados e a gravidade da disfunção (Levy *et. al.*, 2003; Bentley, 2007; Abe *et. al.*, 2010; Prucha *et. al.*, 2015).

Ao longo dos anos, a medicina humana veio desenvolvendo estudos que

reconhecem as limitações das definições propostas no primeiro consenso, e foi só em 2016 que um novo consenso, o *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock*, realizado pela *Society of Critical Care Medicine (SCCM)* e a *European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)*, conseguiu actualizar os conceitos de SIRS, sepsis e choque séptico. Foi sugerido que este consenso seria chamado de Sepsis-3, enquanto as versões de 1991 e 2001 seriam conhecidas como Sepsis-1 e Sepsis-2, respectivamente (Singer *et. al.*, 2016).

Na Sepsis - 3, os autores descreveram que “a sepsis demonstra uma resposta desregulada por parte do organismo na presença de uma infecção, contribuindo para a disfunção orgânica, provocada por lesões nos tecidos e órgãos, representando perigo de vida para o indivíduo”. Esta resposta, bem como a presença de falência orgânica permitem a distinção entre sepsis e uma simples infecção (Singer *et. al.*, 2016).

Para avaliar a gravidade da disfunção orgânica e reconhecer a sepsis em doentes instáveis com suspeita de infecção, os autores da Sepsis-3 sugeriram o uso da escala SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) (Singer *et. al.*, 2016).

Num estudo realizado pela *University of Pittsburgh*, foi comparado o uso da escala SOFA com os critérios de SIRS. Os resultados demonstraram um melhor valor preditivo em termos de mortalidade. Entre doentes gravemente instáveis com suspeita de sepsis, a validade da escala SOFA para mortalidade intra-hospitalar foi superior em relação aos critérios de SIRS (Marik & Taeb, 2017).

Uma pontuação de pelo menos dois pontos na escala SOFA é indicativo de disfunção orgânica e está associada a uma maior taxa de mortalidade quando comparada a escalas mais baixas. No entanto, a SOFA é bastante complexa e requer testes laboratoriais, e, portanto, o seu uso na identificação precoce da sepsis fora de uma unidade de terapia intensiva não é uma prática realista (Singer *et. al.*, 2016; Marik & Taeb, 2017).

Os autores da Sepsis-3, reconheceram as limitações práticas da escala SOFA, e então propuseram um método mais fácil de classificação denominado “*quick SOFA*” (qSOFA). Esta variante possibilita a rápida identificação de doentes fora da unidade de cuidados intensivos, com suspeita de infecção, bem como permite a identificação daqueles que têm uma maior probabilidade de prognóstico reservado (Marik & Taeb, 2017).

Um estudo prospectivo, realizado dentro de um centro médico Australiano, comparou o uso dos critérios SIRS com a escala qSOFA. O estudo concluiu que ambos

os métodos conseguem detectar a disfunção orgânica; entretanto, a escala qSOFA demonstrou ser bastante específica mas pouco sensível (Williams *et. al.*, 2016).

Assim sendo, devido à complexidade e gravidade do quadro clínico gerado pela sepsis, ainda não foi possível chegar a um teste *gold standard* de forma a identificá-la, o que exige a necessidade de estudos futuros para o completo conhecimento desta fenómeno.

2.4. Síndrome inflamatória de resposta sistémica (SIRS)

2.4.1. Definição de SIRS

A síndrome inflamatória de resposta sistémica (SIRS) é uma manifestação clínica frente a um insulto grave inespecífico (Bone *et. al.*, 1992).

Em 1991, o *American College of Chest Physicians* e a *Society of Critical Care Medicine* (ACCP/SCCM), organizou uma conferência com o objectivo reorganizar e estabelecer a importância e o papel dos mediadores da inflamação endógenos, bem como as consequências da sua activação a nível sistémico (Bone *et. al.*, 1992; Nystrom,1998; Granja & Póvoa, 2015).

Os autores do consenso propuseram uma lista de critérios, baseados em manifestações clínicas, para identificar o SIRS, sendo eles: hipertermia ou hipotermia, taquicardia, taquipneia ou hiperventilação, leucocitose ou leucopenia (Bone *et. al.*, 1992; Nystrom,1998).

Esses critérios foram transpostos e adaptados para a medicina veterinária, estabelecendo assim a alteração de no mínimo dois parâmetros em cães e três em gatos, para sugerir a SIRS conforme mostra a tabela 6 (A. de Laforcade, 2015).

Tabela 6 - Critérios propostos para o diagnóstico de SIRS em cães e gatos (A. de Laforcade, 2015)

	Cães	Gatos
Temperatura	<38,1 ou> 39,2	<37,7 ou> 40
FC	> 120	<140 ou> 225
FR	> 20	>40
Leucograma ($\times 10^3$ /μL)	<6 ou>16	<5 ou>19

2.4.2. Fisiopatologia da SIRS/Sepsis

Em qualquer indivíduo saudável a resposta inflamatória do organismo frente a

um insulto ou infecção é a mesma; inicia-se por uma vasodilatação local, com aumento da permeabilidade, provocando um aumento da passagem de eritrócitos e fluídos em direcção à área danificada causando calor, rubor e aumento de volume (Davies & Hagen, 1997; Punchard *et. al.*, 2004; Silverstein & Hopper, 2014).

A infiltração das células na área afectada juntamente com a resposta inflamatória prolongada podem provocar depósitos de tecido conjuntivo originando um aumento do edema local. Com este aumento de volume local, o estiramento dos nervos sensoriais pode ocorrer causando dor (Punchard, *et. al.*, 2004; DeClue, 2017).

Todas as alterações hemodinâmicas locais na resposta inflamatória visam defender o hospedeiro e eliminar agentes nocivos, bem como células danificadas (Silverstein & Hopper, 2014).

Desta forma, a reacção localizada é uma resposta fisiológica protectora, controlada por mediadores inflamatórios. Entretanto, a hiper activação desta reacção ou a perda do controle local podem resultar na resposta sistémica exagerada definida como SIRS (Davies & Hagen, 1997).

A SIRS é uma resposta desregulada frente a uma lesão ou infecção. Independente da sua etiologia, a resposta inflamatória é considerada a mesma (Bone *et. al.*, 1992; C. A. Brady & Otto, 2001).

Quando a etiologia da SIRS é provocada por uma infecção, as bactérias gram negativas e positivas, bem como microrganismos como fungos, parasitas, protozoários e agentes virais podem estar envolvidos e iniciar a resposta inflamatória sistémica (Akira & Uematsu, 2006).

No entanto, estudos demonstraram que as infecções causadas por bactérias gram negativas têm uma maior prevalência no caso de sepsis, sendo a *Escherichia coli* o microrganismo mais frequentemente isolado em cães e gatos com sepsis (Brady & Otto, 2001; Bentley *et. al.*, 2007; Abe *et. al.*, 2010; Alexandraki & Palacio, 2010; Burnham & Kollef, 2017).

Dentro das causas não infecciosas conhecidas na etiologia da SIRS estão a pancreatite, queimaduras, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), procedimentos cirúrgicos, isquemia, choque hemorrágico, neoplasia, trauma entre outros (Bone *et. al.*, 1992; A. de Laforcade, 2015).

A associação entre a depressão da função imunológica e a diminuição da resistência à infecção após vários dias de uma lesão inicial é denominada síndrome de resposta anti-inflamatória compensatória (CARS). A CARS é caracterizada por uma

paralisia imunológica ou ausência de resposta ao insulto/infecção como consequência aos eventos presentes na SIRS (Shelley, *et. al.*,2003; Declue,*et. al.*, 2011).

2.4.3. O sistema imunitário

Tentativas de ameaça e invasões por parte dos microrganismos são constantemente disparadas contra o organismo de todos os animais vertebrados. Isso leva a activação do sistema imunitário numa tentativa de defender e eliminar patógenos infecciosos do corpo. O sistema imunitário dos mamíferos está dividido em dois ramos: o inato e o adquirido (Akira & Uematsu, 2006).

Enquanto o sistema imunitário inato representa a primeira linha de defesa do hospedeiro contra a infecção, o sistema imunitário adquirido está associado a fases posteriores de eliminação do patógeno e também no desenvolvimento da memória imunológica (Pinsky,2004; Akira & Uematsu, 2006).

Alguns autores referem que o sistema imunitário inato é responsável pela reacção inflamatória inicial, porque está programado para responder imediatamente aos perigos detectados como por exemplo, necrose celular e padrões moleculares associados a patógenos. Do contrário, o sistema imunitário adquirido só é activado na presença de antígenos em conjunto da presença de células do sistema imunitário inato (Shelley, *et. al.*,2003).

O sistema imunitário inato é responsável por conter a infecção, promover a libertação de antígenos dos linfonodos regionais, resultando assim na activação do sistema imunitário adquirido e a consequente erradicação da infecção (Oberholzer *et. al.*,2001).

Para que um agente patogénico consiga disseminar-se no organismo do hospedeiro, como no caso de sepsis e choque séptico, é preciso haver uma depressão e supressão do sistema imunitário inato e do sistema imunitário adquirido (Oberholzer *et. al.*, 2001; Shelley *et. al.*,2003).

De forma a ilustrar o processo fisiopatológico da SIRS, um esquema ilustrativo foi adaptado e desenvolvido e encontra-se na figura 1.

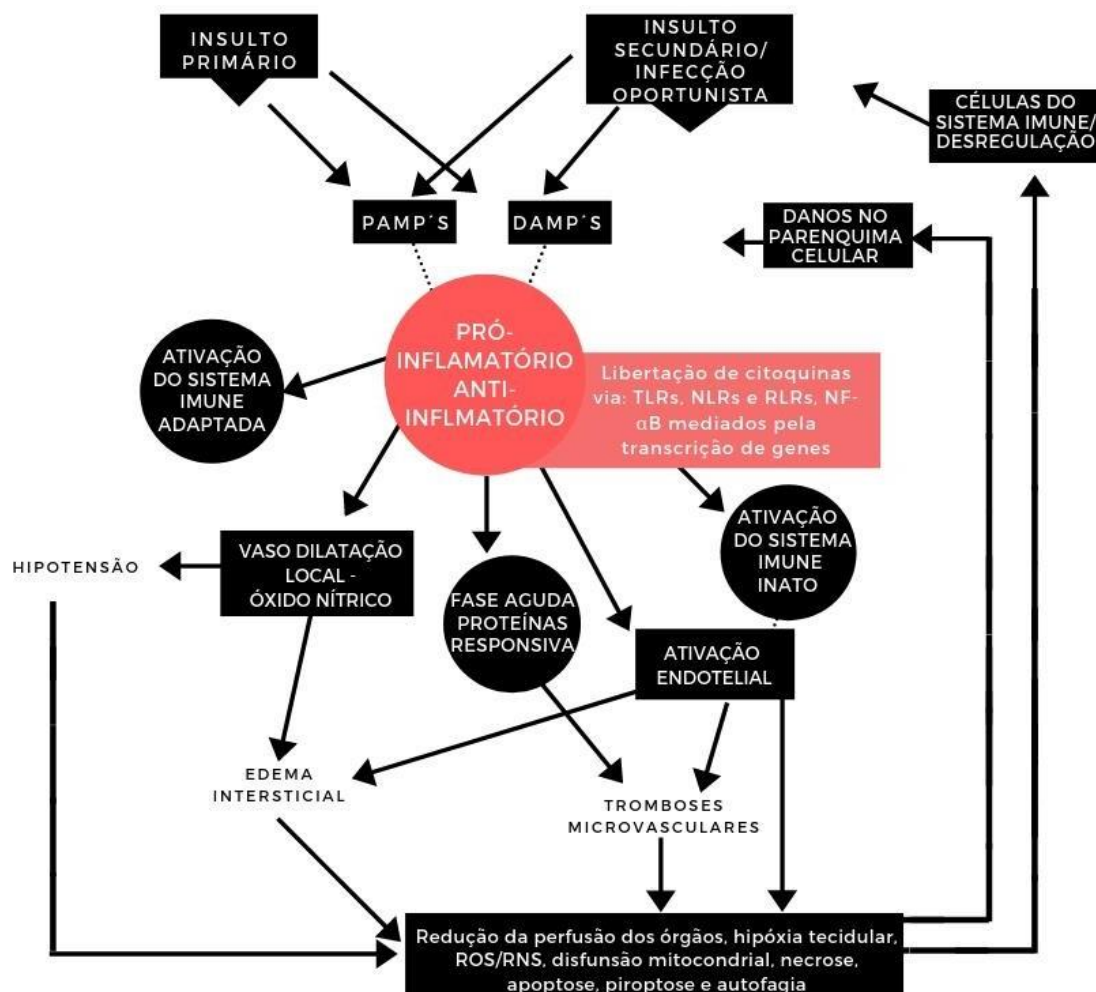


Figura 1 – A fisiopatologia da sepsis numa visão geral

Legenda: Devido a um insulto infeccioso primário (origem bacteriana, viral, protozoária ou fúngica) ocorrem danos nos tecidos do hospedeiro. A ligação dos Receptores do tipo Toll (TRL's) promove a libertação de PAMPs (Padrões moleculares associados ao patógeno) e DAMPs (Padrões moleculares associados a lesão) originando o lançamento das citocinas pró e anti-inflamatórias, bem como proteínas de fase aguda. Isso origina uma série de sequelas fisiopatológicas (hipoperfusão dos órgãos, hipoxia dos tecidos, disfunção mitocondrial, morte celular por necrose e apoptose, autofagia). Além disso, DAMPs adicionais são gerados e libertados ajudando a manter a resposta inflamatória. Com a morte de células do sistema imunitário o organismo fica vulnerável à infecções secundárias ou oportunistas (Adaptado de Lewis, *et. al.*, 2012).

2.4.4. O sistema imunitário inato

O sistema imunitário inato é a primeira linha de defesa contra um agente microbiano invasor e representa uma resposta não específica, mas que pode ser activada em poucos minutos (Robertson & Coopersmith, 2006).

As células do sistema imunitário, como macrófagos e neutrófilos, são compostas por um grupo de proteínas denominadas receptores de reconhecimento de

padrões (PRRs) que são capazes de reconhecer a presença de estruturas moleculares associadas a patógenos (PAMPs) bem como padrões moleculares associados a lesões celulares (DAMPs) (Robertson & Coopersmith, 2006; Faix, 2014; DeClue, 2017; Goggs & Letendre, 2018;).

Muitos desses PRRs foram identificados e estudados, e uma das famílias mais compreendidas dos PRRs foi a família de receptores Toll-like (TLRs) (Akira & Uematsu, 2006).

Os DAMPs podem desenvolver uma resposta imune através dos TLRs, os quais são responsáveis pela produção de numerosos mediadores inflamatórios que incluem citocinas e quimioquinas (Timmermans *et. al.*, 2016; Goggs & Letendre, 2018).

Quando essa resposta acontece, ocorre a activação de factores de transcrição que codificam proteínas essenciais à resposta inflamatória. O nuclear-kappaB (NF- κ B), é um dos factores de transcrição que está envolvido na transcrição de genes os quais induzem a produção de mediadores inflamatórios, como por exemplo, as citocinas, as quimioquinas, as moléculas de adesão e as proteínas de fase aguda (Pinsky, 2004; Lewis, *et. al.*, 2012; Faix, 2014).

Estas citocinas são moléculas de baixo peso molecular responsáveis por iniciar, modular e sustentar as reacções inflamatórias (Prucha, *et. al.*, 2015; Matsuda, 2016).

Os principais mediadores pró-inflamatórios responsáveis por induzir uma resposta inflamatória sistémica são:

- Designados familiares do factor de necrose tumoral (TNF);
- Interleucinas (ILs) (interleucina 1 (IL-1) e interleucina 6 (IL-6);
- Factor de necrose tumoral alfa (TNF α)

(Davies & Hagen, 1997; Robertson & Coopersmith, 2006; Goggs & Letendre, 2018).

Na medicina humana, as citocinas foram identificadas como potenciais biomarcadores de trauma e foram associadas ao desenvolvimento de coagulação intravascular disseminada (CID), síndrome de disfunção orgânica múltipla (MODS) e mortalidade (Rezende *et. al.*, 2002; Aleksiewicz *et. al.*, 2018; Goggs & Letendre, 2018).

Uma vez libertadas em circulação, essas citocinas sinalizam as células endoteliais, que induzem a expressão de moléculas de adesão. Estas promovem migração de leucócitos da microcirculação para o foco inflamatório, recrutando-os para realizar a fagocitose de agentes patogénicos e a remoção de células hospedeiras

danificadas e mortas (King, *et. al.*, 2014; Goggs & Letendre, 2018).

Esse ambiente pró-inflamatório leva a secreção de citocinas adicionais, bem como mediadores secundários, como óxido nítrico (NO), espécies reactivas de oxigénio (ROS) e factores lipídicos (Oberholzer *et. al.*, 2001).

As células endoteliais também são responsáveis por induzirem a expressão do factor dos tecidos (FT), responsável pela activação da via extrínseca da cascata de coagulação, o que resulta em trombose local promovendo a regeneração dos tecidos lesionados e o isolamento da área afectada (Davies&Hagen,1997; Jacobi,2002; Goggs & Letendre,2018; Hibbert,*et.al.*,2018;).

Na SIRS, as células imunes estão sob extrema estimulação devido aos altos níveis de DAMPs (tecidos lesionados) ou PAMPs (microrganismos invasores) (Matsuda, 2016).

Desta forma, ocorre a produção descontrolada de mediadores pró-inflamatórios, também conhecida como “*cytokine storm*”. Juntos, esses mediadores pró-inflamatórios entram na circulação sistémica e viajam para órgãos distantes do foco inicial, resultando na activação global do sistema inflamatório, bem como na resposta imunitária sistémica. Este evento é chamado de fase aguda da inflamação (Robertson & Coopersmith,2006; DeClue, 2017; Aleksiewicz *et. al.*, 2018; Goggs & Letendre, 2018; Hibbert *et. al.*, 2018).

A fase aguda tem grande importância dentro do quadro da inflamação devido ao facto de alguns mecanismos presentes nesta fase destinarem-se a reverter a inflamação, sobretudo através da produção de citocinas anti- inflamatórias e de antagonistas dos mediadores pró-inflamatórios (Davies & Hagen, 1997; Robertson & Coopersmith, 2006; Goggs & Letendre, 2018).

2.4.5. O sistema imunitário adquirido

O sistema imune adquirido também está envolvido na produção de citocinas e no desenvolvimento de SIRS e sepsis (DeClue, 2017).

Os monócitos e células dendríticas activam a resposta imune adquirida interagindo com células *Tnaive*. Esta interacção faz com que as células *Tnaive* se multipliquem e se diferenciem em células *Thelpers* (Th). As células Th1 e 17 são responsáveis pela produção citocinas adicionais, como o TNF- α , IL-2, IL- 12 e o interferão gama (IFN- γ) (DeClue, 2017; Matsuda, 2016).

As células Th também se diferenciam em Th2, produzindo citocinas 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 (DeClue, 2017; Goggs & Letendre, 2018).

Em estadios iniciais da SIRS, têm sido associadas ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, enquanto a actividade anti-inflamatória e a imunossupressão são mais características das fases posteriores da síndrome (Matsuda, 2016).

2.4.6. Síndrome de resposta anti-inflamatória compensatória (CARS)

O acrónimo CARS (*Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome*) foi atribuído por Bone em 1996, por forma a ajudar a descrever o fenómeno imunológico que ocorre durante a sepsis (Ward, *et. al.*, 2008).

Como na SIRS, o CARS possui uma complexa resposta imunológica à infecção grave. Enquanto a SIRS é uma síndrome pró- inflamatória que parece tentar combater o agente, activando assim o sistema imune, no CARS é uma tentativa compensatória do organismo para limitar os danos causados pela SIRS mas que acaba por resultar na desactivação global do sistema imunitário, resultando no estado inflamatório (figura 2) (Ward *et. al.*, 2008).

O CARS pode apresentar-se separadamente do SIRS manifestando diferentes tipos de citocinas e respostas celulares, podendo estar relacionado com o resultado da sepsis (Ward *et. al.*, 2008).

A diminuição de muitas células imunes via apoptose desregulada induzida por mediadores como TNF α , IL-1, IL-6, NO e ROS é o fenómeno imunológico característico da CARS. Além disso, com o aumento de apoptose, há uma estimulação de algumas das células imunes remanescentes que libertam citocinas anti-inflamatórias, com o a IL-10 (Ward *et. al.*, 2008; Adib-Conquy, *et. al.*, 2009).

Altos níveis da IL-10 são responsáveis por diminuir a síntese de citocinas pró-inflamatórias produzidas pelas células Th1, monócitos, neutrófilos e células dendríticas, bem como inibir os monócitos da sua capacidade de apresentar antígenos e activar as células do sistema imunológico adquirido (Ward *et. al.*, 2008; Adib-Conquy, *et. al.*, 2009).

Além disso, ainda é possível verificar uma alteração na resposta dos linfócitos Th, ocorrendo a transição de um fenótipo Th1 para Th2, com a consequente produção de citocinas anti-inflamatórias. Essa alteração induz a um aumento da liberação de IL-10 e outras citocinas anti-inflamatórias, suprimindo a função dos linfócitos e a produção de citocinas pró-inflamatórias, por parte dos monócitos (Robertson & Coopersmith,

2006; Ward *et. al.*, 2008).

O desenvolvimento de infecções secundárias pode ser responsável pela geração de novas respostas pró-inflamatórias e, assim, quanto mais tempo o doente estiver em SIRS, maior a probabilidade de apresentar imunossupressão profunda (Hotchkiss, *et. al.*, 2013).

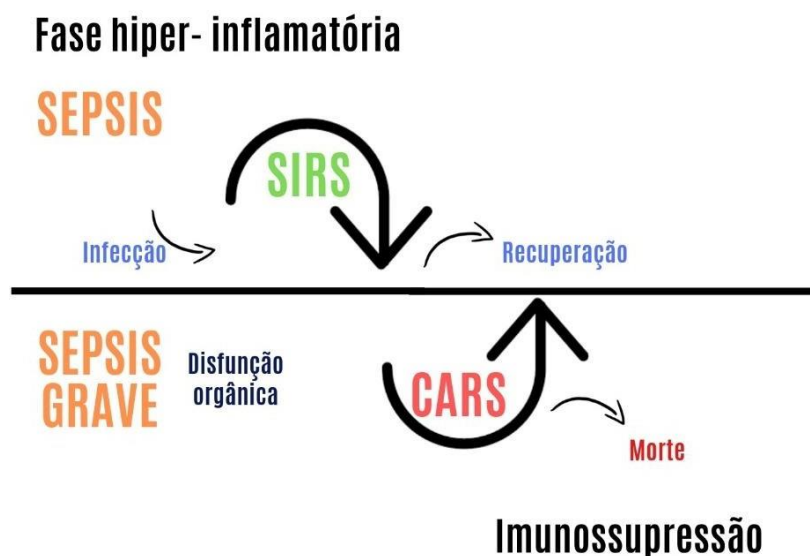


Figura 2 - Esquema representativo ilustra a fase hiperinflamatória que caracteriza o SIRS com progressão para o CARS, imunossupressão, MODS, morte (Adaptado de Faix, 2014).

2.5. Choque Séptico

De acordo com a definição mais recente determinada na Sepsis-3, o choque séptico é considerado uma subclasse da sepsis no qual ocorrem alterações circulatórias, celulares e metabólicas subjacentes e estão associadas a um maior risco de mortalidade (Singer *et. al.*, 2016).

O perfil hemodinâmico clássico do choque séptico é a hipotensão refractária a fluidoterapia de ressuscitação, intensa redução da resistência vascular periférica e elevação do débito cardíaco (DC) (Barbosa *et. al.*, 2016; Singer *et. al.*, 2016).

O choque séptico é um tipo complexo de choque que inclui não só elementos de choque distributivo devido ao aumento da permeabilidade vascular, mas também de choque hipovolêmico e cardiogénico com o resultado de vasodilatação periférica e redução do débito cardíaco (Purvis & Kirby, 1994).

Sendo assim, nas fases iniciais da sepsis, o organismo desenvolve mecanismos de compensação com o objectivo de garantir o correto aporte de oxigénio aos tecidos. Um exemplo deste mecanismo é o aumento da frequência cardíaca e do volume sistólico, de maneira a manter o débito cardíaco e, desta forma, assegurar a perfusão

dos tecidos diante da diminuição da resistência vascular sistêmica e da diminuição da pré-carga. Esta instabilidade hemodinâmica é o que caracteriza a fase inicial hiperdinâmica do SIRS (C. A. Brady & Otto, 2001).

Os critérios clínicos para a identificação do choque séptico são determinados pela necessidade de terapêutica vasopressora para manter os valores mínimos da PAM em 65 mmHg (disfunção circulatória) apesar da ressuscitação com fluidoterapia. Outro factor determinante é a presença do lactato sérico maior que 2 mmol/L (disfunção celular) apesar do protocolo de ressuscitação com fluidoterapia (Singer *et. al.*, 2016; Taeb, Hooper, & Marik, 2017).

Com a progressão da síndrome, desenvolve-se trombose microvascular generalizada, dificultando ainda mais o fluxo sanguíneo e a oxigenação dos tecidos. Estes processos geram hipoxia dos mesmos a nível global, sendo que o aporte sistêmico de oxigénio se torna insuficiente para suprir as necessidades de oxigénio por parte do organismo (C.A.Brady&Otto, 2001; Czarnecka-kujawa & Saleh, 2007).

A hipoxia dos tecidos é consequência do estado inflamatório sistêmico, e esta situação também pode amplificar ainda mais a resposta inflamatória, induzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias adicionais (Karimova & Pinsky, 2001).

Por fim, essa instabilidade hemodinâmica evolui para depressão do miocárdio, seguida por colapso cardiovascular, estabelecendo a fase hipodinâmica da SIRS e desenvolvimento de choque séptico (C.A.Brady&Otto, 2001; Czarnecka-kujawa & Saleh, 2007).

Contudo, este estado hiperdinâmico raramente se verifica nos gatos, sendo mais comum a existência de hipotermia, bradicardia, palidez das mucosas, pulso fraco e icterícia. As causas para a ocorrência de bradicardia em gatos permanecem pouco esclarecidas, tendo sido proposto que nesta espécie não se desenvolve taquicardia em resposta à hipotensão devido à estimulação simultânea do sistema nervoso simpático e parassimpático por baroreceptores (Brady, *et. al.*, 2000; Silverstein, 2015).

2.6. Disfunção Múltipla de Órgãos (MODS)

Quando a inflamação se torna sistêmica, os órgãos e os tecidos distantes do foco do insulto original podem ser afectados (Aldrich, 2013). A síndrome da disfunção orgânica múltipla (MODS, do inglês *Multiple Organ Dysfunction Syndrome*) é considerada a seqüela final da SIRS e representa um risco de morte bastante elevado (Silverstein, 2015).

Dellinger e colaboradores (2013) definiram a MODS como a “presença de

alterações nas funções orgânicas de tal maneira que não seria possível manter a homeostase normal sem intervenção”. O foco central parece estar relacionado com a desregulação do sistema imune resultando em processos inflamatórios descontrolados. Entretanto a fisiopatologia da MODS ainda não foi totalmente esclarecida (Goggs & Lewis, 2014).

Numa tentativa de explicar a fisiopatologia da MODS, foram descritos três modelos. O primeiro modelo, chamado de “um insulto”, descreve que a falha orgânica é resultado direto dos danos causados pelo insulto inicial, como por exemplo sepsis, politraumatismo ou queimaduras. O segundo modelo, denominado de “dois insultos”, propõe a existência de uma primeira agressão, seguida de uma agressão subsequente (e.g. infecção oportunista) que induz uma intensificação da resposta inflamatória e disfunção do sistema imunitário do hospedeiro. Por fim, o terceiro modelo, chamado de “*insulto sustentado*”, descreve uma agressão contínua resultando na disfunção orgânica (e.g. infecção gastrointestinal) (Dellinger *et. al.*, 2013; Osterbur, *et. al.*, 2014).

A hipoxia celular e dos tecidos, a indução da apoptose celular, a translocação de microrganismos provenientes do trato gastrointestinal, a desregulação do sistema imunitário e a disfunção mitocondrial são os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da MODS e, podem ser analisados na figura 3 (Johnson & Gaynor, 2004; Abraham & Singer, 2007; Osterbur *et. al.*, 2014).



Figura 3 - Esquema representativo da fisiopatologia do MODS (Adaptado de Goggs & Lewis, 2014)

2.6.1. Fisiopatologia da MODS

A fisiopatologia da MODS não é totalmente compreendida, no entanto, apesar de a MODS parecer ser o resultado da junção de vários mecanismos, a desregulação imunitária e consequente disfunção mitocondrial constituem, aparentemente, os fenómenos predominantes (Johnson & Gaynor, 2004; Osterbur *et. al.*, 2014). Desta forma, será abordado seguidamente todas as disfunções relacionadas com a MODS.

2.6.1.1. Disfunção imunitária

O desequilíbrio entre os mecanismos pro-inflamatórios e anti- inflamatórios promovem a disfunção do sistema imune (Osterbur *et. al.*, 2014).

Numa tentativa de restaurar o equilíbrio do sistema, a resposta inicial do hospedeiro é de produzir citocinas pró-inflamatórias e mediadores anti- inflamatórios promovendo o desequilíbrio e consequente imunossupressão do sistema (Goggs & Lewis, 2014). A fisiopatologia deste tema já foi descrita anteriormente nos pontos 1.4.1, 1.4.2 e 1.4.3 respectivamente.

2.6.1.2. Disfunção da coagulação

A coagulação é um processo fisiológico destinado a localizar a inflamação, prevenir a propagação de microrganismos, parar a hemorragia activa e promover a cicatrização de feridas (Osterbur *et. al.*, 2014).

A complexa interacção entre a coagulação e a inflamação leva a activação e lesão do endotélio dos vasos formando microtrombos vasculares.

Nos pequenos animais, o desenvolvimento de estados como a coagulação intravascular disseminada (DIC, do inglês *disseminated intravascular coagulation*) é bastante conhecido e é a forma mais grave da disfunção da coagulação (Johnson & Gaynor, 2004; Osterbur *et. al.*, 2014).

Sabemos que, ocorre quando há uma resposta fisiológica exagerada do organismo levando a produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-1b, IL-6 e TNF- α (Goggs & Lewis, 2014; Osterbur *et. al.*, 2014).

Estas citocinas interagem com os reguladores celulares da trombose como o endotélio, as plaquetas e os leucócitos. Para além disso, as citocinas pró-inflamatórias reduzem a expressão das proteínas anti-trombinas, o que leva ao desequilíbrio da coagulação devido ao aumento da produção de trombina e a supressão da fibrinólise (Goggs & Lewis, 2014).

A nível local, o aumento da fibrina limita a hemorragia e age contra patógenos. Entretanto, a activação desse processo a nível sistémico pode levar a trombose

microvascular generalizada e lesão endotelial (Goggs & Lewis, 2014).

A combinação desses dois processos pode levar a má perfusão dos órgãos, limitar a função reparadora dos mesmos e, por fim, instalar a disfunção orgânica (Johnson & Gaynor, 2004; Goggs&Lewis,2014; Osterburet.al.,2014).

2.6.1.3. Disfunção mitocondrial

A disfunção mitocondrial e a hipoxia citopática parecem ser a principal fisiopatogenia envolvida na MODS. A hipoxia citopática demonstra ser resultado do dano mitocondrial oxidativo e perda por autofagia, que associada a uma falha do sistema mitocondrial, leva ao esgotamento do número de mitocôndrias (Wendel & Heller, 2010; Zhang *et. al.*, 2010; Goggs & Lewis, 2014; Osterbur *et. al.*, 2014).

Em circunstâncias normais, aproximadamente 1% do oxigênio que entra nas células é convertido em ROS. Na presença de uma inflamação, há uma disfunção nessa actividade aumentando a produção de ROS e NO, gerando resultados deletérios no DNA e na integridade da membrana mitocondrial (Zhang *et. al.*, 2010; Goggs & Lewis, 2014).

Além disso, os danos mitocondriais levam à produção do citocromo C no citosol da célula, conduzindo à morte por apoptose e liberação do DNA mitocondrial que atua como DAMP, aumentando ainda mais o número de citocinas em circulação conforme mostra a figura 4 (Zhang *et. al.*, 2010).

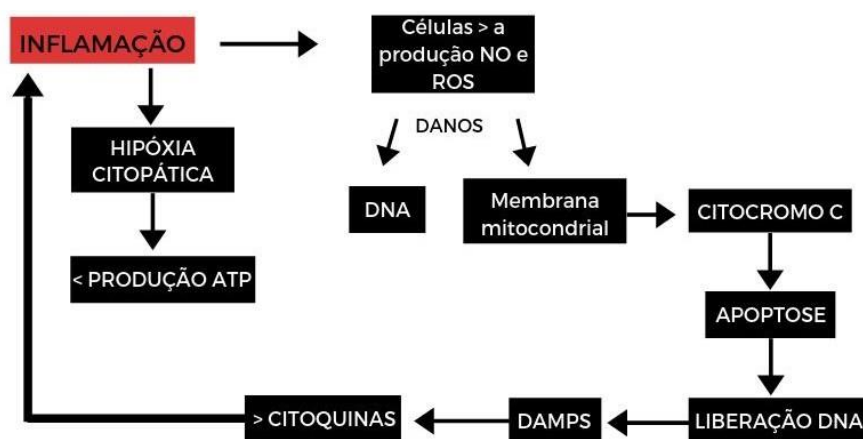


Figura 4 - Esquema representativo da disfunção mitocondrial (Goggs & Lewis, 2014).

O metabolismo celular é alterado e a hipoxia citopática afectam a produção de

energia celular (ATP). Com a progressão da disfunção mitocondrial, diminuição da funcionalidade celular pode resultar, em casos graves, na morte celular e alterações fisiológicas e bioquímicas dos órgãos (Abraham & Singer, 2007; Goggs & Lewis, 2014).

2.6.1.4. Disfunção gastrointestinal

A disfunção gastrointestinal em animais e pessoas é descrita como a incapacidade de tolerar alimentação enteral, diminuição da motilidade intestinal, diarreia, aumento da permeabilidade intestinal e translocação bacteriana (Goggs & Lewis, 2014; Osterbur *et. al.*, 2014).

A translocação bacteriana é bastante discutida no contexto da MODS e pode ser definida como a migração de microrganismos viáveis ou endotoxinas bacterianas do lúmen intestinal para os linfonodos mesentéricos e outros sistemas (Pinzone, *et. al.*, 2012; Osterbur *et. al.*, 2014).

Com a redução do aporte de oxigênio para o trato gastrointestinal (TGI), como consequência das alterações hemodinâmicas presentes na SIRS, o resultado é a isquemia intestinal, lesão de células epiteliais, apoptose, e o aumento da permeabilidade intestinal. Além disso, a hipoperfusão também contribui para o aumento do crescimento bacteriano (Pinzone, *et. al.*, 2012).

De acordo com o estudo realizado por Deitch, 2012, após uma lesão por isquemia, o TGI pode gerar citocinas pró-inflamatórias suficientes para conduzir a inflamação sistêmica em MODS. Para além disso, as substâncias tóxicas derivadas do TGI que entram na linfa mesentérica são suficientes para causar a síndrome do desconforto respiratório (SDRA) e MODS (Figura 5) (Deitch, 2012; Goggs & Lewis, 2014).

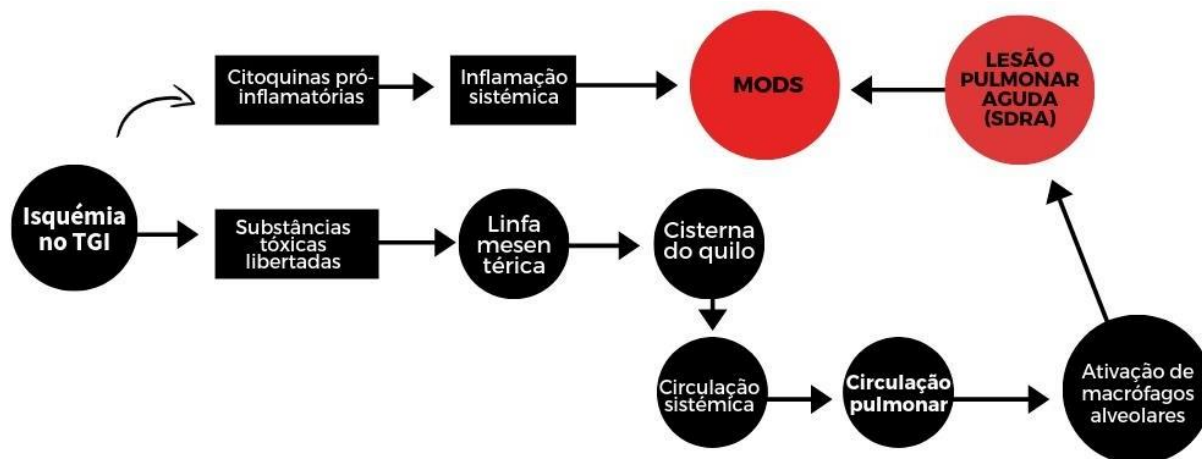


Figura 5 - Esquema ilustrativo do envolvimento entre o TGI e o pulmão na MODS (original do autor).

Após ultrapassarem a barreira intestinal, as bactérias, fragmentos de paredes celulares, componentes proteicos de bactérias mortas, citocinas e quimiocinas geradas no TGI migram dos vasos linfáticos mesentéricos até à cisterna do quilo, onde são libertadas na circulação sistémica através do ducto torácico. Ao atingirem a circulação pulmonar, activam os macrófagos alveolares e o resultado é o desenvolvimento de lesão pulmonar aguda, intensificação da actividade pró-inflamatória sistémica e MODS (Johnson & Gaynor, 2004; Gatt, *et. al.*, 2007; Deitch, 2012; Goggs & Lewis, 2014). (Figura 5)

2.6.1.5. Disfunção respiratória

Os pulmões são um órgão frequentemente afectados na MODS. As lesões pulmonares podem ser primárias (*e.g.* pneumonia bacteriana, pneumonia por aspiração, contusões pulmonares) ou secundárias (*e.g.* trauma, peritonite séptica, sepsis, pancreatite, queimadura). Esses danos levam ao desenvolvimento de uma lesão pulmonar aguda (ALI, do inglês *acute lung injury*) seguida por sua apresentação mais grave, a síndrome do desconforto respiratório (ARDS, do inglês *acute respiratory distress syndrome*) (Del Sorbo & Slutsky, 2011; Goggs & Lewis, 2014; Osterbur *et. al.*, 2014).

A lesão pulmonar é iniciada por um estado pró-inflamatório local ou sistémico que promove o sequestro de neutrófilos. A actividade inflamatória juntamente com os neutrófilos promovem danos nas membranas pulmonares e danos nas células endoteliais (Goggs & Lewis, 2014).

Quando a inflamação sistémica desenvolve a ARDS, a infiltração de neutrófilos activados no interstício pulmonar e alvéolos, a ocorrência de danos epiteliais e endoteliais, apoptose, aumento da permeabilidade microvascular seguido de edema pulmonar, atelectasia e fibrose intersticial são característicos desse processo. Além disso, a mudança do fluxo sanguíneo local resulta em hipertensão arterial pulmonar, aumentando a carga de volume do ventrículo direito (Johnson & Gaynor, 2004; Declue & Cohn, 2007; Goggs & Lewis, 2014). Os sinais clínicos presentes na disfunção pulmonar podem incluir desconforto respiratório, taquipneia, dispneia, hipoxémia progressiva e mucosas cianóticas (Declue & Cohn, 2007).

2.6.1.6. Disfunção cardiovascular

A disfunção cardíaca presente na MODS está frequentemente presente na forma de depressão do miocárdio. O mecanismo que leva ao desenvolvimento desta disfunção não é completamente conhecido mas provavelmente envolve diminuição da energia celular, alteração do cálcio citoplasmático, citocinas pró-inflamatórias na circulação sistémica, efeitos directos e indirectos do óxido nítrico (NO) e indução da apoptose dos miócitos (Johnson & Gaynor, 2004; Nelson & Thompson, 2006; Goggs & Lewis, 2014).

A cardiomiopatia presente na sepsis é caracterizada por disfunção contráctil, o que leva a dilatação ventricular, encurtamento da fracção de ejeção, bem como uma resposta reduzida à pré-carga e às catecolaminas (Goggs & Lewis, 2014).

As manifestações clínicas de disfunção cardíaca podem incluir hipotensão refractária à fluídoterapia, presença de arritmia, taquicardia e diminuição do débito cardíaco (Nelson & Thompson, 2006; Goggs & Lewis, 2014).

Os gatos podem apresentar bradicardia em consequência do aumento do tónus vagal ou da de pressão do miocárdio associada às citocinas (Costello, *et. al.*, 2004).

2.6.1.7. Disfunção hepática

Em situações normais, o fígado ajuda a prevenir endotoxémia sistémica devido aos macrófagos endógenos presentes na sua flora (células *Kupffer*). Essas células são responsáveis por produzir uma variedade de mediadores inflamatórios que acabam por influir na resposta inflamatória local e sistémica (Szabo & Jr, 2002; Osterbur *et. al.*, 2014).

A hipoperfusão causada durante o choque séptico resulta em disfunção hepática aguda. Os danos hepáticos causados na SIRS/Sepsis podem ser classificados em primários e secundários. Na fase primária, o choque séptico origina a hipoperfusão hepática levando à diminuição da síntese de proteína, liberação de lactato, gliconeogénese, glicogenólise e, a mais grave de todas as lesões, a coagulopatia (Szabo & Jr, 2002; Goggs & Lewis, 2014; Osterbur *et. al.*, 2014).

Na fase secundária, a disfunção hepática resulta na activação das células de *Kupffer* e subsequente produção de citocinas pró-inflamatórias, quimioquinas, ROS e NO contribuindo ainda mais para o aumento do dano hepático (Johnson & Gaynor, 2004; Osterbur *et. al.*, 2014).

Na MODS, a disfunção hepática apresenta-se frequentemente pela presença

de hiperbilirrubinemia com ausência de doença hepática preexistente, e o resultado é a presença de colestase intra-hepática e níveis elevados de aminotransferases séricas (Szabo & Jr, 2002; Osterbur *et. al.*, 2014).

2.6.1.8. Disfunção renal

Com a progressão da MODS, há o desenvolvimento da disfunção renal que está correlacionado com um aumento da taxa de mortalidade em sepsis (Goggs & Lewis, 2014).

A hipoperfusão renal parece ser a principal causa de lesão renal aguda (AKI, do inglês *Acute Kidney Injury*) em doentes hipovolémicos, com hemorragias graves ou trauma. A isquemia aguda induz múltiplos mecanismos patológicos como a expressão de moléculas de adesão, liberação de citocinas, infiltração de leucócitos e lesão endotelial (Johnson & Gaynor, 2004; Goggs & Lewis, 2014).

O aumento da apoptose das células epiteliais induzida por citocinas inflamatórias, é descrito como o principal fenómeno responsável pela AKI e a disfunção renal presente na MODS. No que diz respeito a necrose do epitélio renal, estudos demonstraram ser menos frequente (Goggs & Lewis, 2014; Osterbur *et. al.*, 2014).

De acordo com um estudo publicado por Langenberg, *et. al.*, 2007, foi demonstrado que AKI induzida por sepsis pode ocorrer com fluxo renal normal e a azotemia é resultado da diminuição da pressão de filtração glomerular associada a vasodilatação aferente e eferente (Langenberg *et. al.*, 2007).

As manifestações de AKI incluem a elevação dos níveis séricos de creatinina e a presença de oligúria apesar de fluidoterapia adequada (Johnson & Gaynor, 2004).

Desta forma, em doentes com AKI o objetivo da fluidoterapia é aumentar o fluxo renal. Por isso, a fluidoterapia agressiva deve ser instituída até ser reestabelecido um padrão de perfusão adequado. Os vários tipos de fluidos disponíveis para fluidoterapia de ressuscitação incluem: cristalóides isotónicos e hipertónicos, colóides sintéticos, albumina e outros produtos sanguíneos (*e.g.* sangue total, plasma fresco congelado e concentrado de eritrócitos). Estes tipos de fluidos podem ser utilizados em associação e devem ser escolhidos de acordo com o quadro clínico do doente (Balakrishnan & Silverstein, 2014).

2.6.1.9. Disfunção do sistema nervoso central

O processo por detrás da disfunção neurológica é bastante complexo e envolve

a activação de células endoteliais do cérebro e a consequente alteração da barreira hemato encefálica (Sonnevile *et. al.*,2013).

O rompimento da barreira hemato encefálica causa a libertação de uma vasta quantidade de mediadores no cérebro que contribuem para activação das células imunes locais, as células da microglia. Estas células são responsáveis por libertar mediadores pró-inflamatórios (citoquinas, ROS e NO), que causam lesões locais e perpetuam a disfunção da barreira hemato encefálica (Sonnevile *et. al.*, 2013; Goggs & Lewis, 2014).

A disfunção do sistema nervoso central (SNC) é descrita como a diminuição do estado de alerta, confusão, estupor, coma e/ou perda de consciência (Johnson & Gaynor, 2004).

Encefalopatia demonstrada em sepsis, especialmente em infecções por bactérias gram-negativas, demonstram uma maior taxa de mortalidade (Goggs & Lewis, 2014).

2.6.1.10. Disfunção adrenal

A disfunção adrenal é descrita como insuficiência de corticosteroides relacionada com doença crítica (CIRCI, do inglês *critical illness-related corticosteroid insufficiency*) devido a disfunção do eixo hipotálamo-pituitária - adrenal (HPA) (Annane *et. al.*, 2006; Gheorghii, *et. al.*, 2015).

O eixo HPA é activado em resposta ao *stress* causado pelo insulto inflamatório sistémico, levando a o aumento da síntese de cortisol pelo córtex da adrenal. Esse aumento na produção do cortisol é uma importante etapa de adaptação do organismo à doença e, a quantidade libertada é proporcional à gravidade do *stress* (Annane *et. al.*, 2006; Gheorghii *et. al.*, 2015).

O cortisol contribui para a manutenção da correta perfusão dos órgãos vitais, bem como auxilia na modulação da resposta imune e preservação da reactividade vascular perante a circulação de catecolaminas (Czarnecka-kujawa & Saleh, 2007; Khardori & Castillo,2012).

A CIRCI representa a inadequada actividade corticosteróide e pode ser o resultado de insuficiência adrenal ou resistência dos tecidos aos corticosteróides. As consequências a nível sistémico são o aumento da instabilidade hemodinâmica juntamente com hipotensão persistente (Marik, 2009; Osterbur *et. al.*,2014).

Existem poucos estudos relativos à CIRCI em medicina veterinária mas, de

acordo com Osterburet *et. al.*, 2014, este sugere que os animais com doenças críticas experienciam uma disfunção adrenal semelhante à que se verifica em humanos (Osterbur *et. al.*, 2014).

2.7. Biomarcadores na Sepsis

O diagnóstico de SIRS/sepsis pode ser um desafio por se tratar de sinais clínicos inespecíficos e depender da causa subjacente. Para além da reduzida especificidade, os sinais clínicos podem diferir no cão e gato (Silverstein, 2015). Os biomarcadores da sepsis, por definição, devem reflectir a sua etiologia, mostrando evidências de alterações bioquímicas características da resposta do hospedeiro à infecção (Reinhart, *et. al.*, 2012; Faix, 2014).

O diagnóstico laboratorial é um mosaico de diferentes abordagens metodológicas com a integração do quadro clínico de cada doente. O objectivo é obter diagnósticos mais rápidos e confiáveis, que possam fornecer informações mais rápidas para avaliação da etiologia microbiana da infecção, de maneira a auxiliar a escolha da terapia antimicrobiana apropriada (Faix, 2014; Prucha *et. al.*, 2015; Holub *et. al.*, 2018).

2.7.1. Proteína C reactiva

A proteína C reactiva (CRP, do inglês *C reactive protein*) é um biomarcador presente na fase aguda da inflamação. É produzida pelos hepatócitos em resposta à liberação de citocinas inflamatórias, que incluem TNF- α e IL-1 β . O início de sua produção dá-se após 24 a 48 horas do início da inflamação (Faix, 2014; A. de Laforcade, 2015; Prucha *et. al.*, 2015).

Na medicina humana, estudos apontaram o aumento da CRP em doentes sépticos. Entretanto, a elevação dessa proteína de fase aguda verifica-se também em diversos outros processos inflamatórios (*e.g.* trauma, cirurgia, enfarte do miocárdio, processos oncológicos, doenças auto-imunes) e, por isso, não constitui um marcador específico para o diagnóstico de sepsis (Faix, 2014; A. de Laforcade, 2015; Prucha *et. al.*, 2015).

Outros estudos sugerem que os níveis de CRP reflectem a gravidade do processo inflamatório, mas que os níveis desta proteína não mostraram ser diferentes entre os doentes que sobreviveram e os que morreram, portanto, não apresenta valor no prognóstico da doença (A. de Laforcade, 2015).

Desta forma, a CRP não é considerado o biomarcador ideal para diagnóstico

de sepsis pela falta de especificidade (A. de Laforcade, 2015).

2.7.2. Procalcitonina

Nos últimos anos, a procalcitonina (uma molécula precursora da calcitocina) vem sendo investigada como um potencial biomarcador da sepsis (Prucha *et. al.*, 2015).

A procalcitonina (PCT) normalmente é sintetizada pelas células C da glândula tireoide e normalmente os seus níveis, em indivíduos saudáveis, é residual (Oberhoffer, *et. al.*, 1999; Faix, 2014; Prucha *et. al.*, 2015).

No entanto, estudos recentes têm sugerido que, na presença de sepsis, a produção é extra-tireoidiana, sendo os leucócitos, macrófagos, células monocíticas de vários órgãos e células neuro endócrinas as responsáveis pela síntese da PCT em resposta à estimulação por citocinas e endotoxinas (Oberhoffer, *et. al.*, 1999; Faix, 2014; Prucha *et. al.*, 2015).

A PCT é sintetizada horas após a libertação das endotoxinas e os seus níveis podem apresentar picos durante 24 horas. A PCT modula a indução de citocinas anti-inflamatórias e induz a produção do NO, amplificando a inflamação no organismo (Georgopoulou & Savva, 2011; A. De Laforcade, 2015; Prucha *et. al.*, 2015).

Alguns estudos demonstraram níveis elevados da PCT em indivíduos com infecções graves por inflamação sistémica; entretanto, os níveis em indivíduos com infecções localizadas apresentaram-se baixos ou sem nenhuma alteração. Esses resultados podem sustentar o uso da PCT como ferramenta no auxílio da identificação de sepsis bacteriana e SIRS de origem não bacteriana em humanos, bem como direccionar a escolha do protocolo terapêutico antimicrobiano (Georgopoulou & Savva, 2011; Faix, 2014; A. de Laforcade, 2015).

A monitorização dos níveis de PCT para avaliação da eficácia terapêutica antibiótica é uma recomendação descrita nas linhas orientativas sobre sepsis (*surviving sepsis guidelines*) (Dellinger *et. al.*, 2013).

A PCT pode ser utilizada como parâmetro de orientação, não só para iniciar a terapêutica antimicrobiana, mas também no seu término (Dellinger *et. al.*, 2013; Larsen & Petersen, 2017).

Na medicina humana, investigadores ainda discutem sobre quais deveriam ser os valores de *cutt-off* a serem usados para PCT com o objectivo de otimizar a terapêutica antimicrobiana e evitar resistências (Jong, *et. al.*, 2013).

Em suma, a PCT representa um biomarcador específico para infecção bacteriana, mas como qualquer outro biomarcador deve ser utilizado e interpretado em conjunto com as manifestações clínicas de cada doente. Está recomendada a análise da PCT a cada 24 horas ao longo do tratamento ao invés de uma única avaliação (Faix, 2014; Prucha *et al.*, 2015; Samsudin & Vasikaran, 2017).

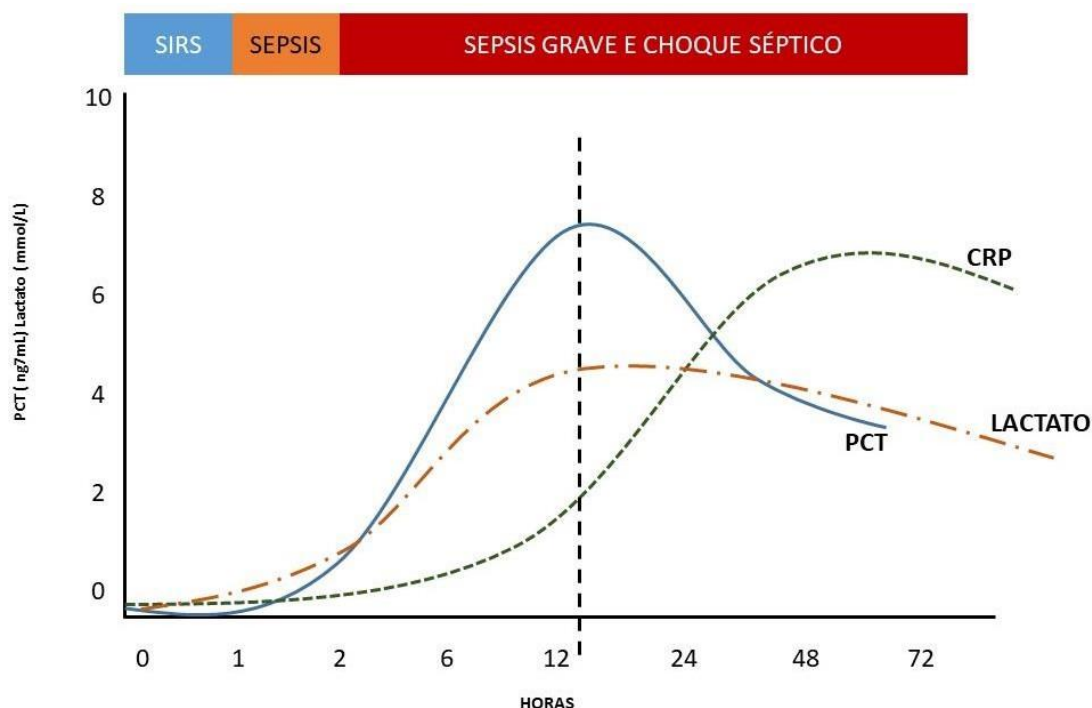


Gráfico 4 - O aumento dos biomarcadores ao longo das horas em relação a gravidade do quadro clínico. Legenda: A PCT possui um aumento marcado em poucas horas na sepsis grave e choque séptico. Entretanto, a CRP demora algumas horas para começar a ter um aumento marcado (Adaptado de Meisner, 2014).

2.7.3. D – Dímeros

As sepsis grave está associada a problemas de hemostase como, por exemplo, o desenvolvimento de coagulação intravascular disseminada (DIC). O D- dímero é um produto da degradação da fibrina pelo processo de fibrinólise (Levi & Cate, 1999; Prucha *et al.*, 2015).

Na sepsis grave, o desenvolvimento da DIC tem sido descrito, e é desencadeada pelas várias citocinas pró-inflamatórias como por exemplo a interleucina-6 (IL-6) e TNF- α (Levi & Cate, 1999; Reinhart *et al.*, 2012).

O mecanismo patogénico envolvido na interação entre a coagulação e a inflamação é bastante complexo e sabe-se que ocorrem alterações nos factores de

coagulação como a contagem de trombócitos, antitrombina, proteína C e S, tempo de tromboplastina parcialmente activada (aPTT), D- dímeros, fibrina e plasmogénio. Estes são exemplos de biomarcadores para avaliar a gravidade da resposta do hospedeiro, assim como o prognóstico do doente (Levi & Cate, 1999; Reinhart *et. al.*, 2012).

A principal limitação na utilização de biomarcadores da coagulação no diagnóstico de sepsis, como os D-dímeros, é que a DIC também pode ser desenvolvida por uma série de outras doenças como por exemplo, distúrbios obstétricos, processos oncológicos, trauma e, desta forma, os biomarcadores de coagulação não são tão precisos ao estabelecer o diagnóstico de sepsis (Reinhart *et. al.*, 2012; Prucha *et. al.*, 2015).

No entanto, esses biomarcadores podem ser usados como parte dos critérios de inclusão para sepsis e podem ser úteis na avaliação da eficácia do tratamento com anticoagulantes, nos casos de sepsis grave (Reinhart *et. al.*, 2012).

2.7.4. Citoquinas

As citoquinas são agentes imunomoduladores que possuem um papel complexo na fisiopatologia subjacente à sepsis. Tanto células epiteliais, como células endoteliais e macrófagos são potentes produtores de citoquinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias (Reinhart *et. al.*, 2012).

Essas citoquinas começam a ser produzidas desde o primeiro momento da inflamação e os níveis séricos apresentam-se aumentados em doentes sépticos, ao contrário do que se encontra em doentes não sépticos (Reinhart *et. al.*, 2012).

As concentrações de citoquinas permitem avaliar o nível de resposta inflamatória, ajudam a determinar um prognóstico para o doente e auxiliam à estabelecer a gravidade do quadro clínico de sepsis. Algumas dessas citoquinas são: Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-8 (IL-8) e a Interleucina-10 (IL-10) (Prucha *et. al.*, 2015).

Apesar das citoquinas apresentarem um papel importante no que diz respeito à patogénese da sepsis, a sua utilização como biomarcador ainda precisa ser melhor estabelecida. Isto porque as citoquinas podem ser induzidas por inúmeras doenças não infecciosas apresentando assim valor limitado no diagnóstico de sepsis (Reinhart *et. al.*, 2012; Prucha *et. al.*, 2015).

2.7.5. Lactato

Na prática clínica, o uso da análise do lactato plasmático é complementar ao exame físico e tem como objectivo detectar e monitorizar a hipoperfusão. O lactato é considerado como parte do sistema de energia celular e regulador metabólico (Rosenstein & Hughes, 2015).

A hiperlactatemia é uma condição bastante comum em pequenos animais, e está associada com acidose metabólica. Isto ocorre quando a produção de lactato excede o seu consumo, ou seja, há um desequilíbrio entre a oferta e a procura de oxigénio dos tecidos (hiperlactatemia tipo A) ou há uma alteração no metabolismo celular (hiperlactatemia tipo B) (Boysen & Pang, 2007).

Em doente sépticos, a hiperlactatemia pode ocorrer devido a hipoperfusão, disfunção mitocondrial, aumento da actividade leucocitária, disfunção orgânica, activação da ATPase, hipoglicémia ou desregulação da piruvato desidrogenase (Hagman, *et. al.*, 2009; Cortellini, *et. al.*, 2015).

De acordo com a *Surviving Sepsis Campaign*, a mensuração do lactato sérico pode representar a hipoxia dos tecidos, glicólise aeróbica acelerada (devido a estimulação beta-adrenérgica excessiva ou outras causas), apesar de não ser um parâmetro directo de perfusão dos tecidos (Levy, *et. al.* 2018).

De acordo com as linhas orientativas da *Surviving Sepsis Campaign*, caso o lactato inicial do doente estiver muito elevado ($>2\text{mmol/L}$), uma nova avaliação deverá ser feita dentro de 2 a 4 horas para direccionar o protocolo de ressuscitação (Levy *et. al.*, 2018).

Num estudo realizado com cães diagnosticados com babesiose, a diferença da concentração plasmática de lactato dos cães sobreviventes foi bastante marcada em comparação aos cães que morreram ($2,6\text{ mmol/L}$ em comparação a $8,5\text{mmol/L}$) (Nel, *et. al.*, 2008).

Isto sugere que os resultados também devem ser interpretados de acordo com o processo fisiopatológico subjacente, e portanto, devem ser sempre considerado dentro do contexto da doença em causa (Cortellini *et. al.*, 2015).

Estudos recentes demonstraram que medições de lactato durante 24 horas, seguidas de protocolos de ressuscitação, continuam a ter um valor preditivo e de prognóstico, principalmente em doentes de bloco cirúrgico e de trauma (Chertoff *et. al.*, 2016).

Portanto, a avaliação do lactato plasmático não é uma ferramenta de

diagnóstico para sepsis, mas auxilia não só na escolha do protocolo de ressuscitação, bem como na avaliação da eficácia do plano de tratamento (Chertoff *et. al.*, 2016).

2.7.6. Glucose

Alguns estudos da medicina humana revelaram que a hiperglicemia observada em doentes críticos é responsável por influenciar negativamente o seu prognóstico, demonstrando a existência de uma correlação entre este parâmetro e o aumento da morbidade e da mortalidade (Leonidou, *et. al.*, 2008; Dungan, *et. al.*, 2009; Wernly, *et. al.*, 2016).

Isto deve-se ao facto de que, em situações de *stress*, o organismo activa o sistema nervoso central e os eixos neuroendócrinos que libertam hormonas como as catecolaminas, glucagon e cortisol, que são responsáveis por estimular a produção hepática de glicose resultando em um estado hiperglicémico (Wernly *et. al.*, 2016).

As flutuações agudas dos níveis de glicose plasmática em doentes críticos, induzem maiores respostas de *stress* oxidativo com um maior grau de apoptose e disfunção endotelial (Marik & Raghavan, 2004; Dungan *et. al.*, 2009). Assim sendo, a hiperglicemia desenvolvida em situações críticas aparenta reflectir uma desregulação metabólica significativa que pode vir a resultar em disfunção e falência orgânica (Marik & Raghavan, 2004; Dungan *et. al.*, 2009).

A hiperglicemia de *stress*, sem diabetes preexistente diagnosticada, foi relacionada com um pior prognóstico em doentes com infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico (Marik & Raghavan, 2004; Leonidou *et. al.*, 2008).

Entretanto, na medicina veterinária, alguns estudos apontam a possibilidade da hiperglicemia estar relacionada a um pior prognóstico, porém a relevância deste parâmetro na prática clínica ainda não se encontra suficientemente estudada (Schoeman, 2017; Idowu & Heading, 2018).

Num artigo publicado em 2007, foi estudada a incidência clínica da hiperglicemia em 245 cães em estado crítico. Os investigadores concluíram que os cães que apresentaram hiperglicemia na admissão precisaram de um maior tempo de internamento em relação aos que desenvolveram hiperglicemia durante o processo de hospitalização. Outro dado importante que o artigo aponta, é que o grau de hiperglicemia foi mais evidente no grupo de cães não sobreviventes (Torre, *et. al.*, 2007).

A associação de biomarcadores está bastante descrita na literatura. Um exemplo é a análise do lactato sérico em conjunto com a glicémia. O lactato, por se

tratar de uma fonte de glicose, contribui 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; Umbelino, 2017).

Para concluir, a hiperglicemia é um biomarcador confiável para mensuração de risco em doentes críticos, sem um pré diagnóstico de diabetes; porém, mais estudos na medicina veterinária são necessários de maneira a demonstrar a relação entre a hiperglicemia e o prognóstico mais reservado de doentes críticos (Torre *et. al.*, 2007; Wernly *et. al.*, 2016).

2.8. Sistemas de pontuação recomendados para avaliação da disfunção de órgãos na sepsis

Na medicina humana, existem diversos sistemas de pontuação com o objectivo de avaliar os doentes, admitidos em unidades de cuidados intensivos e estabelecer prognósticos. Existem duas principais categorias de modelos de prognóstico: o primeiro são os que avaliam a gravidade da doença como o *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II), o *Simplifi Acute Physiology Score II* (SAPSII) e *Mortality Prediction Model II* (MPMII). A segunda categoria inclui modelos de quantificação da disfunção e falência orgânica, dos quais o mais utilizado na medicina humana é o SOFA (do inglês, *Sequential Organ Failure Assessment*) (Freire, *et. al.*, 2010; Ripanti, *et. al.*, 2012).

Como já mencionado anteriormente, em 1992, foi proposto pelo *American College of Chest Physicians and Society of Critical Care Medicine Consensus* os critérios de SIRS. Como já descrito, esses critérios incluem: hipertermia ou hipotermia, taquicardia, taquipneia ou hiperventilação, leucocitose ou leucopenia. Porém, como a maioria dos doentes com uma infecção atendem a esses critérios, verificou-se um aumento dramático no número de doentes diagnosticados com sepsis ao longo dos anos (Bone *et. al.*, 1992; Vincent, *et. al.*, 2016).

Foi em 1994 que *Working Group on Sepsis-related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine*, desenvolveu o SOFA, cuja as principais aplicações se centravam em melhorar a compreensão da fisiopatologia da disfunção de órgãos e a relação entre a falência de múltiplos órgãos, bem como em avaliar o efeito de novas terapias no decorrer da doença (Vincent *et. al.*, 1996; Jean-Louis Vincent *et. al.*, 2016).

O sistema referido foi inicialmente chamado de *Sepsis-related Organ Failure Assessment*, no entanto, assumindo que este modelo seria também aplicável a doentes

não sépticos, o acrónimo SOFA passou a significar *Sequential Organ Failure Assessment* (Minne, *et. al.*, 2008; Ripanti *et. al.*, 2012).

De acordo com o estudo publicado por Seymour, *et. al.*, 2016, no que diz respeito aos valores preditivos da mortalidade de doentes em cuidados intensivos, a SOFA obteve um resultado superior aos critérios de SIRS (Seymour, *et. al.*, 2016).

Na medicina veterinária, a aplicação de sistemas de pontuação são subestimados pela complexidade na sua utilização e por cepticismo em relação à capacidade preditiva dos sistemas disponíveis (Goggs & Lewis, 2014).

Neste âmbito, pesquisadores desenvolveram e publicaram a utilização de escalas de pontuação para cães e gatos chamado APPLE (do inglês, Acute Patient Physiologic and Laboratory Evaluation), fornecendo um sistema de pontuação específico para cada espécie (Hayes *et. al.*, 2010, 2011; Goggs & Lewis, 2014).

2.8.1. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)

De acordo com consenso sobre sepsis realizado em 2016, chamado de Sepsis-3, o uso do sistema de pontuação SOFA foi recomendado para avaliação de disfunção de órgãos em doentes sépticos (Singer *et. al.*, 2016).

Esta metodologia inclui avaliar 6 sistemas (cardiovascular, respiratório, neurológico, renal, hepático e hematológico). Cada sistema é igualmente avaliado com uma pontuação que vai de 0 a 4 (Goggs & Lewis, 2014).

O sistema cardiovascular é avaliado pela necessidade e dose de agentes vasopressores. A função respiratória é verificada através da PaO₂/Fio₂. No que diz respeito ao sistema neurológico, a avaliação é feita através da escala de coma de Glasgow. O sistema renal é classificado com os valores de creatinina e o sistema hepático, com os valores de bilirrubina. O sistema hematológico é analisado através da contagem de plaquetas (Singer *et. al.*, 2016).

Os autores do Sepsis-3 consideram um score SOFA igual ou maior que 2 pontos para ser representativo de disfunção orgânica, em doentes sépticos, e reflecte o aumento na mortalidade de aproximadamente 10% (Singer *et. al.*, 2016).

Embora a SOFA tenha sido criada com critérios para doentes da medicina humana, a sua utilização em animais tem sido alvo de investigação. Um estudo realizado por Ripanti *et. al.* 2012,, demonstrou a aplicação do sistema SOFA numa população de cães com SIRS e sepsis. Os resultados deste estudo mostraram- se promissores na aplicação da SOFA em cães criticamente doentes e, em concordância

com o que se verifica na medicina humana, pode observar-se que o sistema SOFA constitui uma ferramenta importante na detecção precoce do desenvolvimento de disfunção de órgãos em cães (Ripanti et al., 2012).

A adaptação da escala SOFA para os critérios veterinários encontra-se na tabela 7 (Ripanti et. al., 2012).

Tabela 7 - Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) adaptado para medicina veterinária (Goggs & Lewis, 2014; Ripanti et. al., 2012).

Sequential Organ Failure Score Criteria (SOFA)	0	1	2	3	4
Cardiovascular (PAM, vasopressores)	≥ 60 mm Hg	<60 mmHg	Dopamina <5 ou dobutamina a qualquer dose *	Dopamina >5 ou Epinephrina $<0,1$ ou norepinephrina <1 *	Dopamina >15 ou epinephrina $>0,1$ ou norepinephrina >1 *
Respiratório (PaO ₂ , FiO ₂)	>400	<400	<300	<200 (Com ventilação)	<100 (Com ventilação)
Neurológico (Escala de Coma de Glasgow Modificada)	>14	13-14	10 a 12	6 a 9	<6
Renal (Creatinina mg/dl)	<1.4 (<124)	1.4-1.9 (10-25)	2.0-3.4 (173-300)	3.5-4.9 (301-441)	>5 (442)
Hepatic (Bilirubina mg/dl)	<0.6 (<10)	0.6-1.4 (10-25)	1.5-5 (26-86)	5.1-11 (87-190)	>11.1 (>190)
Hematológico (Contagem de plaquetas x 10)	>150	150-100	100-50	50-20	$< \text{ou} = 20$

*Os vasopressores são administrados durante no mínimo uma hora. As doses administradas estão em $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{min}$.

Portanto, a SOFA é um sistema consistente na identificação de disfunções de órgãos em doentes sépticos. Entretanto, a sua aplicação pode ser demorada devido à sua complexidade e necessidade de testes laboratoriais. Embora possam ser utilizados os valores retrospectivos, a SOFA não representa uma ferramenta de resultados rápidos

e práticos. Com a necessidade de rastrear doentes sépticos e obter respostas antes dos testes laboratoriais ficarem disponíveis, foi criada a qSOFA (do inglês, *quick Sequential Organ Failure Assessment*) (Shankar-Hari *et. al.*, 2016; Singer *et. al.*, 2016; Dorsett *et. al.*, 2017).

2.8.2. Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA)

Em 2016, o consenso Sepsis-3 descreveu o uso de uma nova ferramenta para classificação e avaliação de doentes humanos, em unidades de cuidados não intensivas com suspeita de sepsis, a qSOFA. (Singer *et. al.*, 2016)

Essa ferramenta constitui uma escala de pontuação simples e rápida e baseia-se em três critérios: o aumento da frequência respiratória, alteração do estado mental e pressão arterial sistólica abaixo dos limites definidos (Tabela 8) (Shankar-Hari *et. al.*, 2016; Singer *et. al.*, 2016).

De acordo com a Sepsis – 3, os doentes que apresentarem um score qSOFA igual ou maior que dois, possuem prognóstico reservado, necessitam de um rápido atendimento e devem ser avaliados com a escala SOFA posteriormente (Singer *et. al.*, 2016; Wang, *et. al.*, 2016; Akinosoglou *et. al.*, 2018).

Tabela 8 - The quick sequential organ failure assessment (q SOFA). Adaptado de Sepsis – 3 (Singer *et. al.*, 2016).

qSOFA
Frequência Respiratória ≥ 22 rpm
Escala de Coma de Glasglow < 15
Pressão Sistólica ≤ 100 mmHg

O sistema de pontuação qSOFA não deve ser usado como ferramenta de diagnóstico para sepsis, mas sim como um sistema de alerta precoce naqueles doentes com suspeita de infecção. O alerta serve para que os médicos possam avaliar a presença de disfunção de órgãos, iniciar ou adaptar o protocolo de tratamento, aumentar a frequência de monitorização e considerar a transferência do doente para uma UCI (Seymour, 2016; Singer *et. al.*, 2016; Jean-Louis Vincent *et. al.*, 2016).

Com o objetivo de facilitar a utilização e identificação de doente sem risco, os autores do Sepsis-3 emitiram um comunicado com uma linha orientativa tal como se encontra ilustrado na figura 6.

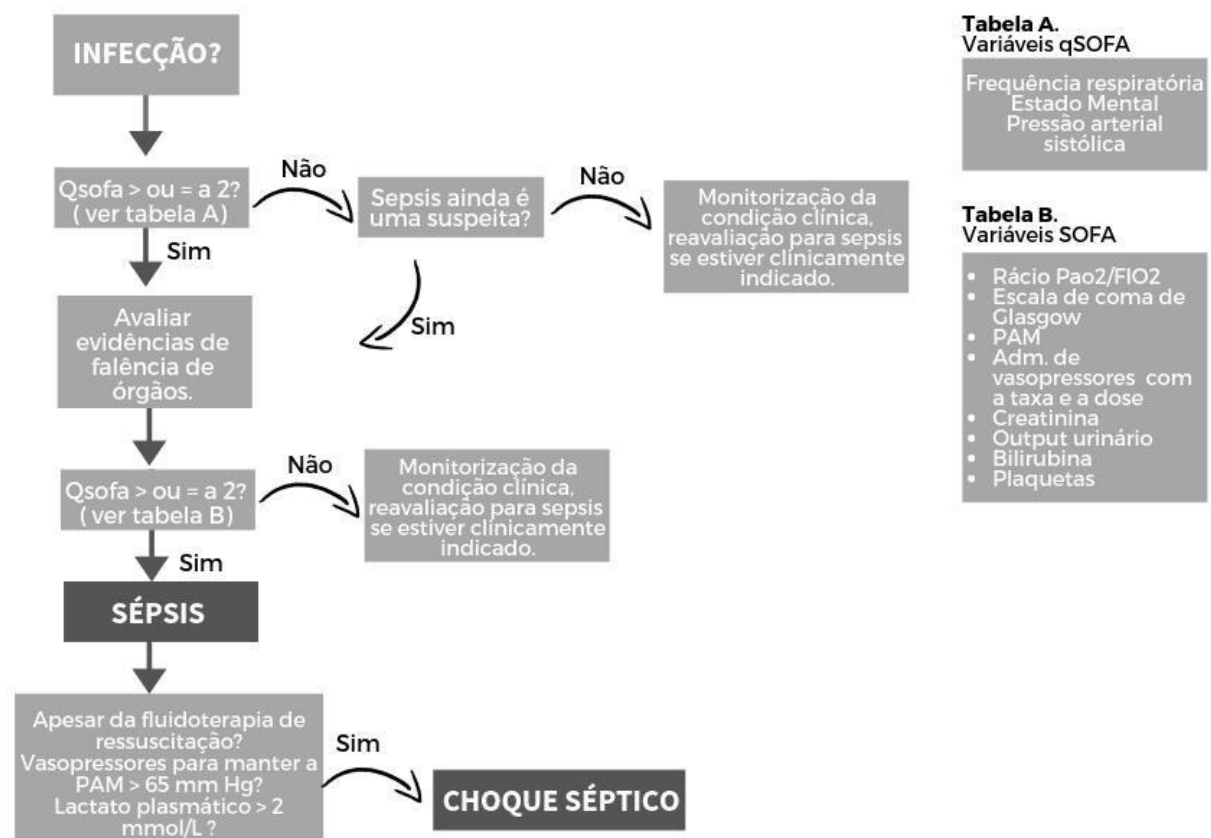


Figura 6 - Esquema para a rápida classificação e orientação de doentes em risco de sepsis, disfunção de órgãos, choque séptico (Adaptado de Singer et. al., 2016).

Da mesma forma, os doentes sem suspeita de infecção que apresentem pontuação qSOFA iguais ou superiores a dois, também devem ser alvos de maior vigilância e cuidados (Seymour, 2016; Singer et. al., 2016; Vincent et. al., 2016).

A validade preditiva do sistema qSOFA parece ser semelhante ao sistema SOFA em doentes em unidades não intensivas. Já nos doentes admitidos aos cuidados intensivos, o sistema SOFA possui maior precisão prognóstica, provavelmente devido à influência do suporte contínuo, por ventilação mecânica e terapêutica com vasopressores (Shankar-Hari et. al., 2016; Raith et. al., 2017).

Embora seja uma ferramenta de grande utilidade, a escala qSOFA não é perfeita e, por isso, a necessidade de validar a escala em diferentes situações e contextos levou a um grande número de pesquisas, gerando controvérsias dentro da comunidade científica médica (Akinosoglou et. al., 2018).

Para alguns investigadores, o valor preditivo para mortalidade apresentado pela escala qSOFA, quando aplicada em doentes com suspeita de infecção no departamento de urgências, é questionável (Lo *et. al.*, 2019; Song, *et. al.*, 2019).

No que diz respeito ao diagnóstico de sepsis em doentes no departamento de emergência, alguns autores defendem que, apesar de ser uma ferramenta simples e de rápida aplicação, a escala qSOFA apresenta baixa sensibilidade no diagnóstico dos mesmos, e a sua utilidade está na estratificação de risco destes doentes (Wang *et. al.*, 2016; Burnham *et.al.*, 2017; Aluisio *et. al.*, 2018; Boillat-Blanco *et. al.*, 2018; Jiang, *et.al.*, 2018; Lee, *et.al.*, 2018; Leguen *et.al.*, 2018; Shu *et.al.*, 2018; Tan, *et. al.*, 2018; Tokioka, *et. al.*, 2018; Minejima *et.al.*, 2019; Song, *et.al.*, 2019; Tamura, *et.al.*, 2019;).

Num estudo publicado por Vincent, *et. al.*, 2016, os autores observaram que alguns doentes sépticos apresentaram uma pontuação menor que 2 pontos na escala qSOFA, uma vez que outras formas de disfunções de órgãos, como disfunção hematológica, renal e hepática, não se encontram avaliadas aquando a aplicação da qSOFA (Vincent *et. al.*, 2016).

Nesse mesmo estudo, o oposto também pode ser observado quando doentes não sépticos foram classificados com pontuação acima de 2, embora o grau de taquipneia, o estado mental alterado e hipotensão não sejam suficientes para atender os critérios do SOFA avaliados posteriormente (Vincent *et. al.*, 2016; Siddiqui, *et. al.*, 2017).

Para além disso, é possível que alguns doentes não apresentem alteração na pontuação da qSOFA ou só demonstrem alterações num estadio muito avançado da doença (Mclymont & Glover, 2016; Simpson, 2016).

Ainda existem muitas controvérsias sobre a aplicação da escala qSOFA entre os médicos da medicina humana. Um estudo realizado na Universidade de Medicina em Melbourne, Austrália, avaliou o valor preditivo de mortalidade, pelo sistema qSOFA, em doentes com suspeita de infecção que deram entrada no departamento de emergência ou que precisaram de um longo período de internamento nos cuidados intensivos (Canet, *et. al.*, 2018).

Os resultados apresentaram alta especificidade para mortalidade dos doentes em que foram avaliados como qSOFA positivo. Os investigadores acreditam que a qSOFA é um indicador precoce da gravidade da doença (Canet, *et. al.*, 2018).

Outro estudo, publicado pela Universidade de Medicina de Careggi, Itália, propôs uma modificação na escala qSOFA acrescentando a idade do doente nos

critérios de avaliação (Cag *et. al.*, 2018). De acordo com os autores deste estudo, a percentagem de falsos diagnósticos foi menor ao aplicar a escala modificada qSOFA, em comparação com a escala tradicional. A relação entre a idade e resultados desfavoráveis estão associados à frequência de comorbidades, dentro da população idosa e, por esse motivo, os pesquisadores propuseram adicionar um quarto parâmetro na escala qSOFA. O parâmetro proposto seria acrescentar 1 ponto na escala qSOFA para doentes com mais de cinquenta anos (>50anos = 1ponto) (Caget. *al.*, 2018).

Para alguns pesquisadores essa alteração aumentou o desempenho preditivo da pontuação na escala qSOFA nos resultados de cada doente (Cag *et. al.*, 2018; Nassau, *et. al.*, 2018).

Outros autores também sugerem a inclusão de novos parâmetros na escala qSOFA para aplicação em doentes numa abordagem pré-hospitalar. As investigações mostraram que no cenário de triagem, a escala qSOFA apresentou pouca sensibilidade em detectar precocemente a sepsis. Os pesquisadores sugeriram a inclusão de outros parâmetros clínicos, como a FC e idade, de forma a aumentar a sensibilidade da escala qSOFA na avaliação pré-hospitalar dos doentes (Dorsett *et. al.*, 2017; Jouffroy *et. al.*, 2017; Barbara *et. al.*, 2018; Shu *et. al.*, 2018; Harada, *et. al.*, 2019).

De forma a estabelecer a rápida identificação dos doentes sépticos e avaliar a gravidade da doença, investigadores desenvolveram uma série de modelos de pontuações para a classificação destes doentes. Entretanto, de acordo com as novas linhas orientativas publicadas no Sepsis-3, foi recomendado o uso da escala de pontuação qSOFA para a classificação e avaliação de doentes em cuidados não intensivos com suspeita de sepsis (Singer *et. al.*, 2016).

Desta forma, viu-se a necessidade de comparação entre as várias escalas de forma a avaliar o valor de prognóstico e a eficácia das mesmas.

Para alguns pesquisadores, a escala NEWS (do inglês, *National Early Warning Score*) quando comparada com a escala qSOFA e os critérios de SIRS, mostrou maior precisão na identificação de doentes sépticos no serviço de urgência. Os autores do estudo defendem que a escala qSOFA apresenta baixa sensibilidade por ser composta de parâmetros vitais dos quais apresentam sinais tardios de deterioração. Já a escala NEWS avalia parâmetros que podem estar alterados inicialmente. Para os autores a utilização da NEWS permite um melhor prognóstico e estratificação de risco (Usman, *et. al.*, 2018; Brink *et. al.*, 2019).

Martino, *et. al.*, 2018, defendem que a escala qSOFA possui uma precisão de

prognóstico semelhante a escalas SOFA e MEWS (do inglês, *Modified Early Warning Score*), no entanto, com a vantagem de ser mais rapidamente aplicável (Martino *et. al.*, 2018).

Quando comparada com os critérios de SIRS, a escala qSOFA mostrou maior valor preditivo na mortalidade de doentes hospitalizados nos cuidados intensivos. Porém, mostrou-se pouco eficaz como ferramenta de triagem para identificação precoce da sepsis no departamento de urgências. Alguns autores referem que os critérios de SIRS são mais sensíveis, ao passo que a escala qSOFA é mais específica (Finkelsztejn *et.al.*, 2017; Haydar, *et. al.*, 2017; Marik & Taeb, 2017; Park, *et. al.*, 2017; Harimtepathip *et .al.*, 2018; Gupta, *et.al.*, 2018; Maitra, *et. al.*, 2018; Akinosoglou *et. al.*, 2018; Dykes *et. al.*, 2019;).

Apesar da existência de muitos sistemas de pontuação, muitos autores defendem que nenhum desses sistemas deve ser usado sozinho, ou seja, a utilização em conjunto de mais de uma escala aumenta significativamente a precisão no reconhecimento de doentes sépticos (Jouffroy *et. al.*, 2017; Balasubramanian *et. al.*, 2018; Kwak *et. al.*, 2018; Lan *et. al.*, 2018; Prabhakar *et. al.*, 2019; Bagin, *et. al.*, 2019; Gaini, *et. al.*, 2019).

A utilização da escala qSOFA em conjunto com biomarcadores também é um tema bastante discutido entre os pesquisadores. Um exemplo é a combinação dos valores séricos do lactato dos doentes admitidos no departamento de emergência com a escala qSOFA. Os resultados mostram aumentar significativamente o valor preditivo de mortalidade intra-hospitalar quando a escala qSOFA foi associada a um biomarcador (Juneja, *et. al.*, 2011; HoKwoket.al., 2016; Lee *et. al.*, 2018; Saeed *et. al.*, 2019; Song, *et. al.*, 2019).

No que se refere à medicina veterinária, poucos estudos foram publicados de forma a avaliar o valor prognóstico da qSOFA em cães e gatos.

Assim sendo, estudos futuros são necessários para validar a utilização da escala qSOFA no âmbito da medicina veterinária.

3. ESTUDO – Desenvolvimento da escala *quick Sequential Organ Failure Assessment* modificada (qSM) em pequenos animais

3.1. Introdução

Ao longo dos anos, a sepsis tem gerado muitas investigações acerca da sua fisiopatologia com o objetivo de esclarecer e orientar o tratamento específico e, assim, promover um menor índice de mortalidade em doentes sépticos.

As escalas para avaliação e identificação da sepsis em doentes críticos têm sido estudadas e validadas por médicos e pesquisadores da medicina humana, com o objetivo de encontrar uma ferramenta eficaz na identificação destes doentes (Bone *et. al.*, 1992; Levy *et. al.*, 2003; Marshall *et. al.*, 2003; Singer *et. al.*, 2016).

A sepsis é uma condição grave, onde o organismo demonstra uma resposta desregulada na presença de uma infecção, o que irá contribuir para a disfunção orgânica (Singer *et. al.*, 2016).

A importância de perceber antecipadamente a presença de sepsis em doentes críticos é fundamental.

As linhas orientativas da medicina humana foram transpostas para medicina veterinária e por isso observamos cada vez mais investigações acerca deste tema, pois a sepsis em cães e gatos também contribui para altas taxas de mortalidade intra-hospitalar (Brady *et. al.*, 2000; Brady & Otto, 2001).

Devido à necessidade de elaboração de uma nova escala para identificação de risco de disfunção orgânica em doentes sépticos, em 2016, médicos da medicina humana realizaram o consenso Sepsis-3, onde foi proposto o uso da escala qSOFA (*quick Sequential Organ Failure Assessment*). (Singer *et al.*, 2016)

Depois de anos de pesquisas e investigações em diversos departamentos de urgências, os resultados concluíram que os primeiros sinais de disfunção orgânica passavam pela alteração da frequência respiratória, alteração da pressão arterial sistólica e alteração do estado mental e, por isso, os parâmetros da escala qSOFA baseiam-se nestas três alterações (Singer *et. al.*, 2016).

Embora seja uma ferramenta de grande utilidade, a escala qSOFA não é perfeita e, por isso, a necessidade de validar a escala em diferentes situações e contextos levou a um grande número de pesquisas, gerando controvérsias dentro da comunidade científica médica (Akinosoglou *et. al.*, 2018).

A medicina de urgências veterinárias apresentou, ao longo dos anos, uma

evolução significativa, desenvolvendo investigações e pesquisas nesta área e contribuindo assim para a melhoria da abordagem clínica em doentes críticos.

A escala qSOFA é uma ferramenta cada vez mais utilizada por médicos veterinários devido à sua fácil aplicação e rápida avaliação em doentes críticos com suspeita de infecção.

Contudo, tanto na medicina humana como na medicina veterinária, muitas lacunas ainda precisam ser preenchidas e respondidas de forma a melhorar a metodologia e abordagem em doentes sépticos.

Desta forma, o principal objetivo deste estudo foi comparar a utilização da escala qSOFA tradicional (qST) com uma nova escala proposta, a escala qSOFA modificada (qSM), onde os valores dos parâmetros (Tabela 9) se encontram adaptados para os pequenos animais (cães e gatos).

Tabela 9 - Escala qSOFA modificada (qSM) com os valores dos parâmetros adaptados aos pequenos animais.

Qsofa Modificada	FR	PAS	Glasgow
Cão	>40 rpm	<90 mmHg	<13
Gato	>25 rpm	<100 mmHg	<13

Assim sendo, o estudo foi realizado com uma amostra de vinte animais (cães e gatos) admitidos no Hospital Veterinário da Arrábida (HVA), localizado em Azeitão, ao longo de um período de 4 meses, entre 01 de Agosto e 30 de Novembro de 2018.

Para concluir, o presente estudo teve como objetivos:

- Comparar o prognóstico da escala qST com o prognóstico da escala qSM e perceber se existe diferença, como já referido.
- Verificar se na escala qSM, a introdução dos novos parâmetros (FR, FC, PAS, PAM e T°) permite a avaliação de prognóstico de forma precisa.

3.2. Materiais e Métodos

3.2.1. Desenho do estudo

O estudo foi desenvolvido no Hospital Veterinário da Arrábida, durante o período de 1 de agosto de 2018 a 30 de novembro de 2018. Foi composto por um $n=20$ doentes. Esta população compôs-se com cães e gatos onde foram submetidos por

triagem associada à 1ª abordagem, sendo avaliados segundo os critérios de SIRS e qSOFA pelo médico veterinário de serviço. (Tabela 10 e 11).

Tabela 10 - Critérios propostos para o diagnóstico de SIRS em cães e gatos (A. de Laforcade, 2015).

	Cães	Gatos
Temperatura	<38,1 ou> 39,2	<37,7 ou> 40
FC	> 120	<140 ou> 225
FR	> 20	>40
Leucograma ($\times 10^3$ / μ L)	<6 ou>16	<5 ou>19

Tabela 11 - Escala qSOFA modificada com os valores dos parâmetros adaptados aos pequenos animais.

qSOFA Modificada	FR	PAS	Glasgow
Cão	>40 rpm	<90 mmHg	<13
Gato	>25 rpm	<100 mmHg	<13

Os doentes efectuaram os procedimentos de estabilização inerentes a cada etiologia, e foram admitidos à unidade de cuidados intensivos onde foram monitorizados segundo o seguinte protocolo: frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), temperatura corporal (T°), eletrocardiograma (ECG), pressão arterial média e sistólica (PAM e PAS), intensidade do pulso femoral e avaliação do estado mental. Para a classificação dos doentes a nível do sistema neurológico foi utilizada a escala de coma de Glasgow modificada (Apêndice B).

Do mesmo modo, tanto na admissão como no período de internamento, os doentes foram todos avaliados segundo a escala qSM, bem como pela escala qST.

Durante o período de internamento, os doentes instáveis (qSM pontos positivos) permaneceram sob monitorização constante. A avaliação dos parâmetros destes doentes foi realizada inicialmente com uma frequência de 15 minutos; e 30 minutos; até a estabilização e passagem para o protocolo de monitorização do HVA (PMHVA).

Já os restantes foram submetidos ao PMHVA, realizado entre 3 a 4 vezes ao dia. Este protocolo inclui a avaliação da FR, FC, T°, PAS/PAM, ECG, verificação da

quantidade energética calórica, produção de urina, avaliação da produção de fezes e presença de vômito de modo a permitir uma estabilidade prévia de todos os doentes e alertar para alterações do quadro clínico do doente durante o período de internamento no HVA.

O hospital dispõe de equipamentos essenciais para o PMHVA, entre eles incluem-se eletrocardiógrafo portátil (Smart ECG, SE-6, Servive, Valença, Portugal) para avaliação do ECG e o método oscilométrico (petMAP™ graphic II, Mano Médica, Taden, França) para a medição da pressão arterial. No caso da monitorização constante utilizou-se o monitor eletrónico multiparamétrico (Monitor Krutech 420 F, KRUSSE, Langeskov, Dinamarca) que avalia a FC, FR, PAS, ECG, capnografia e oximetria.

3.2.2. Critérios de seleção

No presente estudo foram incluídos doentes (cães e gatos) que apresentaram uma pontuação = ou > que 2 e, pontuação = 1 na escala qST, mas que neste caso os doentes tinham de apresentar 2 parâmetros positivos dos critérios de SIRS, independente do sexo, raça, idade, espécie e etiologia.

3.2.3. Recolha de dados

Os dados recolhidos para o estudo foram obtidos durante o período de internamento dos doentes no hospital. As variáveis registadas para cada doente incluíram:

- Caracterização do doente: idade (anos), sexo (feminino/masculino), raça, espécie (cão/gato);
- Diagnóstico/ motivo do internamento;
- Parâmetros vitais: FC, FR, PAS/PAM, T°;
- Escala de coma de Glasgow modificada;
- Pontuação na escala qSOFA tradicional e modificada;
- Tempo de internamento (dias);
- Sucesso clínico (sobreviventes/ não sobreviventes).

A tabela com a caracterização da amostra pode ser encontrada no Apêndice C.

3.2.4. Análise estatística

A análise dos dados foi realizada através de estatística descritiva e inferencial, utilizando-se o *software* SPSS-24.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, Estados Unidos).

Na análise descritiva utilizou-se os parâmetros para a distribuição das variáveis, nomeadamente a frequência, percentagem, média e desvio-padrão.

Na análise inferencial teve-se em consideração o cumprimento dos critérios necessários para a realização de testes de hipóteses paramétricos, e após realização do teste da normalidade de Kolmogorov-Smirnov, conclui-se que a amostra não segue uma distribuição normal nas variáveis em estudo.

Desta forma, foram utilizados testes não-paramétricos, nomeadamente, o teste de Mann-Withney, o coeficiente de correlação de Spearman, e o teste de Wilcoxon.

O teste de Mann-Wihney, foi aplicado para comparar a FC, FR, PAS e PAM pois é um teste não-paramétrico adequado para comparar as funções de distribuição de uma variável pelo menos ordinal medida em duas amostras independentes (Marôco, 2014).

Com o objetivo de correlacionar o FC, FR, PAS, PAM, e a T^o foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman que é uma medida de associação não paramétrica entre duas variáveis pelo menos ordinais.

Este coeficiente é obtido através da substituição dos valores das observações pelas respetivas ordens. As medidas de associação quantificam a intensidade e a direção da associação entre duas variáveis (Maroco, 2014).

Para comparar o prognóstico das 2 escalas estudadas, foi aplicado o teste Wilcoxon para uma mediana populacional que é o teste não-paramétrico utilizado quando se pretende comparar a medida de tendência central da população em estudo com um determinado valor teórico (Maroco, 2014).

Na apresentação dos dados recorreu-se ao uso de tabelas e gráficos.

3.3. Resultados

3.3.1. Análise descritiva

Dos 20 doentes presentes no estudo, 70% (n=14) foram os que não sobreviveram, enquanto o grupo dos sobreviventes apresentou um total de 30% (n=6).

Em relação ao género, 75% (n=15) dos casos pertenciam ao género masculino e apenas 25% (n=5) pertenciam ao género feminino. Dos 15 doentes que pertenciam

ao grupo dos machos, 11 não sobreviveram. Já no caso do grupo das fêmeas, dos 5 doentes que representavam o total, 3 não sobreviveram como é possível verificar na tabela 12.

Tabela 12 - Distribuição da amostra pelos grupos dos doentes sobreviventes e não sobreviventes, consoante o gênero (Fi= Frequência absoluta; Fr= Frequência relativa).

Género	Sobreviventes		Não Sobreviventes		Total	
	Fi	Fr	Fi	Fr	Fi	Fr
Macho	4	20%	11	55%	15	75%
Fêmea	2	10%	3	15%	5	25%
Total	6	30%	14	70%	20	100%

No que diz respeito à etiologia que esteve na base do desenvolvimento da SRIS/sepsis, a que mais se destacou foi a que teve origem no trato gastro intestinal (TGI) 30% (n=6). As etiologias com origem traumáticas 20% (n=4) ficaram em segundo lugar, junto com as de origem neurológica.

Já nos casos oncológicos e infecciosos obteve-se 10% (n=2), embora nos de origem urinária e ginecológica apenas se observaram em 2 doentes. (Gráfico 5).

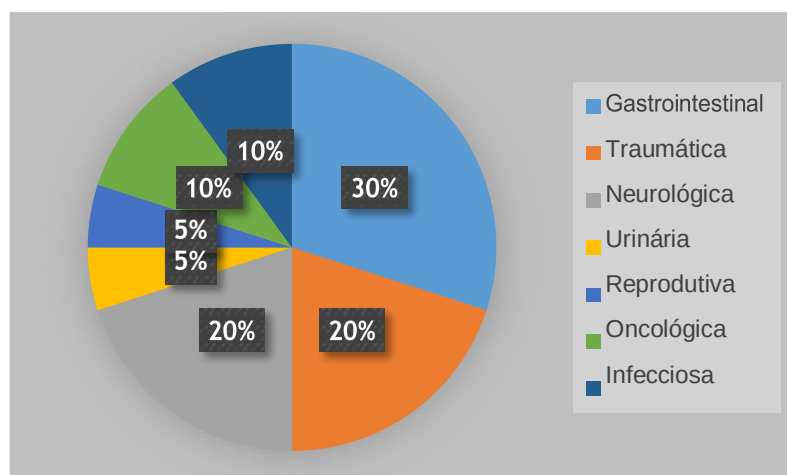


Gráfico 5 - Percentagem das etiologias de SIRS/sepsis, com maior prevalência (%), na amostra do estudo.

No cruzamento das duas categorias, etiologia e sobrevivência, no n= 6 apenas 1 sobreviveu, tendo sido a etiologia do sistema gastrointestinal a causa de não sobrevivência de 25% dos doentes.

Já no que diz respeito à doença de origem traumática, a relação entre a sobrevivência e não sobrevivência desta etiologia foi mais homogênea, dos 20% (n=4) doentes da amostra 10% (n=2) sobreviveram e 10% (n=2) não sobreviveram como se pode verificar na tabela 13.

Dentro da etiologia neurológica foi possível observar que todos os doentes deste grupo 20% (n=4) não sobreviveram.

Dos 4 doentes de origem reprodutiva e 1 doente de causa urinária, apenas 5% (n=1) com doença de origem reprodutiva não sobreviveu.

Quanto às doenças de origem oncológicas, dos 2 (10%) doentes da amostra, ambos sobreviveram, mas os 2 doentes de causas infecciosas não sobreviveram.

Tabela 13 - Distribuição da amostra pelos grupos de animais sobreviventes e não sobreviventes consoante a etiologia (Fi= Frequência absoluta; Fr= Frequência relativa)

ETIOLOGIA	Sobreviventes		Não sobreviventes		Total	
	Fi	Fr	Fi	Fr	Fi	Fr
Gastrointestinal	1	5%	5	25%	6	30%
Traumática	2	10%	2	10%	4	20%
Neurológica	0	0%	4	20%	4	20%
Urinária	0	0%	1	5%	1	5%
Reprodutiva	1	5%	0	0%	1	5%
Oncológica	2	10%	0	0%	2	10%
Infecciosa	0	0%	2	10%	2	10%
TOTAL	6	30%	14	70%	20	100%

No cruzamento das categorias de idade e sobrevivência, foi possível verificar que 60% (n=12) dos doentes da amostra tinham idade superior a sete anos. Também foi possível observar uma maior mortalidade neste grupo de animais. No grupo dos doentes de 1 a 7 anos, a relação da sobrevivência e não sobrevivência foi de 15% (n=3).

De forma a realizar a análise de distribuição de diferentes faixas etárias, foram estabelecidos três grupos, inferior a 1 anos, entre 1 a 7 anos e acima de 7 anos, como pode se observar na tabela 14.

Tabela 14 - Distribuição das classes etárias da amostra pelos grupos de sobreviventes e não sobreviventes. (Fi= Frequência absoluta; Fr= Frequência relativa)

Faixa etária (anos)	Sobreviventes		Não sobreviventes		Total	
	Fi	Fr	Fi	Fr	Fi	Fr
<1	0	0%	2	10%	2	10%
1 a 7	3	15%	3	15%	6	30%
>7	2	10%	10	50%	12	60%
TOTAL	5	25%	15	75%	20	100%

Sobre o tempo de internamento e a sobrevivência dos doentes foi possível verificar que 25% (n=5) dos doentes com menos de 3 dias de internamento morreram. Dos doentes onde o tempo médio de internamento foi de 3 a 6 dias apenas um sobreviveu e os restantes 20% (n=4) morreram. Quando o tempo médio de internamento foi de 6 a 10 dias a percentagem de sobreviventes e não sobreviventes foi de 15% (n=6). Entretanto, quando o tempo de internamento ultrapassou os 10 dias todos os doentes morreram (Tabela 15).

Tabela 15 - Distribuição dos dias de internamento pelos grupos de sobreviventes e não sobreviventes. (Fi= Frequência absoluta; Fr= Frequência relativa)

Tempo de internamento (dias)	Sobreviventes		Não sobreviventes		Total	
	Fi	Fr	Fi	Fr	Fi	Fr
<3	2	10%	5	25%	7	35%
3 a 6	1	5%	4	20%	5	25%
6 a 10	3	15%	3	15%	6	30%
>10	0	0%	2	10%	2	10%
TOTAL	6	30%	14	70%	20	100%

Relativamente à escala qST, bem como à escala qSM, ambas foram aplicadas na admissão dos doentes no HVA, e ao longo de todo o tempo de internamento.

No momento da admissão os doentes presentes no estudo foram classificados na escala qST e na escala qSM, e os resultados foram:

- Pontuação 0: 4 doentes na escala qSM e nenhum na escala qST;

- Pontuação 1: 11 doentes na escala qSM e 8 doentes na escala qST;
- Pontuação 2: 4 doentes na escala qSM e 8 doentes na escala qST;
- Pontuação 3: 1 doente na escala qSM e 4 doentes na escala qST.

A tabela 16 apresenta o número de animais sobreviventes e não sobreviventes em cada pontuação de cada uma das escalas (qSM e qST).

Tabela 16 - Distribuição dos sobreviventes e não sobreviventes consoante a cada pontuação na escala e taxa de mortalidade associada a cada pontuação da escala.

Pontuação	qSOFA modificada			
	n	Sobreviventes	Não sobreviventes	Mortalidade
0	4	3	1	25%
1	11	3	8	72,80%
2	4	0	4	100%
3	1	0	1	100%
Pontuação	qSOFA tradicional			
	n	Sobreviventes	Não sobreviventes	Mortalidade
0	0	0	0	0%
1	8	3	5	62,50%
2	8	3	5	62,50%
3	4	0	4	100%

A taxa de mortalidade foi avaliada em cada pontuação de modo a efectuar comparação entre escalas (Gráfico 6), verificando maior mortalidade na qSM com pontuação 0, enquanto que na pontuação 3 ambas as escalas apresentaram mortalidade > 80%.

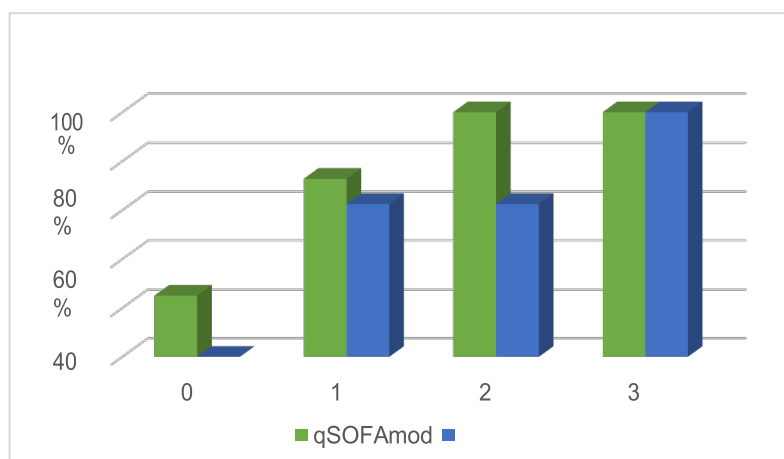


Gráfico 6 - Relação entre a taxa de mortalidade em cada um das pontuações comparado entre as escalas.

3.3.2. Análise estatística inferencial

No que se refere à distribuição dos parâmetros em estudo (Tabela 17) estão apresentados os valores mínimos, máximos, média, e desvio padrão.

Quanto à variabilidade dos dados, o coeficiente de variação para todas as variáveis apresentou um valor de ($CV \leq 20\%$), relevando que a dispersão dos dados em relação à média é pequena, ou seja, a dispersão relativa é baixa; sugerindo uma amostra homogênea; à exceção da temperatura (T°) cujo coeficiente de variação foi ($CV \geq 20\%$), o que sugere uma dispersão alta dos dados e uma amostra heterogênea.

Tabela 17 - Distribuição dos parâmetros em estudo.

(n= número de vezes aferido, Dp= Desvio Padrão , CV= coeficiente de variações)

	n	Média	Dp	CV	Mínimo	Máximo
FC	486	136,09	40,04	3,40	50	275
FR	492	41,54	21,58	1,93	12	140
PA Sistólica	410	147,75	29,17	5,07	89	243
PA Média	410	107,70	20,93	5,15	62	220
Temperatura	492	38,99	0,79	49,45	35	41

No que diz respeito à sub-análise de comparação das categorias qST e qSM, esta foi efetuada em todos os momentos de monitorização do PMHVA no universo total de 20 doentes, constando diferenças estatisticamente significativas nos prognósticos atribuídos, em cada pontuação ($p=0,000$), sendo que os prognósticos foram

maioritariamente iguais entre os dois scores em 85% dos cruzamentos (Tabela 18).

No entanto, em cerca de 15% dos cruzamentos observou-se uma qSM= sem aumento risco enquanto na qST foi considerado um prognóstico reservado, e em apenas 1% cruzamento a qSM com prognóstico reservado enquanto a qST sem aumento risco.

Tabela 18 - Comparação do prognóstico da escala qSOFA Modificada e do prognóstico da escala qSOFA Tradicional, atribuído aos doentes, durante o período de internamento.

QSM= Prog. Reservado e QST = sem aumento risco		QSM = sem aumento risco e QST = Prog. Reservado		QSM = QST		TOTAL		
n	%	n	%	n	%	n	%	p
3	1%	73	15%	416	85%	492	100%	0,000

*n= número de cruzamentos entre categorias.

Ainda sobre a comparação do prognóstico da escala qSM e do prognóstico da escala qST, que foram atribuídos em cada animal do estudo, em todos os momentos de monitorização do PMHVA, as recolhas de dados realizadas no período de internamento (Tabela 19) indicaram que existem diferenças estatisticamente significativas em relação aos tipos de prognósticos atribuídos, em cada pontuação, nomeadamente:

- No doente 3, obteve-se em 67% dos cruzamentos entre qSM= sem aumento risco e qST= prognóstico reservado um ($p=0,046$), no doente número 8 ($p=0,005$) e no doente número 11 ($p=0,000$).
- No doente 5 a comparação entre qSM e qST foi de 90% de equivalência com ($p=0,052$), e no doente número 20 observou-se 85% de equivalência com ($p=0,025$).

Nos restantes cães, em mais de 75% das vezes que foram recolhidos dados, o prognóstico atribuído na escala qSM foi igual ao prognóstico atribuído na escala qST.

Tabela 19 - Comparação do prognóstico do qSOFA Modificada e do prognóstico qSOFA Tradicional, atribuído em todas as recolhas de dados realizadas no período de internamento de cada animal incluído na amostra.

Identificação animal	QSM= Prog. Reservado e QST = sem aumento risco		QSM = sem aumento de risco e QST = Prog. Reservado		QSM = QST		Total		
n	n	%	n	%	n	%	n	%	p
1	0	0%	0	0%	15	100%	15	100%	1,000
2	0	0%	1	20%	4	80%	5	100%	0,317
3	0	0%	4	67%	2	33%	6	100%	0,046
4	0	0%	1	13%	7	88%	8	100%	0,317
5	3	2%	10	8%	115	90%	128	100%	0,052
6	0	0%	1	25%	3	75%	4	100%	0,317
7	0	0%	2	6%	34	94%	36	100%	0,157
8	0	0%	8	100%	0	0%	8	100%	0,005
9	0	0%	0	0%	21	100%	21	100%	1,000
10	0	0%	3	8%	37	93%	40	100%	0,083
11	0	0%	32	64%	18	36%	50	100%	0,000
12	0	0%	0	0%	6	100%	6	100%	1,000
13	0	0%	0	0%	31	100%	31	100%	1,000
14	0	0%	3	9%	31	91%	34	100%	0,083
15	0	0%	0	0%	4	100%	4	100%	1,000
16	0	0%	0	0%	5	100%	5	100%	1,000
17	0	0%	0	0%	12	100%	12	100%	1,000
18	0	0%	3	18%	14	82%	17	100%	0,083
19	0	0%	0	0%	21	100%	21	100%	1,000
20	0	0%	5	16%	26	84%	31	100%	0,025

Em relação ao segundo objetivo (verificar se na escala qSM, a introdução dos novos parâmetros permitem a avaliação de prognóstico de forma precisa), foi possível observar que existem diferenças estatisticamente significativas na FR ($p=0,000$), cuja média foi superior em relação ao prognóstico reservado; enquanto que a PAS ($p=0,002$) e PAM ($p=0,024$) obtiveram médias superiores quanto ao prognóstico sem risco aumentado (Tabela 20).

Tabela 20 - Comparação da (FC, FR, PA Sistólica, PA Média, e Temperatura) em relação ao prognóstico atribuído pela escala qSM.

QSM							
	Não há risco aumentado			Prognóstico reservado			<i>p</i>
	n	Média	Dp	n	Média	Dp	
FC	443	135,29	39,73	43	144,26	42,76	0,221
FR	449	40,24	21,38	43	55,07	18,99	0,000
PA Sistólica	372	149,01	27,38	38	135,39	41,37	0,002
PA Média	372	108,33	20,48	38	101,63	24,36	0,024
Temperatura	449	39,0004	0,72	43	38,9279	1,32	0,799

Já na comparação dos parâmetros em estudo (FC, FR, PAS, PAM, e Temperatura), em relação ao prognóstico atribuído pela escala qST (Tabela 20) observou-se diferenças estatisticamente significativas na PAS ($p=0,000$), e na PAM ($p=0,024$), cujas médias foram superiores quanto ao prognóstico em risco aumentado.

Essa comparação também é possível verificar no gráfico 7 onde mostra a média dos parâmetros utilizados em comparação com o prognóstico atribuído a cada doente.

Tabela 21 - Comparação da (FC, FR, PA Sistólica, PA Média, e Temperatura) em relação ao prognóstico atribuído pela escala qST.

QST							
	Não há risco aumentado			Prognóstico reservado			<i>p</i>
	n	Média	Dp	n	Média	Dp	
FC	377	136,62	41,27	109	134,23	35,57	0,877
FR	379	41,25	22,06	113	42,50	19,95	0,134
PA Sistólica	318	152,34	26,07	92	131,89	33,58	0,000
PA Média	318	111,12	19,60	92	95,91	21,19	0,000
Temperatura	379	39,0156	0,71	113	38,9221	1,02	0,517

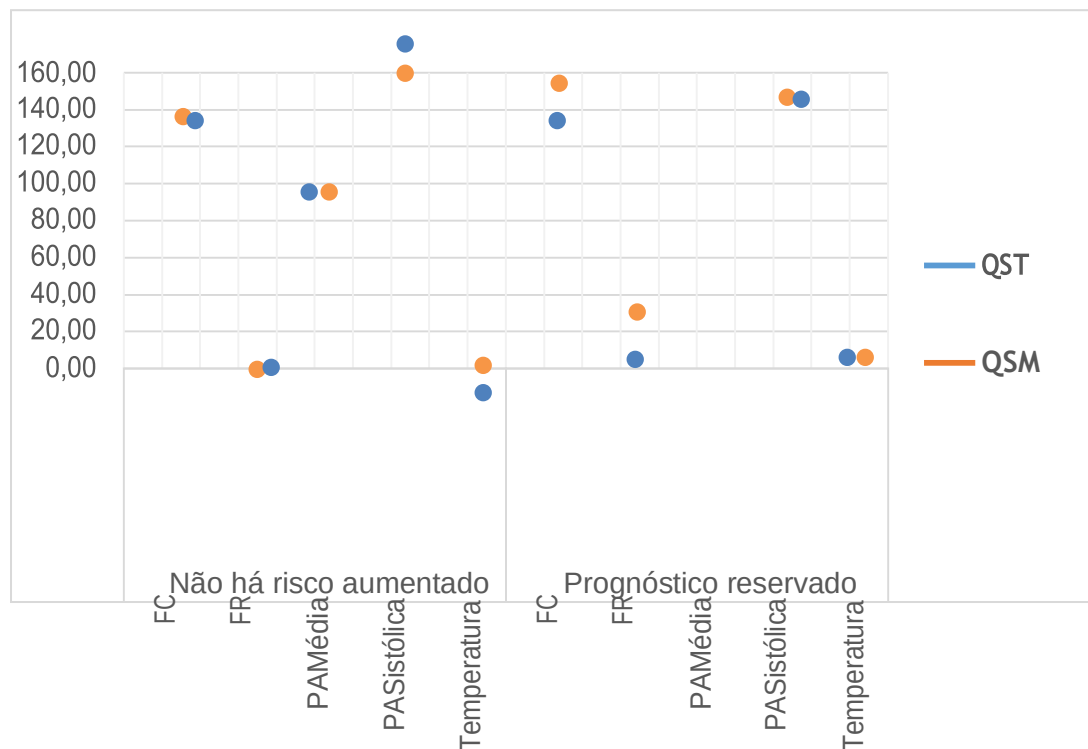


Gráfico 7 - Média dos parâmetros em estudo em função do prognóstico atribuído nas duas escalas em estudo.

4. DISCUSSÃO DE RESULTADOS

O presente estudo possibilitou uma maior compreensão sobre a fisiopatologia da sepsis em pequenos animais, bem como o benefício da implementação e utilização da escala qSOFA, para identificação precoce desses doentes.

O principal objetivo deste estudo foi comparar a utilização de 2 escalas indicadoras de prognóstico, a escala qST e a escala qSM, em doentes com suspeita de SIRS/sepsis bem como avaliar se os resultados apresentados por essa nova escala proposta permitiria uma melhor classificação e identificação dos doentes com pior prognóstico.

Com base na análise dos diferentes diagnósticos feitos na admissão de cada doente, fica evidente que a etiologia com maior expressão foi a de origem no sistema gastrointestinal 30% (n=6). De acordo com a literatura veterinária, dentro das causas mais comuns de sepsis descritas estão as bactérias entéricas gram-negativas (Brady & Otto, 2001).

O trauma também teve expressão nas etiologias presentes neste estudo, 20% (n=4), e está entre as causas mais comuns de SIRS, em cães e gatos (Laforcade, 2014).

No que diz respeito à etiologia neurológica 20% (n=4) foi possível observar que nenhum dos doentes admitidos ao estudo, com esta etiologia, sobreviveu. De acordo com a literatura humana, os doentes que desenvolveram SIRS/sepsis em consequência de uma etiologia neurológica apresentaram uma maior taxa de mortalidade (Cardozo, 2014).

Quanto às etiologias urinárias 5% (n=1) e reprodutivas 5% (n=1) apresentaram pouca expressão na amostra. Relativamente às etiologias reprodutivas foi possível observar que, dos dois casos representados no estudo, ambos tiveram diagnóstico de piómetra. Isto vai ao encontro com alguns autores, onde referem que a piómetra está indicada com o a doença mais frequentemente associada a sepsis em cadelas (Hagman *et. al.*, 2009; Jitpean, *et. al.*, 2016).

Na área da oncologia 10% (n=2), foi possível observar que todos animais incluídos no estudo sobreviveram. Este dado não é suficientemente relevante atendendo ao facto da amostra ser reduzida. Entretanto, de acordo com a literatura, os doentes oncológicos são um grupo sinalizado com maior suscetibilidade ao desenvolvimento de SIRS/sepsis, devido a ser um grupo sujeito a terapêuticas de quimio/radioterapia, intervenções cirúrgicas, disfunção humoral e celular, necessidade de cateteres de longa permanência e apresentação de neutropenia que predis põem a

infecções mais frequentes (Ravetti, *et. al.*, 2014).

Em relação à distribuição quanto a idade, a amostra apresentou 12 doentes com idade superior a sete anos, observando desta forma uma maior mortalidade neste grupo. Estes dados sugerem que a mortalidade em doentes geriátricos diagnosticados com SIRS/sepsis é maior quando comparada aos doentes mais jovens. Esta relação vai de encontro com os resultados do estudo publicado por Antonelli *et. al.* 1999, onde revelaram que os sobreviventes de sepsis eram muito mais jovens em comparação aos não sobreviventes (Antonelli, *et. al.*, 1999; Jentzer *et. al.*, 2018)

Os resultados do presente estudo mostraram que os doentes com < 3 dias e > de 10 dias de internamento têm taxa de mortalidade de 100%, estando em sintonia com a proporcionalidade directa entre a taxa de mortalidade e taxa de morbilidade como referido no artigo publicado por Case & Deaton, 2017.(Case & Deaton, 2017)

Já os doentes com < de 3 dias de internamento a justificação pode ser a agressividade da doença com elevada instabilidade dos parâmetros vitais. Estes dados vão de encontro com Blanco, *et. al.*, 2008, onde apresenta um estudo multicêntrico na medicina humana, realizado por pesquisadores espanhóis, e um quarto dos doentes não sobreviventes morreu nas primeiras 48 horas, nos cuidados intensivos, e mais da metade morreu na primeira semana (Blanco *et. al.*,2008).

Nesta mesma linha, outro estudo mostrou que 31% dos doentes que, na admissão, apresentaram os parâmetros vitais considerados dentro dos limites normais, mais tarde, demonstraram deterioração do estado clínico nas primeiras 24 horas (Henriksen *et. al.*, 2014; Storm-versloot *et. al.*,2014).

No estudo verificou-se que a qSM permitiu identificar $n= 4$ com pontuação 0 e um destes morreu, comprovando a evidência que qSM é clinicamente mais precisa do qST.

Para além disso, a escala qST parece sobrevalorizar a classificação de cada doente, pois em 8 doentes com pontuação 2 segundo a escala referida, apenas 4 apresentaram a mesma classificação na escala qSM. Outro ponto importante do estudo foi a possibilidade de verificar que na comparação do prognóstico da escala qSM e do prognóstico da escala qST, atribuído a cada doente, em todos os momentos de monitorização do PMHVA, obteve-se 3/20 com diferenças significativas, propondo que a qST pode demonstrar falsos positivos.

De acordo com o estudo realizado por Verdonk, *et. al.*, 2017, a escala qST, na medicina humana, deve ser validada de maneira a evitar classificações sobre

valorizadas (Verdonk, *et. al.*, 2017).

No que se refere aos doentes classificados na pontuação 3, em ambas as escalas, pode-se observar uma alta taxa de mortalidade. Isto também foi observado naqueles doentes que entraram com uma pontuação 1 ou 2 e, ao longo do período de internamento, apresentaram uma piora significativa do quadro, aumentando assim a pontuação para 3.

No entanto, deve-se ter em consideração que, devido à pequena amostra do estudo em questão, a confiabilidade dos resultados pode estar alterada.

Independente disto, estes resultados demonstram-se em concordância com os autores da mais recente definição de sepsis e com uma variedade de estudos publicados pela medicina humana. Estes estudos revelaram que na presença de uma elevada pontuação na escala qSOFA, observou-se um alto índice de mortalidade (Ho Kwok & Lan Norris, 2016; Seymour, 2016; Shankar- Hari *et. al.*, 2016; Singer *et. al.*, 2016; Siddiqui *et. al.*, 2017).

A alta especificidade para mortalidade apresentada por ambas as escalas do estudo foi outro ponto que se destacou, embora a escala qST pareça sobrevalorizar a classificação, a alta taxa de mortalidade para os doentes classificados com pontuação 3, mostrou concordância com uma pesquisa realizada por Canet, *et. al.*, 2018. O estudo foi realizado em diversas unidades de cuidados intensivos da Austrália e, o objetivo era avaliar a validade preditiva da escala qSOFA e relacionar a mortalidade intra-hospitalar em doentes do departamento de emergência, com suspeita de infecção. Os resultados mostraram que uma classificação positiva na escala qSOFA possibilitou a identificação de maior risco de mortalidade e maior tempo de permanência nos cuidados intensivos dos doentes (Canet *et. al.*, 2018).

No que diz respeito a população do estudo, a amostra é homogênea pela estatística inferencial ($CV \leq 20\%$) em relação aos parâmetros vitais em estudo, excepto a temperatura.

A homogeneidade da amostra permitiu a comparação entre categorias, em que cerca de 15% a qSM apresenta um resultado de avaliação sem aumento de risco, enquanto na qST foi considerado um prognóstico reservado, sugerindo uma maior sensibilidade de avaliação clínica no âmbito prático em relação a qSM quando comparada com a tradicional. Isto vai de encontro com o artigo publicado por Cag, *et. al.* 2018, pois o agrupamento de parâmetros vitais essenciais da 1ª abordagem são cruciais em permitir uma possível precocidade de observação para linhas tendenciosas

em indicar a sobrevivência dos doentes (Cag *et. al.*, 2018).

Sobre a avaliação da inclusão de novos parâmetros na escala qSM e se estes influenciariam os resultados das classificações dos doentes, foi possível verificar uma diferença estatística significativa.

A PAS ($p=0,002$), PAM ($p=0,024$) e FR ($p=0,000$) influenciaram positivamente os resultados e classificação dos doentes na escala qSM. Este facto está em concordância com alguns artigos publicados no âmbito da medicina humana, onde os autores propõem a inclusão de novos parâmetros nos critérios da escala qST, com o objetivo de aumentar a sua especificidade (Dorsett *et. al.*, 2017; Jouffroy *et. al.*, 2017; Barbara *et. al.*, 2018; Cag *et. al.*, 2018; Shu *et. al.*, 2018; Harada *et. al.*, 2019;).

Algumas limitações puderam ser observadas durante o estudo. Uma delas foi o número reduzido da amostra o que limitou a realização de algumas inferências estatísticas. Uma amostra de maior volume permitiria resultados com uma maior significância estatística. Teria sido benéfico para o estudo a utilização de apenas uma espécie.

Seria interessante para estudos futuros sobre este assunto proceder a investigações semelhantes para cada doença ou lesão em particular.

5. CONCLUSÃO

A gravidade e a complexidade do quadro clínico apresentado por doentes em sepsis revela a necessidade de um melhor entendimento acerca deste fenómeno fisiopatológico. Doentes críticos e doentes de MODS têm prognóstico muito reservado e alta taxa de mortalidade, principalmente no caso de o tratamento não ser aplicado em tempo hábil.

No presente estudo, foi possível concluir que a escala qSOFA não deve ser usada como ferramenta para o diagnóstico de sepsis em doentes graves, mas sim para identificar doentes em risco.

Outra conclusão é que, ao adicionar novos parâmetros nos critérios da escala qSOFA, foi possível observar um aumento da especificidade da referida escala, tornando a nova escala proposta uma possível ferramenta para utilização na medicina veterinária.

Ainda há muito a ser estudado acerca da sepsis e das ferramentas para a sua detecção precoce, embora de acordo com a medicina humana, a escala SOFA continue a ser a versão mais completa para o reconhecimento de disfunção orgânica e sepsis entre doentes, dentro dos cuidados intensivos.

De forma a contribuir para uma melhor abordagem clínica diante da sepsis, mais estudos devem ser realizados, tanto no âmbito da medicina humana quanto em medicina veterinária.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- A., & Vermeulen, H. (2014). Clinical Relevance of Routinely Measured Vital Signs in Hospitalized Patients : A Systematic Review. *Journal of Nursing Scholarship*, 46 (1), 39–49. <https://doi.org/10.1111/jnu.12048>
- Abe, R., Oda, S., Sadahiro, T., Nakamura, M., Hirayama, Y., Tateishi, Y., Hirasawa, Gram-negative bacteremia induces greater magnitude of inflammatory response than Gram-positive bacteremia. *Critical Care Medicine*, 14, R27. <http://ccforum.com/content/14/2/R27>
- Abraham, E., & Singer, M. (2007). Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Critical Care Medicine*, 35 (10), 2408–2416. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000282072.56245.91>
- Adib-Conquy, M., & Cavaillon, J. M. (2009). Compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Thrombosis and Haemostasis*, 101(1), 36–47. <https://doi.org/10.1160/TH08-07-0421>
- Akinosoglou, K., Theodoraki, S., Gkavogianni, T., Pistiki, A., Giamarellos-Bourboulis, E., & Gogos, C. A. (2018). How well does qSOFA correspond to underlying systemic inflammatory response? *Cytokine*, 110, 288–290. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.01.019>
- Akira, S., & Uematsu, S. (2006). Pathogen recognition by innate immunity. *Skin Research*, 7(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.015>
- Aldrich, J. (2013). Avaliação e diagnóstico de choque. In L. G. King (Ed.2), *Manual BSAVA de Emergência e Medicina Intensiva em Cães e Gatos* (pp. 24–37). BSAVA.
- Aleksiewicz, R., Lutnicki, K., Likus, M., & Gatkiewicz, L. (2018). Effect of TNF-alpha Concentration on Selected Clinical Parameters of Swine After Burns. *J Vet Res*, 62(3), 335–340. <https://doi.org/10.2478/jvetres-2018-0047>
- Alexandraki, I., & Palacio, C. (2010). Gram-negative versus Gram-positive bacteremia: What is more alarming, *Critical Care*, 14(3). <https://doi.org/10.1186/cc9013>
- Aluisio, A. R., Garbern, S., Wiskel, T., Mutabazi, Z. A., Umuhire, O., Chin, C., Levine, A.

- C. (2018). Mortality outcomes based on ED qSOFA score and HIV status in a developing low income country. *American Journal of Emergency Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.03.014>
- Annane, D., Maxime, V., Ibrahim, F., Alvarez, J. C., Abe, E., & Boudou, P. (2006). Diagnosis of Adrenal Insufficiency in Severe Sepsis and Septic Shock, *AMERICAN Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine*, Vol 174, pp 1319–1326, [http://DOI: 10.1164/rccm.200509-1369OC](http://DOI:10.1164/rccm.200509-1369OC)
- Antonelli, M., Moreno, R., Vincent, J. L., Sprung, C. L., & Osborn, J. (1999). Application of SOFA score to trauma patients. *Intensive Care Medicine*, 25, 389–394.
- Bagin, V., Tarasov, E., Astafyeva, M., Nishnevich, E., & Rudnov, V. (2019). Quick SOFA vs Rockall preendoscopy scores for risk assessment in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: a retrospective cohort study. *International Journal of Emergency Medicine*, 8, 0–7. <https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s12245-019-0229-8>
- Balakrishnan, A., & Silverstein, D. (2014). Shock Fluids And Fluid Challenge. In D. Silverstein & K. Hopper (Eds.), *Small Animal Critical Care Medicine* (2 ed., pp. 321–326). Saunders Elsevier.
- Balasubramanian, P., Sharma, N., Biswal, M., Bhalla, A., Kumar, S., & Kumar, V. et. al. (2018). Critical Illness Scoring Systems : Sequential Organ Failure Assessment Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II , and Quick Sequential Organ Failure Assessment to Predict the Clinical Outcomes in Scrub Typhus Patients with Organ Dysfunctions. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, (26), 706–710. <https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM>
- Barbara, P., Graziano, C., Caputo, W., Litvak, I., Battinelli, D., & Hahn, B. (2018). The quick sequential organ failure assessment (qSOFA) identifies septic patients in the out-of-hospital setting. *The American Journal of Emergency Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.01.073>

- Barbosa, B. C., Alves, S., Beier, S. L., Faleiros, R., Maria, P., & Freitas, C., et. al. (2016). Fisiopatologia e terapia do cão com sepse: revisão Pathophysiology and therapy dog with sepsis: Review, 13–20 <https://doi.org/10.22256/pubvet.v10n1.13-20>
- Bentley, A. M., Otto, C. M., & Shofer, F. S. (2007). Comparison of dogs with septic peritonitis: 1988-1993 versus 1999-2003: Retrospective Study. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 17(4), 391–398. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2007.00251.x>
- Blanco, J., Muriel-bombín, A., Sagredo, V., Taboada, F., Gandía, F., Tamayo, L., et. al. (2008). Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Critical Care*, 12(6), 1–14. <https://doi.org/10.1186/cc7157>
- Boillat-Blanco, N., Mbarack, Z., Samaka, J., Mlaganile, T., Mamin, A., Genton, B., Calandra, T. (2018). Prognostic value of quickSOFA as a predictor of 28-day mortality among febrile adult patients presenting to emergency departments in Dar es Salaam, Tanzania. *Plos One*, 1–12. <https://doi.org/https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197982>
- Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A., Sibbald, W. J. (1992). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*, 101(6), 1644–1655. <https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644>
- Boysen, S., & Pang, D. (2007). Lactate in Veterinary Critical Care: Pathophysiology and Management. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 43, 270–279. <https://doi.org/10.5326/0430270>
- Brady, C. A., & Otto, C. M. (2001). Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and multiple organ dysfunction. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 31(6), 1147–1162. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(01\)50097-2](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(01)50097-2)

- Brady, Colleen A., Otto, C. M., Van Winkle, T. J., & King, L. G. (2000). Severe sepsis in cats: 29 cases (1986-1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217 (4), 531–535. <https://doi.org/10.2460/javma.2000.217.531>
- Brink, A., Alsmá, J., Verdonshot, R., Rood, P., Zietse, R., Lingsma, H., & Schuit, S. (2019). Predicting mortality in patients with suspected sepsis at the Emergency Department; A retrospective cohort study comparing qSOFA , SIRS and National Early Warning Score, 286, 1–14. <https://doi.org/https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211133>
- Burnham, J. P., & Kollef, M. H. (2017). qSOFA score: Predictive validity in Enterobacteriaceae bloodstream infections. *Journal of Critical Care*, (17). <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.09.011>
- C. Feldma, & E. Côté (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and the Cat* (pp. 560–562). Elsevier.
- Cabral, R. R., Ciasca, B. D., Oliveira, V. M. C., Vaz-Curado, A. P., & Larsson, M. H. M.A. (2010). Valores da pressão arterial em cães pelos métodos oscilométrico e Doppler vascular. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec*, 62(1), 64–71. <https://doi.org/10.1590/S0102-09352010000100009>
- Cag, Y., Karabay, O., Sipahi, O. R., Aksoy, F., Durmus, G., Batirel, A., Vahaboglu, H. (2018). Development and validation of a modified quick SOFA scale for risk assessment in sepsis syndrome. *PLoS ONE*, 13(9), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204608>
- Canet, E., Taylor, D. M. D., Khor, R., Krishnan, V., & Bellomo, R. (2018). qSOFA as predictor of mortality and prolonged ICU admission in Emergency Department patients with suspected infection. *Journal of Critical Care*, 48, 118–123. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.08.022>
- Cardozo, L. C. M., & Silva, R. R. (2014). Sepsis in intensive care unit patients with traumatic brain injury: factos associated with higher mortality. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 26(3), 148–154. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20140022>
- Case, A., & Deaton, A. (2017). Mortality and morbidity in the 21st century. *Brookings Pap Econ Act.*, 397–476. <https://www.brookings.edu/bpea-articles/mortality-and-morbidity-in-the-21st-century>
-

- Chertoff, J., Chisum, M., Simmons, L., King, B., Walker, M., & Lascano, J. (2016). Prognostic utility of plasma lactate measured between 24 and 48 h after initiation of early goal-directed therapy in the management of sepsis , severe sepsis, and septic shock. *Journal of Intensive Care*, 1–8. <https://doi.org/10.1186/s40560-016-0142-7>
- Cortellini, S., Seth, M., & Kellett-Gregory, L. M. (2015). Plasma lactate concentrations in septic peritonitis: A retrospective study of 83 dogs (2007-2012). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 25(3), 388–395. <https://doi.org/10.1111/vec.12234>
- Costello, M., Drobatz, K., Aronson, L., & King, L. (2004). Underlying cause, pathophysiologic abnormalities, and response to treatment in cats with septic peritonitis: 51 cases. *J Am Vet Med Assoc*, 225 (6). <http://doi:10.2460/javma.2004.225.897>
- Czarnecka-kujawa, K., & Saleh, F. (2007). Sepsis : A Review of Pathophysiology and Management. *McMaster University Medical Journal*, (Table 2), 3–8. http://fhs.mcmaster.ca/mumj/Issues/v4_2007/articles/MUMJ%20-%2003%20-%2008%20-%20Clinical%20Review.pdf
- Davies, M. G., & Hagen, P. O. (1997). Systemic inflammatory response syndrome. *The British Journal of Surgery*, 84, 205-220.e4. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47661-4.00019-8>
- Declue, A. E., & Cohn, L. A. (2007). Acute respiratory distress syndrome in dogs and cats : a review of clinical findings and pathophysiology. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 17(4), 340–347. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2007.00247.x>
- Declue, A. E., Delgado, C., Chang, C., & Sharp, C. R. (2011). Clinical and immunologic assessment of sepsis and the systemic inflammatory response syndrome in cats. *Javma* 238(7). <https://doi.org/10.2460/javma.238.7.890>.
- Deitch, E. A. (2012). Gut-origin sepsis : Evolution of a concept. *The Surgeon, Journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland*, 10(6), 350–356. <https://doi.org/10.1016/j.surge.2012.03.003>

- Del Sorbo, L., & Slutsky, A. S. (2011). Acute respiratory distress syndrome and multiple organ failure. *Current Opinion in Critical Care*, 17:1. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e3283427295>
- Dellinger, R. P., Mitchell, M. L., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S. M., et. al. (2013). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Critical Care Medicine and Intensive Care Medicine*, 40(2), 135–138. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827e83af>
- Dorsett, M., Melissa, K., Smith, C., Assaro, P., Liang, S., & Moy, H. (2017). qSOFA Has Poor Sensitivity For Prehospital Identification Of Severe Sepsis And Septic Shock. *Prehospital Emergency Care*, 27(7), 611–614. <https://doi.org/10.1080/10903127.2016.1274348>
- Dungan, K. M., Braithwaite, S. S., & Preiser, J. (2009). Stress hyperglycaemia. *The Lancet*, 373 (9677), 1798–1807. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60553-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60553-5)
- Dykes, L. A., Heintz, S. J., Heintz, B. H., Livorsi, D. J., Egge, J. A., & Lund, B. C. (2019). Contrasting qSOFA and SIRS Criteria for Early Sepsis Identification in a Veteran Population. *Federal Practitioner Special Issue*, (March), 21– 24.
- Egner, B., Carr, A., & Brown, S. (2007). *Essencial facts of blood pressure in dogs and cats* (4rd ed.). Germany: VetVerlag. ISBN : 3000110968
- Faix, J. D. (2014). Biomarkers of Sepsis. *Infection and Chemotherapy*, 46(1), 1–12. <https://doi.org/10.3947/ic.2014.46.1.1>
- Finkelsztejn, E. J., Jones, D. S., Ma, K. C., Pabón, M. A., Delgado, T., Nakahira, K., et. al. (2017). Comparison of qSOFA and SIRS for predicting adverse outcomes of patients with suspicion of sepsis outside the intensive care unit. *Critical Care*, 21(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1658-5>
- Freire, P., Romãozinho, J. M., Amaro, P., Ferreira, M., & Sofia, C. (2010). Prognostic Scores in a Gastroenterology Intensive Care Unit. *Revista Española de Enfermagem*, 102(10), 596–601.

- Gaini, S., Marie, M., Pedersen, C., & Somuncu, I. (2019). Prediction of 28-days mortality with sequential organ failure assessment (SOFA), quick SOFA (qSOFA) and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) *International Journal of Infectious Diseases*, 78, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.09.020>
- Gatt, M., Reddy, B.S., & Macfie, J.(2007).Review article: bacterial translocation in the critically ill – evidence and methods of prevention. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 741–757. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03174.x>
- Georgopoulou, A., & Savva, A. (2011). Early changes of procalcitonin may advise about prognosis and appropriateness of antimicrobial therapy in sepsis. *Journal of Critical Care*, 26(3), 331.e1-331.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.07.012>
- Gheorghita, V., Barbu, A. E., & Gheorghiu, M. L. (2015). Review Endocrine dysfunction in sepsis : a beneficial or deleterious host response . *GERMS*, 5 (March), 17–25. <http://www.germs.ro> . ISSN 2248 – 2997
- Goggs, R., & Letendre, J.-A. (2018). High Mobility Group Box-1 and Pro-inflammatory Cytokines Are Increased in Dogs After Trauma but Do Not Predict Survival. *Frontiers in Veterinary Science*. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00179>
- Goggs, R., & Lewis, D. (2014). Multiple Organ Dysfunction Syndrome. In D. C. Silverstein & K. Hopper (Eds.), *Small Animal Critical Care Medicine* (2º, pp. 35– 42). Elsevier, St. Louis, Missouri, USA, ISBN 978-1-4557-0306-7.
- Granja, C., & Póvoa, P. (2015). PIRO and sepsis stratification: Reality or a mirage. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. <http://https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4592110/>
- Gupta, A., Liu, T., Shepherd, S., & Paiva, W. (2018). Using Statistical and Machine Learning Methods to Evaluate the Prognostic Accuracy of SIRS and qSOFA. *Health Information Research*, 24(2), 139–147. <https://doi.org/https://doi.org/10.4258/hir.2018.24.2.139>
- Hagman, R., Reezigt, B. J., Ledin, H. B., & Karlstam, E. (2009). Blood lactate levels in 31 female dogs with pyometra. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 9, 1–9. <https://doi.org/10.1186/1751-0147-51-2>

- Harada, M., Takahashi, T., Haga, Y., & Nishikawa, T. (2019). Comparative study on quick sequential organ failure assessment, systemic inflammatory response syndrome and the shock index in prehospital emergency patients: single-site retrospective study. *Acute Medicine & Surgery*, 6, 131–137. <https://doi.org/10.1002/ams2.391>
- Harimtepathip, P., Lee, J. R., Griffith, E., Williams, G., Patel, R. V, Lebowitz, D., & Koochakzadeh, S. (2018). Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment Versus Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for Predicting Organ Dysfunction and Mortality Mixed results for qSOFA versus SIRS. *Cureus*, 10(10), 1–7. <https://doi.org/10.7759/cureus.3511>
- Haydar, S., Spanier, M., Weems, P., Wood, S., & Strout, T. (2017). Comparison of QSOFA score and SIRS criteria as screening mechanisms for emergency department sepsis. *American Journal of Emergency Medicine*, 35(11), 1730–1733. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.07.001>
- Hayes, G., Mathews, K., Doig, G., Kruth, S., Boston, S., Nykamp, S., et. al. (2010). The Acute Patient Physiologic and Laboratory Evaluation (APPLE) Score: A Severity of Illness Stratification System for Hospitalized Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1034–1047. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0552.x>
- Hayes, G., Mathews, K., Doig, G., Kruth, S., Boston, S., Nykamp, S., et. al. (2011). The Feline Acute Patient Physiologic and Laboratory Evaluation (Feline APPLE) Score: A Severity of Illness Stratification System for Hospitalized Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26–38. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0648.x>
- Henriksen, D., Brabrand, M., Lassen, A. (2014). Prognosis and Risk Factors for Deterioration in Patients Admitted to a Medical Emergency Department. *PLoS ONE*, 9(4), 1–7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094649>
- Hibbert, J. E., Currie, A., & Strunk, T. (2018). Sepsis-Induced Immunosuppression in Neonates. *Frontiers in Pediatrics*. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00357>

- Ho Kwok, M., & Lan Norris, S. H. (2016). Combining Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) with plasma lactate concentration is comparable to standard SOFA score in predicting mortality of patients with and without suspected infectio. *Journal of Critical Care*. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.10.005>
- Holub, M., Olga, D., Michaela, R., Bartáková, E., Máca, J., & Herwald, H. (2018). Selected Biomarkers Correlate with the Origin and Severity of Sepsis. *Hindawi Mediators of Inflammation*, 2018, 11. <https://doi.org/https://doi.org/10.1155/2018/7028267>
- Hopper, K., & Bateman, S. (2005). An updated view of hemostasis: Mechanisms of hemostatic dysfunction associated with sepsis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 15(2), 83–91. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2005.00128.x>
- Hotchkiss, R. S., Monneret, G., & Payen, D. (2013). Immunosuppression in sepsis : a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *The Lancet Infectious Diseases*, 13(3), 260–268. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70001-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70001-X)
- Idowu, O., & Heading, K. (2018). Hypoglycemia in dogs: Causes, management, and diagnosis. *Canadian Veterinary Journal*, 59, 642 – 649. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5949948/>
- J. Ettinger, E. C. Feldma, & E. Côté (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and the Cat* (7th ed., pp. 554–560). Elsevier, St. Louis, Missouri, USA, ISBN 978-0-323-31211-0.
- Jacobi, J. (2002). Sepsis: a frequent, life-threatening syndrome. *Pharmacotherapy*, 22 (12 Pt 2), 169S-181S. <https://doi.org/10.1592/phco.22.18.169S.33705>
- Jentzer, J. C., Bennett, C., Wiley, B. M., Murphree, D. H., Keegan, M. T., Gajic, O., et al. (2018). Predictive Value of the Sequential Organ Failure Assessment Score for Mortality in a Contemporary Cardiac Intensive Care Unit Population. *Journal of American Heart Association*. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008169>

- Jiang, J., Yang, J., Jin, Y., Cao, J., & Lu, Y. (2018). Role of qSOFA in predicting mortality of pneumonia. *Medicine Open*.
<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000012634>
- Jitpean, S., Ambrosen, A., Emanuelson, U., & Hagman, R. (2016). Closed cervix is associated with more severe illness in dogs with pyometra. *BMC Veterinary Research*, 13, 7–13. <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0924-0>
- Johnson, V., & Gaynor, A. (2004). State of the Art Review Multiple organ dysfunction syndrome in humans and dogs. *J Vet Emerg Crit Care*, 14(3), 158–166. <https://doi.org/10.1111/j.1534-6935.2004.04016.x>
- Jong, E. A., Lange, D. W. De, Oers, J. A. Van, Nijsten, M. W., & Twisk, J. W. (2013). Stop Antibiotics on guidance of Procalcitonin Study (SAPS): a randomised prospective multicenter investigator-initiated trial to analyse whether daily measurements of procalcitonin versus a standard-of-care approach can safely shorten antibiotic duratio. *BMC Infectious Diseases*, 13:178. <https://doi.org/https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-178>
- Jouffroy, R., Saade, A., Ellouze, S., Carpentier, A., Michaloux, M., Carli, P., & Vivien, B. (2017). Prehospital triage of septic patients at the SAMU regulation: Comparison of qSOFA, MRST, MEWS and PRESEP scores. *The American Journal of Emergency Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.10.030>
- 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. *Journal of Critical Care*, 26(3), 316–320. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.11.009>
- Karimova, A., & Pinsky, D. J. (2001). The endothelial response to oxygen deprivation: Biology and clinical implications. *Intensive Care Medicine*, 27(1), 19–31. <https://doi.org/10.1007/s001340000790>
- Kaukonen, K., 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. *Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000214>
-

- Khardori, R., & Castillo, D. (2012). Endocrine and Metabolic Changes During Sepsis. *Medical Clinics*, Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2012.09.005>
- King, E. G., Bauzá, G. J., Mella, J. R., & Remick, D. G. (2014). Pathophysiologic mechanisms in septic shock. *Laboratory Investigation*. 1-9. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2013.110>
- Kwak, H., Suh, G. J., Kim, T., Kwon, W. Y., Kim, K. S., Jung, Y. S., et. al.(2018). Prognostic performance of Emergency Severity Index (ESI) combined with qSOFA score. *American Journal of Emergency Medicine*, 36(10), 1784–1788. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.01.088>
- Laforcade, A. (2015). Systemic Inflammatory Response Syndrome. In D. C. Silverstein & K. Hopper (Eds.), *Small Animal Critical Care Medicine* (2nd ed., pp. 30–34). St. Louis: Saunders Elsevier. St. Louis, Missouri, USA, ISBN 978-1-4557-0306-7.
- Lan, P., Wang, S., Shi, Q., Fu, Y., Xu, Q., Chen, T., et. al. (2018). Comparison of the predictive value of scoring systems on the prognosis of cirrhotic patients with suspected infection. *Medicine Open*, 97:28, 1–10. <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000011421>.
- Langenberg, C., Wan, L., Egi, M., May, C., & Bellomo, R. (2007). Renal blood flow and function during recovery from experimental septic acute kidney injury. *Intensive Care Medicine*, 33, 1614–1618. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0734-8>
- Larsen, F., & Petersen, J. (2017). Novel biomarkers for sepsis: A narrative review. *European Journal of Internal Medicine*, 45, 46–50. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.09.030>
- Lee, C., Kou, H., Chou, H., Chou, H., Huang, S., & Chang, C. (2018). A combination of SOFA score and biomarkers gives a better prediction of septic AKI and in-hospital mortality in critically ill surgical patients: a pilot study. *World Journal of Emergency Surgery*, 13:41, 1–11. <https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s13017-018-0202-5>

- Lee, S. J., Kim, J. H., Han, S. B., Paik, J. H., & Durey, A. (2018). Prognostic Factors Predicting Poor Outcome in Cancer Patients with Febrile Neutropenia in the Emergency Department: Usefulness of qSOFA. *Journal of Oncology*, 2018, 6–13. <https://doi.org/https://doi.org/10.1155/2018/2183179>
- Leguen, M., Ballueer, Y., McKay, R., Eastwood, G., Bellomo, R., Jones, D, *et. al.* (2018). Frequency and significance of qSOFA criteria during adult rapid response team reviews: A prospective cohort study. *Resuscitation*, 122, 13–18. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.11.036>
- Leonidou, L., Michalaki, M., & Leonardou, A. (2008). Stress-Induced Hyperglycemia in Patients With Severe Sepsis :A Compromising Factor for Survival. *The American Journal of the Medical Sciences*, 336(6),467–471. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e318176abb4>
- Levi, M., & Cate, H. (1999). Disseminated Intravascular Coagulation. *The New England Journal of Medicine*, 341(8), 586–592. <https://doi.org/10.1056/NEJM199908193410807>
- Levy, M. M., Evans, L. E., & Rhodes, A. (2018). The Surviving Sepsis Campaign Bundle : 2018 Update. *Critical Care Medicine*, 997–1000. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003119>
- Levy, M. M., Fink, M. P., Marshall, J. C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., *et. al.* (2003). 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Medicine*, 29(4), 530–538. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1662-x>
- Lewis, D. H., Chan, D. L., Pinheiro, D., & Garden, O. A. (2012). The Immunopathology of Sepsis: Pathogen Recognition, Systemic Inflammation, the Compensatory Anti- Inflammatory Response, and Regulatory T Cells. *J Vet Intern Med*, 457–482. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.00905.x>
- Lo, R. S. L., Leung, L. Y., Brabrand, M., Yeung, C. Y., Chan, S. Y., Lam, C. C. Y., *et. al.* (2019). qSOFA is a Poor Predictor of Short-Term Mortality in All Patients: A Systematic Review of 410,000 Patients. *Journal of Clinical Medicine*, 8. <https://doi.org/10.3390/jcm8010061>

- Maitra, S., Som, A., & Bhattacharjee, S. (2018). Accuracy of quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) score and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) criteria for predicting mortality in hospitalized patients with suspected infection: a meta-analysis of observational studies. *Clinical Microbiology and Infection*, 24(11), 1123–1129. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.03.032>
- Marik, P. E. (2009). Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency. *CHEST*, 135(1), 181–193. <https://doi.org/10.1378/chest.08-1149>
- Marik, P. E., & Raghavan, M. (2004). Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Medicine 2: Physiological Reviews and Editorials*, 30, 748–756. <https://doi.org/DOI 10.1007/s00134-004-2167-y>
- Marik, P. E., & Taeb, A. M. (2017). SIRS, qSOFA and new sepsis definition. *Journal of Thoracic Disease*, 9(4), 943–945. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.03.125>
- Marôco, J. (2018). Análise Estatística com o SPSS Statistics (7th ed.). Pêro Pinheiro: ReportNumber. <https://www.reportnumber.pt/ae>
- Marshall, J. C., Vincent, J., Fink, M. P., Cook, D. J., Rubenfeld, G., Foster, D., et. al. (2003). Measures, markers, and mediators: Toward a staging system for clinical sepsis. A Report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25–26, 2000. *Critical Care Medicine*, 31(5). <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000065186.67848.3A>
- Martino, I., Figgiaconi, V., Seminari, E., Muzzi, A., Corbella, M., & Perlini, S. (2018). The role of qSOFA compared to other prognostic scores in septic patients upon admission to the emergency department. *European Journal of Internal Medicine*, 1(May), 8–10. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.05.022>
- Matsuda, N. (2016). Alert cell strategy for severe sepsis. *Japanese Journal of Anesthesiology*, 57(3), 327–340. <https://doi.org/10.1186/s40560-016-0147-2>
- Mclymont, N., & Glover, G. W. (2016). Scoring systems for the characterization of sepsis and associated outcomes, 4(24), 1–5. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.12.53>
- Meisner, M. (2014). Update on Procalcitonin Measurements. *Annals of Laboratory Medicine*, 34, 263–273. <https://doi.org/10.3343/alm.2014.34.4.263>

- Minejima, E., Delayo, V., Lou, M., Ny, P., Nieberg, P., She, R. C., & Wong-beringer, A. (2019). Utility of qSOFA score in identifying patients at risk for poor outcome in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *BMC Infectious Diseases*, 19, 1–9. <https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s12879-019-3770-4>
- Minne, L., Abu-hanna, A., & Jonge, E. De. (2008). Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Critical Care*, 12(6), 1–13. <https://doi.org/10.1186/cc7160>
- Mueller, M. G., Ludwig, L. L., & Barton, L. J. (2001). Use of closed-suction drains to treat generalized peritonitis in dogs and cats: 40 cases (1997-1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219(6), 789–794. <https://doi.org/10.2460/javma.2001.219.789>
- Nácul, F. E., & O'Donnell, J. M. (2016). Hemodynamic monitoring. *Surgical Intensive Care Medicine, Third Edition*, 68, 99–108. https://doi.org/10.1007/978-3-319-19668-8_9
- Nassau, S. C. Van, Beek, R. H. Van, Driessen, G. J., & Hazelzet, J. A. (2018). Translating Sepsis-3 Criteria in Children : Prognostic Accuracy of Age-Adjusted Quick SOFA Score in Children Visiting the Emergency Department With Suspected Bacterial Infection, 6 (October), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00266>
- Nel, M., Lobetti, R. G., Keller, N., & Thompson, P. N. (2008). Prognostic Value of Blood Lactate, Blood Glucose, and Hematocrit in Canine Babesiosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18, 471–476. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2004.tb02569.x>
- Nelson, O. L., & Thompson, P. A. (2006). Cardiovascular Dysfunction in Dogs Associated With Critical Illnesses. *Journal of the American Animal Hospital Association*, (July 2000), 344–349. <http://doi:10.5326/0420344>
- Nystrom, P.-O. (1998). The systemic inflammatory response syndrome: definitions and aetiology. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 41, 1–7. https://doi.org/10.1093/jac/41.suppl_1.1
- Oberhoffer, M., Russwurm, S., Ston, E., Junker, U. D. O., & Reinhart, K. (1999). Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 134, 49–55.

[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0022-2143\(99\)90053-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0022-2143(99)90053-7)

- Oberholzer, A., Oberholzer, C., & Moldawer, L. (2001). Sepsis syndromes: understanding the role of innate and acquired immunity., 83–96. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11508871>
- Osterbur, K., Mann, F. A., Kuroki, K., & Declue, A. (2014). Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Humans and Animals. *American College of Veterinary Internal Medicine*, 28(2), 1141–1151. <https://doi.org/10.1111/jvim.12364>
- Pachtinger, G. E., & Drobatz, K. (2008). Assessment and Treatment of Hypovolemic States. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 38(3), 629–643. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.01.009>
- Park, H., Kim, W., Myung, K., Jung, W., & Ko, B. (2017). Quick sequential organ failure assessment compared to systemic inflammatory response syndrome for predicting sepsis in emergency department. *Journal of Critical Care*, 42, 12–17. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.06.020>
- Pinsky, M. R. (2004). Pathophysiology of Sepsis and Multiple Organ Failure: Pro-versus Anti-Inflammatory Aspects. *Sepsis, Kidney and Multiple Organ Dysfunction*, 144, 31–43. <https://doi.org/10.1159/000078886>
- Pinzone, M. R., Celesia, B. M., Rosa, M. Di, Cacopardo, B., & Nunnari, G. (2012). Microbial Translocation in Chronic Liver Diseases, *International Journal of Microbiology*. <https://doi.org/10.1155/2012/694629>
- Prabhakar, S. M., Id, T. T., Liu, N., Samsudin, I., Cheng, J., Ng, J., et. al. (2019). Combining quick sequential organ failure assessment score with heart rate variability may improve predictive ability for mortality in septic patients at the emergency department. *Plos One*, 1–11. <https://doi.org/https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213445>
- Prucha, M., Bellingan, G., & Zazula, R. (2015). Sepsis biomarkers. *Clinica Chimica Acta*, 440, 97–103. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.11.012>
- Punchard, N. A., Whelan, C. J., & Adcock, I. (2004). The Journal of Inflammation. <https://doi.org/10.1186/1476-9255-1-1>
- Purvis, D., & Kirby, R. (1994). Systemic inflammatory response syndrome: septic shock. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 24(6), 1225–

1247. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(94\)50136-0](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(94)50136-0)
- R. (2014). Stress Hyperlactatemia Modifies the Relationship Between Stress Hyperglycemia and Outcome: A Retrospective Observational Study. *Critical Care Medicine*, 1379–1385. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000214>
- Raith, E. P., Udy, A. A., Bailey, M., McGloughlin, S., MacIsaac, C., Bellomo, R., & Pilcher, D. V. (2017). Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 317(3), 290–300. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.20328>
- Ravetti, C., Moura, A., Teixeira, A., & Pedrosos, E. (2014). Sepsis in cancer patients admitted in the ICU: epidemiology, pathophysiology, and biomarkers. *Rev Med Minas Gerais*, 24(3), 383–389. <https://doi.org/10.5935/2238-3182.20140108>
- Reinhart, K., Bauer, M., Riedemann, N. C., & Hartog, C. S. (2012). New Approaches to Sepsis: Molecular Diagnostics and Biomarkers. *CMR Journals ASM*, 25(4), 609–634. <https://doi.org/10.1128/CMR.00016-12>
- Rezende, M. L. De, Nunes, N., Souza, A. P. De, & Santos, P. S. P. Dos. (2002). Monitoramento Hemodinâmico Invasivo em Pequenos Animais, Invasive Hemodynamic Monitoring in Small Animals. *Semina: Ciências Agrárias*, 23(1), 3–100. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 27(3), 196–198. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20150038>
- Ripanti, D., Dino, G., Piovano, G., & Farca, A. M. (2012). Application of the Sequential Organ Failure Assessment Score to predict outcome in critically ill dogs: Preliminary results, (August), 325–330. <https://doi.org/10.1024/0036-7281/>
- Robertson, C. M., & Coopersmith, C. M. (2006). The systemic inflammatory response syndrome. *Total Burn Care: Fifth Edition*, 8, 205-220.e4. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47661-4.00019-8>
- Rosenstein, P., & Hughes, D. (2015). Hyperlactatemia. In D. C. Silverstein & K. Hopper (Eds.), *Small Animal Critical Care Medicine* (2^o, pp. 300–304). St. Louis: Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, USA, ISBN 978-1-4557-0306-7.
- Saeed, K., Wilson, D. C., Bloos, F., Schuetz, P., Does, Y. Van Der, Melander, O., et. al. (2019). The early identification of disease progression in patients with suspected infection presenting to the emergency department: a multi-centre

- derivation and validation study. *Critical*, 1–15.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s13054-019-2329-5>
- Samsudin, I., & Vasikaran, S. D. (2017). Clinical Utility and Measurement of Procalcitonin. *Clin Biochem Rev*, 38(2), 59–68. Open Access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5759088/>
- Schoeman, J. P. (2017). The Endocrine Response to Critical Illness. In *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and the Cat*, ed. Ettinger SJ, Feldman EC & Côté E, Elsevier, St. Louis, Missouri, USA, ISBN 978-0-323-31211-0.
- Seymour, et. al. (2016). Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. *American Medical Association*, 315(8), 762–774. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0288>
- Shankar-Hari, M., Phillips, G. S., Levy, M. L., Seymour, C. W., Liu, V. X., Deutschman, C. S., et. al. (2016). Developing a new definition and assessing new clinical criteria for Septic shock: For the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 315(8), 775–787. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0289>
- Sharp, C. R. (2016). 2016 Definitions of Sepsis and Septic Shock; What's New and How They Apply To Veterinary Medicine. *Veterinary Clinics of Australia*. Retrieved from <https://ripehosting.blob.core.windows.net/anzcvs-prod-media/1946/claire-sharp-2016-definitions-of-sepsis-and-septic-shock-what-is-new-and-how-they-apply-to-veterinary-medicine.pdf>
- Shelley, O., Murphy, T., Paterson, H., Mannick, J. A., & Lederer, J. A. (2003). Interaction between the innate and adaptive immune systems is required to survive sepsis and control inflammation after injury. *Shock (Augusta, Ga.)*, 20(2), 123–129. <https://doi.org/10.1097/01.shk.0000079426.52617.00>
- Shu, E., Tallman, C. I., Frye, W., Jonathan, G., Farshidpour, L., Young, M., & Campagne, D. (2018). Pre-hospital qSOFA as a predictor of sepsis and mortality. *American Journal of Emergency Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.09.025>
- Siddiqui, S., Chua, M., Kumares, V., & Choo, R. (2017). A comparison of pre ICU admission SIRS, EWS and q SOFA scores for predicting mortality and length of stay in ICU. *Journal of Critical Care*, 41, 191–193. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.05.017>
-

- Silverstein, D. (2015). Systemic Inflammatory Response Syndrome & Sepsis Part 1: Recognition and Diagnosis. *Today's Veterinary Practice*, 5(1), 38–44. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0438>
- Silverstein, D., & Hopper, K. (2014). *Small Animal Critical Care Medicine*, ed. Elsevier, St. Louis, Missouri, USA, ISBN 978-1-4557-0306-7, pp. 35-45.
- Simpson, S. Q. (2016). New Sepsis Criteria: A Change We Should Not Make. *CHEST*, 149, 1117–1118. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.02.653>
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., et. al. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 315(8), 801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Song, H., Moon, H. G., & Kim, S. H. (2019). Efficacy of quick Sequential Organ Failure Assessment with lactate concentration for predicting mortality in patients with community-acquired pneumonia in the emergency department. *Clinical and Experimental Emergency Medicine*, 1–8. <https://doi.org/10.15441/ceem.17.262>
- Sonneville, R., Verdonk, F., Rauturier, C., Klein, I. F., Wolff, M., & Annane, D. (2013). Understanding brain dysfunction in sepsis. *Annals of Intensive Care*, May 29;3(1):15, 1–11. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-3-15>.
- Stephenson, R. B. (2004). Fisiologia cardiovascular. In J. G. Cunningham (Ed.), *Tratado de fisiologia veterinária* (3rd ed., pp. 199 a 208). Rio de Janeiro: Guanabara. ISBN-10: 8535271023
- Storm-versloot, M. N., Verweij, L., Lucas, C., Ludikhuizen, J., Goslings, J. C., Legemate, Clinical Relevance of Routinely Measured Vital Signs in Hospitalized Patients: A Systematic Review. *Journal of Nursing Scholarship*, 2014; 46:1, 39–49. <https://doi.org/10.1111/jnu.12048>
- Suess, E., & Pinsky, M. (2015). Hemodynamic Monitoring for the Evaluation and Treatment of Shock: What Is the Current State of the Art? *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 36(06), 890–898. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1564874>
- Szabo, G., & Jr, L. R. (2002). Liver in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Clinics in Liver Disease*, 6, 1045–1066. [https://doi.org/10.1016/S1089-3261\(02\)00058-2](https://doi.org/10.1016/S1089-3261(02)00058-2)
-

- Taeb, A. M., Hooper, M. H., & Marik, P. E. (2017). Sepsis: Current definition, pathophysiology, diagnosis, and management. *Nutrition in Clinical Practice*, 32(3), 296–308. <https://doi.org/10.1177/0884533617695243>
- Tamura, Y., Nomura, A., Yoshida, S., Tada, H., Sakata, K., Iino, K., et. al. (2019). Quick sepsis-related organ failure assessment score as a possible predictor for in-hospital adverse events in infective endocarditis. *Acute Medicine & Surgery*, 6, 138–144. <https://doi.org/10.1002/ams2.393>
- Tan, T. L., Tang, Y. J., Ching, L. J., & Abdullah, N. (2018). Comparison of Prognostic Accuracy of the quick Sepsis-Related Organ Failure Assessment between Short- & Long-term Mortality in Patients Presenting Outside of the Intensive Care Unit – A Systematic Review &. *Scientific Reports*, (October), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35144-6>
- Timmermans, K., Kox, M., Vaneker, M., van Den Berg, M., John, A., van Laarhoven, A., et. al. (2016). Plasma levels of danger-associated molecular patterns are associated with immune suppression in trauma patients. *Intensive Care Medicine*, 42(4), 1–11. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4205-3>
- Tokioka, F., Okamoto, H., Yamazaki, A., Itou, A., & Ishida, T. (2018). The prognostic performance of qSOFA for community-acquired pneumonia. *Journal of Intensive Care*, 1–8. <https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s40560-018-0307-7>
- Torre, D. M., Armelle, M., & Chan, D. L. (2007). Incidence and Clinical Relevance of Hyperglycemia in Critically Ill Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 971–975. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.tb03051.x>
- Umbelino, I. (2017). Hiperglicemia Como Indicador de Prognóstico na Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica / Sépsis (Dissertação de Mestrado). Universidade Lusófona, Lisboa. <http://recil.grupolusofona.pt/bitstream/handle/10437/7773/tesefinalinês.pdf?sequence=1>
- Usman, O. A., Usman, A. A., & Ward, M. A. (2018). Comparison of SIRS, qSOFA, and NEWS for the early identification of sepsis in the Emergency Department. *American Journal of Emergency Medicine*,

<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.10.058>

Verdonk, F., Blet, A., & Mebazaa, A. (2017). The new sepsis definition : limitations and contribution to research and diagnosis of sepsis. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 30(2), 200–204.

<https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000446>

Vincent, J.-L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., Mendonça, A. De, Bruining, H., et. al.(1996). The SOFA (Sepsis.related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Medicine*, 22, 707–710.
<https://doi.org/10.1007/BF01709751>

Vincent, Jean-Louis, Martin, G. S., & Levy, M. M. (2016). qSOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis. *Critical Care*, 20(1), 210.
<https://doi.org/10.1186/s13054-016-1389-z>

Wang, J. Y., Chen, Y. X., Guo, S. Bin, Mei, X., & Yang, P. (2016). Predictive performance of quick Sepsis-related Organ Failure Assessment for mortality and ICU admission in patients with infection at the ED. *American Journal of Emergency Medicine*, 34(9), 1788–1793. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.06.015>

Ward, N. S., Casserly, B., & Ayala, A. (2008). The Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome (CARS) in Critically Ill Patients. *Clinics in Chest Medicine*, 29(4), 617–625. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2008.06.010>

Wendel, M., & Heller, A. R. (2010). Mitochondrial function and dysfunction in sepsis. *Springer-Verlag*, 118–123. <https://doi.org/10.1007/s10354-010-0766-5>

Wernly, B., Lichtenauer, M., Hoppe, U. C., & Jung, C. (2016). Hyperglycemia in septic patients : an essential stress survival response in all, a robust marker for risk stratification in some , to be messed with in none. *Journal of Thoracic Disease*, 8(6), 621–624. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.05.24>

Williams, J. M., Greenslade, J. H., McKenzie, J. V., Chu, K., Brown, A. F. T., & Lipman, J. (2016). Systemic Inflammatory Response Syndrome, Quick Sequential Organ Function Assessment, and Organ Dysfunction: Insights From a Prospective Database of ED Patients With Infection. *Chest*, 151(3), 586–596.

<https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.057>

Zhang, Q., Raoof, M., Chen, Y., Sumi, Y., Sursal, T., Junger, W., ... Hauser, C. J. (2010). Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*, 464(7285), 104–107. <https://doi.org/10.1038/nature08780>

7. APÊNDICES

Apêndice A- Fatores clínicos no estabelecimento do equilíbrio hemodinâmico.

(Adaptado de Aldrich, 2013; Hopper & Bateman, 2005)

DÉBITO CARDÍACO (DC):

- DC = quantidade de sangue impulsionada para o coração por minuto, e é o produto da frequência cardíaca e do volume de ejeção.
- No sistema cardiovascular fechado, o débito cardíaco não pode exceder o retorno venoso para o ventrículo direito. A avaliação do débito cardíaco deve ter em conta os seguintes factores:
 - Volume de ejeção
 - Frequência Cardíaca
 - Pré-carga
 - Contractilidade
 - Pós-carga

TEOR DE OXIGÉNIO ARTERIAL:

- O grande objectivo da circulação sanguínea é o aporte de oxigénio para os tecidos.
- A quantidade de oxigénio existente num volume sanguíneo é o total de oxigénio transportado e vinculado à hemoglobina, sendo este transportado e dissolvido no plasma.
- A hemoglobina tem maior valor no que diz respeito à contribuição para o teor de oxigénio arterial.

ACIDOSE METABÓLICA E DÉFICE DE BASE:

- A queda do pH sanguíneo resulta na diminuição da contractilidade cardíaca, redução da frequência cardíaca, arritmias, dilatação arteriolar e venoconstrição, aumento da frequência e profundidade respiratória (respiração de *Kussmaul*) e perda renal de sódio e potássio.

Acidose láctica:

- Como referido anteriormente, em doentes com má perfusão dos tecidos, as células passam a operar em metabolismo anaeróbio através da glicólise. O resultado desse processo é o aumento do lactato. O acúmulo de ácido láctico intracelular e difusão extra celular causam queda equimolar na concentração de bicarbonato.

PRODUÇÃO DE ENERGIA:

- Todo o metabolismo celular depende da energia fornecida através da adenosina trifosfato (ATP).
- A molécula de ATP fornece energia para o transporte de iões e metabolitos, motilidade celular, contracção muscular e anabolismo. Exemplos das consequências da falta de energia: falha de manutenção do gradiente iónico, perda do potencial transmembranico, acúmulo intracelular de iões e água, formação de edema celular e eventualmente morte celular.

Metabolismo aeróbico:

No metabolismo aeróbico, acontece a oxidação dos substratos usando o oxigénio como receptor de electrões para a conversão em ATP.

A molécula de oxigénio é o receptor ideal pela sua falta de afinidade por hidrogénio e seus electrões, dessa maneira, permite uma maior libertação de energia livre.

Metabolismo anaeróbico:

- Neste processo, as células utilizam outra molécula para a extracção de energia e posterior conversão em ATP.
- Um exemplo desse processo, é a glicólise, que acontece através da fermentação dentro do citoplasma (especificamente no citosol) e gera o piruvato e lactato.

Por isso, numa situação onde há má perfusão dos tecidos, o organismo encontra uma solução provisória e a curto prazo, modificando a produção; da oxidação baseada no metabolismo aeróbico mitocondrial para o metabolismo anaeróbico, oxigénio independente, baseada na glicólise.

Apêndice B – Escala de coma de Glasgow modificada utilizada a avaliação neurológica.

Escala de Coma de Glasgow Modificada

Actividade Motora	
Andamentos normais + reflexos espinhais normais	6
Hemiparésia/tetraparésia ou rigidez decerebrada	5
Decúbito, rigidez extensora intermitente	4
Decúbito, rigidez extensora constante	3
Decúbito, rigidez extensora constante, Opistótomus	2
Decúbito, hipotonia dos músculos, reflexos espinais diminuídos ou ausentes	1

Reflexos do tronco cerebral	
Reflexo de ameaça (RA) normal, reflexo pupilar à luz (RP) normal	6
RA normal ou diminuído, RP diminuído	5
Miose bilateral não responsiva+ RA normal ou diminuído	4
Pupilas pinpoint (cabeça de alfinete) + RA normal ou diminuído	3
Midríase unilateral não responsiva + RA diminuído ou ausente	2
Midríase bilateral não responsiva + RA diminuído ou ausente	1

Nível de consciência	
Período de alerta ocasional e responsivo ao ambiente	6
Deprimido ou delírio, capaz de responder mas a resposta pode ser inapropriada	5
Semicomatoso/estupor, responsáveis a estímulos visuais	4
Semicomatoso/estupor, responsáveis a estímulo audível	3
Semicomatoso/estupor, só responsáveis a estímulo doloroso repetitivo	2
Comatoso, não responsáveis a estímulo doloroso repetitivo	1

Apêndice C– Tabela de caracterização da amostra.

Nome	Idade (ano)	Espécie	Sexo	Raça	Peso (kg)	Etiologia	qSOFA MODIFICADA	qSOFA HUMAN	Dias de internament	Desfecho
Farouk	8	Canídeo	♂	Pastor Alemão	38	Gastrointestinal	1	1	5	Não sobreviveu
Tobias	10	Canídeo	♂	Golden Retriever	35	Gastrointestinal	1	2	3	Sobreviveu
Tiko	6	Canídeo	♂	Golden Retriever	32	Gastrointestinal	1	2	3	Não sobreviveu
Romeu	3	Canídeo	♂	Indefinida	8	Traumática	1	2	7	Sobreviveu
Alferes	8	Canídeo	♂	Indefinida	26	Neurológica / Mielomálgia	2	3	38	Não sobreviveu
Pipo	8	Felídeo	♂	British Shorthair	3,5	Obstrução urinária	2	2	1	Não sobreviveu
Ziggy	11	Canídeo	♂	Indefinida	13	Neurológica	1	1	10	Não sobreviveu
Atropelado	1	Canídeo	♂	Indefinida	6	Traumática	1	2	1	Não sobreviveu
Luna	1	Canídeo	♀	Indefinida	8,5	Gastrointestinal	0	1	6	Não sobreviveu
Scuba	8	Canídeo	♂	Labrador	32	Oncológica/ Hemangiossarcoma	0	1	9	Sobreviveu
Molly	8	Canídeo	♀	Golden Retriever	28	Traumática	2	3	13	Não sobreviveu
Estrelinha	10	Canídeo	♀	Indefinida	8	Piometra	0	1	2	Sobreviveu
Boris	5	Canídeo	♂	Dogue de Bordéus	60	Infecçiosa Fleimão / Sepsis	3	3	10	Não sobreviveu
Xi	11	Canídeo	♂	Pastor Alemão	35	Neurológica/ Hérnia discal	1	2	10	Não sobreviveu
Vicky	5	Felídeo	♀	Indefinida	4	Gastrointestinal Pancreatite	1	1	2	Não sobreviveu
Companheir	3	Canídeo	♂	Indefinida	11	Traumática	1	2	10	Sobreviveu
Carlos	10	Felídeo	♂	Indefinida	4	Infecçiosa/ Calicivírus	1	1	6	Não sobreviveu
Gudy	9	Canídeo	♂	Labrador	45	Gastrointestinal/ Cirroze hepática	1	2	5	Não sobreviveu
Boneca	7	Canídeo	♀	Indefinida	8	Oncológica/ Massa esplênica	0	1	4	Sobreviveu
Thor	9	Canídeo	♂	Pastor Alemão	30	Neurológica/ Convulsões	2	3	2	Não sobreviveu