

“Quick Sequential Organ Failure Assessment” e “Sequential Organ Failure Assessment with lactate”, em cães em unidade de cuidados intensivos

Dissertação

Curso de Mestrado em Enfermagem Veterinária em Animais de Companhia

Paula Rute Rodrigues Gomes

Orientadores: Luísa Dotti, Lina Costa

Elvas, 2023

Este trabalho contempla as críticas, sugestões e correções sugeridas pelo Júri

Paula Rute Rodrigues Gomes

**“Quick Sequential Organ Failure Assessment” e
“Sequential Organ Failure Assessment with
lactate”, em cães em unidade de cuidados
intensivos**

Dissertação apresentada para obtenção do grau de mestre em
Curso de Mestrado em Enfermagem Veterinária em Animais de
Companhia conferido pelo Instituto Politécnico de Portalegre.

Orientador: Professora Doutora Luísa Dotti

CO-Orientador: Professora Doutora Lina Costa

Arguente principal: Professor Doutor Artur Severo Proença Varejão

Arguente: Professora Doutora Laura Hernández Hurtado

Presidente do Júri: Professor Doutor José Rato Nunes

Classificação: 18 valores

Agradecimentos

Gostaria de expressar a minha profunda gratidão às pessoas que foram fundamentais para a conclusão desta dissertação de mestrado. Agradeço principalmente à minha mãe e namorado, que sempre me incentivaram, apoiaram e acreditaram em mim ao longo deste percurso académico. Sem o apoio constante deles, o meu empenho não teria sido possível.

Agradeço aos meus amigos, que me apoiaram incondicionalmente durante todo o processo de pesquisa e redação desta tese. As palavras de encorajamento e momentos de descontração foram essenciais para manter a motivação e sanidade mental durante os períodos mais desafiadores.

Sou imensamente grata ao Dr.º Pedro Dunões e ao HVME, cujo generoso suporte financeiro possibilitou a realização deste estudo de mestrado. Sem a sua confiança e investimento, eu não teria sido capaz de dedicar tanto tempo e recursos a esta pesquisa. Não poderia deixar de agradecer aos meus colegas de trabalho, cujo apoio e colaboração foram fundamentais, numa primeira fase para poder ir as aulas e depois pela troca de ideias e experiências que partilharam, foi extremamente enriquecedor e contribuiu significativamente para a qualidade desta pesquisa.

A todos os colegas de mestrado que desempenharam papéis cruciais nesta jornada académica, gostaria de reiterar o meu sincero agradecimento. A presença, suporte e contribuições de todos foram inestimáveis, sou grata por ter tido a oportunidade de contar com pessoas tão especiais neste percurso.

Por fim, mas não menos importante gostaria de expressar a minha mais profunda gratidão pelas minhas orientadoras Prof. Luísa e Prof. Lina, pela sua orientação impecável e dedicação que dispensaram à minha tese, a sua capacidade de fornecer suporte académico, juntamente com um *feedback* construtivo, permitiu-me expandir os meus conhecimentos e aprimorar as minhas habilidades de pesquisa. Além disso, demonstraram uma incrível paciência ao responder às minhas dúvidas, guiando-me por caminhos elucidativos e encorajadores.

Resumo

Uma pontuação qSOFA (*quick Sequential Organ Failure Assessment*) superior ou igual a dois pontos aumenta a probabilidade de cães morrerem ou serem eutanasiados em comparação com cães com uma pontuação inferior, no entanto a escala apresenta baixa sensibilidade na detecção precoce de pacientes críticos. A combinação das três variáveis do qSOFA, juntamente com a concentração plasmática de lactato (LqSOFA) melhora significativamente a capacidade de identificação de pacientes em risco. Os objetivos do estudo foram aplicar e comparar as escalas qSOFA e LqSOFA em pacientes hospitalizados na UCI, de forma a verificar a sua utilidade prognóstica. Para a aplicação da escala qSOFA foram utilizados os critérios: frequência respiratória ≥ 22 rpm, pressão arterial sistólica ≤ 100 mmHg e alteração do estado mental. Para a escala LqSOFA adicionou-se a escala qSOFA um ponto, para níveis de lactato ≥ 3 mmol/L. As medições foram realizadas na admissão (T0), 24h (T24) e 48h (T48) após a admissão dos cães. Conclui-se que a adição do lactato à escala qSOFA aumentou a sua sensibilidade em 20% em T0 e em 33,7% em T48, mas diminuiu a especificidade. Entre T0 e T24, 25% dos animais que diminuíram a sua pontuação sobreviveram e 17% dos animais que aumentaram vieram a óbito. A escala LqSOFA foi mais útil na previsão da mortalidade quando avaliada em T24 (AUC=0,707) ou quando utilizada a média das pontuações obtidas ao longo das 48 horas (AUC=0,822). A escala qSOFA e LqSOFA apresentam a mesma sensibilidade na identificação de pacientes séptico em T0 (75%). Os critérios SIRS estiveram presentes em 86,5% dos pacientes críticos, mas demonstraram baixa especificidade 18,5%, além disso a capacidade de prever mortalidade hospitalar (AUC=0,507) foi inferior às escalas LqSOFA (AUC=0,604) e qSOFA (AUC=0,533). As escalas têm utilidade clínica, no entanto não devem ser usadas como uma ferramenta única no processo de tomada de decisão.

Palavras-chave: Cão; LqSOFA; qSOFA; sépsis; SIRS.

Abstract

A qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment) score of two or higher increases the likelihood of dogs dying or being euthanized compared to dogs with a lower score, however, the scale has low sensitivity in early detection of critical patients. The combination of the three qSOFA variables along with plasma lactate concentration (LqSOFA) significantly improves the ability to identify at-risk patients. The study aims were to apply and compare the qSOFA and LqSOFA scales in hospitalized patients in the ICU to determine their prognostic utility. The qSOFA scale was applied using the criteria: respiratory rate ≥ 22 rpm, systolic blood pressure ≤ 100 mmHg, and altered mental status. The LqSOFA scale added one point to the qSOFA scale for lactate levels ≥ 3 mmol/L. Measurements were taken on admission (T0), 24h (T24), and 48h (T48) after admission of canine patients. It was concluded that the addition of lactate to the qSOFA scale increased its sensitivity by 20% at T0 and 33.7% at T48, but decreased specificity. Between T0 and T24, 25% of animals that decreased their score survived and 17% of animals that increased their score died. The LqSOFA scale was more useful in predicting mortality when evaluated at T24 (AUC=0.707) or when the average scores obtained over 48 hours was used (AUC=0.822). The qSOFA and LqSOFA scales had the same sensitivity in identifying septic patients at T0 (75%). The SIRS criteria were present in 86.5% of critical patients but showed low specificity (18.5%), and the ability to predict in-hospital mortality (AUC=0.507) was lower than the LqSOFA (AUC=0.604) and qSOFA (AUC=0.533) scales. The scales have clinical utility; however, they should not be used as the sole tool in the decision-making process.

Keywords: Dog; LqSOFA; qSOFA; sepsis; SIRS.

Abreviaturas, Siglas e Acrónimos

% - Percentagem

< - Inferior

> - Superior

± - Mais ou menos

≤ - Inferior ou igual

≥ - Superior ou igual

μl - Microlitro

AA – Aminoácidos

AB – Antibiótico

ABCDE - *Airway, Breathing, Circulation, Disability, Examination/ Exposure*

ACCP - *American College of Chest Physicians*

acetil-CoA - Acetilcoenzima A

ACTH - Hormona Adrenocorticotrófica

AG - Ácidos Gordos

AP-1 - Proteína Adaptadora 1

ATP – Adenosina Trifosfato

ATT - Animal Trauma Triage

AUC - Área sobre a curva

AVPU - Alert, Verbal, Pain, Unresponsive

bpm – Batimentos por minuto

C- Celcius

CARS - *Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome*

CO₂ - Dióxido de Carbono

dl – Decilitro

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

DTG - Dilatação e Torção Gástrica

EP - Erro padrão

ESICM - *European Society of Intensive Care Medicine*

ETC - Cadeia Transportadora de Eletrões

FADH - Dinucleítido de Flavina e Adenina Reduzido

FiO₂ - Fração Inspirada de Oxigénio

g – Grama

GH - Hormona de Crescimento

GnRH - Hormona Libertadora de Gonadotrofinas

h – Horas

H- Hidrogénio

HPA - *Hypothalamic-Pituitary-Adrenal*

HPG- *Hypothalamic-Pituitary-Ganadal*

HPT - *Hypothalamic-Pituitary-Thyroid*

HVME – Hospital Veterinário Muralha de Évora

IC - intervalo de confiança

Ig - Imunoglobulina

IL - Interleucinas

IRF7 - Fator Regulador de Interferon 7

kg – kilo

L – Litro

LDH- Lactato Desidrogenase

LPS - Lipopolissacarídeos

LqSOFA - *Sequential Organ Failure Asssment with lactate*

MCP-1 - Teína Químioatraente de Monócitos-1

MDH - Malato Desidrogenase

mg – Miligrama

MGCS - *Modified Glasgow Coma Scale*

ml – Mililitro

mmHg – Milímetros de Mercúrio

mmol – Milimol

n – Número

NADH - Dinucleotídeo de Nicotinamida e Adenina Reduzida

NF-kb - Fator Nuclear Kappa B

NO – Óxido Nítrico

p - valor-p

PAM - Pressão Arterial Média

PaO₂ - Pressão Parcial de Oxigénio

PAS - Pressão arterial sistólica

PCR - Proteína C Reativa

PCT- Procalcitonina

PDA - Persistência do ducto arterioso

PDH – Piruvato Desidrogenase

Pró-ADM - Pró-Adrenomedulina

qSOFA – *quick Sequential Organ Failure Assessment*

RE - Retículo Endoplasmático

ROC - *Receiver Operating Characteristic curve*

ROS - *Reactive Oxygen Species*

rpm – Respirações por minuto

rpm- Respirações por minuto

rT3 - T3 reverso

SCCM - *Society of Critical Care Medicine*

seg – Segundos

SIRS - *Systemic Inflammatory Response Syndrome*

SNC - Sistema Nervoso Central

SOFA - Sequential Organ Failure Assessment

SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*

SSC - *Surviving Sepsis Campaign*

T0 - admissão do paciente

T24 – 24 horas após a admissão do paciente

T48 – 48 horas após a admissão do paciente

TG - Triglicerídeos

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral Alfa

TRC- Tempo de Repleção Capilar

TSH – Tirotropina

TT3 - Triiodotironina Total

TT4 - Tiroxina Total

UCI - Unidade de Cuidados Intensivos

Índice Geral

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract	iii
Abreviaturas, Siglas e Acrónimos.....	iv
Índice Geral	viii
Índice de Tabelas	xi
Índice de Figuras	xii
1. Introdução e Objetivos	1
1.1. Introdução	1
1.2. Objetivos	2
2. Revisão Bibliográfica	3
2.1. Lactato.....	3
2.1.1. História do lactato.....	3
2.1.2. Formação do lactato.....	4
2.1.3. Hiperlactatemia	6
2.1.3.1. Acidose láctica	6
2.1.4. Prognóstico	11
2.1.5. Medição do lactato	13
2.2. Sépsis.....	14
2.2.1. Definições	14
2.2.2. Fisiologia	15
2.2.2.1. Disfunção inflamatória.....	16
2.2.2.2. Distúrbio do sistema endócrino.....	17
2.2.2.3. Disfunção celular	20
2.2.2.4. Disfunção da coagulação.....	22
2.2.2.5. Disfunção cardiovascular	23
2.2.2.6. Disfunção orgânica	24
2.2.3. Diagnóstico e prognóstico	25
2.2.4. Biomarcadores	27
2.2.5. Tratamento.....	29
2.3. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica	33

2.3.1.	Definição	33
2.3.2.	Fisiologia	33
2.3.3.	Diagnóstico e prognóstico	34
2.3.4.	Biomarcadores	35
2.3.5.	Tratamento	36
2.4.	Sequential Organ Failure Assessment	36
2.4.1.	Quick Sequential Failure Asssment - qSOFA.....	38
2.4.2.	Quick Sequential Failure Asssment with lactate - LqSOFA.....	40
3.	Material e Métodos	43
3.1.	Material.....	43
3.2.	Métodos.....	45
4.	Resultados	49
4.1	Caracterização da amostra	49
4.1.1.	Amostra	49
4.1.2.	Motivos de internamento	49
4.1.3.	Fases do estudo	50
4.2.	Análise das escalas qSOFA e LqSOFA	51
4.2.1.	Variáveis estudadas	51
4.2.2.	Correlação entre as pontuações obtidas e as diferentes fases do estudo	52
4.2.3.	Correlação entre a variação da pontuação obtida entre T0, T24 e T48 e o desfecho clínico.....	53
4.2.4.	Desempenho dos sistemas de pontuação na identificação de pacientes de risco.....	54
4.2.5.	Comparação dos sistemas de pontuação com a mortalidade hospitalar	55
4.2.6.	Relação dos sistemas de pontuação com o tempo de internamento	57
4.3.	Sépsis.....	58
4.3.1.	Amostra	58
4.3.2.	Etiologia da sépsis	58
4.3.3.	Variáveis estudadas	58
4.3.4.	Correlação entre as pontuações obtidas e as diferentes fases do estudo	60
4.4.5.	Correlação entre a variação da pontuação obtida entre T0, T24 e T48 e o desfecho clínico.....	61
4.4.6.	Desempenho dos sistemas de pontuação na identificação de Sépsis ...	62

4.4.7. Relação dos sistemas de pontuação com o tempo de internamento	63
4.4. SIRS	63
4.4.1. Amostra	63
4.4.2. Variáveis estudadas	63
4.4.3. Desempenho critérios SIRS na identificação de pacientes de risco.....	64
4.4.4. Comparação dos critérios SIRS, qSOFA e LqSOFA com a mortalidade hospitalar.....	65
4.4.5. Relação dos sistemas de pontuação com o tempo de internamento	66
5. Discussão.....	67
6. Conclusões.....	77
7. Bibliografia.....	78
Anexo 1 – ORBEA.....	91
Anexo 2 - Sistema ABCDE (Airway, Breathing, Circulation, Disability, Examination/ Exposure)	92
Anexo 3 - Consentimento informado	93
Anexo 4 – Folha de registo de dados.....	96
Anexo 5 - Escala AVPU (Alert, Verbal, Pain, Unresponsive)	97

Índice de Tabelas

Tabela 1 Intervalo de referência do lactato em cães.....	6
Tabela 2 Diferenciação entre acidose láctica tipo A e tipo B em medicina humana	7
Tabela 3 Relação entre os níveis séricos de lactato e a hipoperfusão canina. ...	8
Tabela 4 Critérios SIRS em cães.	35
Tabela 5 Escala SOFA utilizada em medicina humana.....	37
Tabela 6 Critérios qSOFA.	39
Tabela 7 Critérios LqSOFA.	41
Tabela 8 Análise dos parâmetros individuais avaliados nas escalas qSOFA e LqSOFA e relação dos mesmos com o desfecho clínico.	51
Tabela 9 Variações das pontuações obtidas ao longo das fases do estudo	54
Tabela 10 Desempenho das escalas na identificação de pacientes críticos	55
Tabela 11 Análise descritiva dos parâmetros individuais avaliados nas escalas qSOFA, LqSOFA e SIRS, em pacientes com Sépsis.....	59
Tabela 12 Variações das pontuações obtidas ao longo das fases do estudo dos pacientes com sépsis	61
Tabela 13 Desempenho das escalas na identificação de pacientes com sépsis	62
Tabela 14 Análise dos parâmetros individuais avaliados nas escalas qSOFA, LqSOFA e SIRS em T0, em pacientes com SIRS.....	63
Tabela 15 Desempenho dos critérios SIRS na identificação de pacientes críticos	65

Índice de Figuras

Figura 1 Reação reversível de conversão do piruvato em lactato.....	5
Figura 2 Diferentes vias de metabolização do lactato.	5
Figura 3 Causas de acidose láctica tipo A.	9
Figura 4 Causas de acidose láctica tipo B.	11
Figura 5 Alterações hormonais nos diferentes eixos provocadas pela sépsis.	18
Figura 6 Principais alterações fisiopatológicas da sépsis e sua contribuição para a falência multiorgânica.....	25
Figura 7 Identificação de pacientes com sépsis e choque séptico.	26
Figura 8 Resumo da distribuição dos pacientes internados durante o período de estudo no HVME.	44
Figura 9 Pasta de registo das medições a serem realizadas	45
Figura 10 petMAP™ graphic II.....	46
Figura 11 CritterCuff™ 4.5cm.....	46
Figura 12 Accutrend® Plus	47
Figura 13 Distribuição das idades dos pacientes estudados.....	49
Figura 14 Pontuações obtidas pelos participantes nas escalas qSOFA e LqSOFA, integrado as diferentes fases do estudo.	53
Figura 15 Curva ROC para critérios de prognóstico de mortalidade, recebendo características operacionais LqSOFAT0, LqSOFAT24, LqSOFAT48, qSOFAT0, qSOFAT24 e qSOFAT48.....	56
Figura 16 Curva ROC para critérios de prognóstico de mortalidade, recebendo características operacionais média das pontuações da escala qSOFA e média das pontuações da escala LqSOFA.	57
Figura 17 Pontuações obtidas pelos pacientes com sépsis nas escalas qSOFA e LqSOFA, integrado as diferentes fases do estudo.	61
Figura 18 Curva ROC para critérios de prognóstico de mortalidade, recebendo características operacionais LqSOFAT0, qSOFAT0 e SIRS.....	65

1. Introdução e Objetivos

1.1. Introdução

A palavra sépsis tem origem etimológica no grego *septikós*, que significa “apodrecer”. Inicialmente o termo estava associado a doenças e mortes. Posteriormente, a sépsis foi compreendida como um evento benéfico, uma vez que seria necessário para que ocorresse a cicatrização de feridas (Rodrigues Rosa et al., 2019). Atualmente a sépsis é definida como uma disfunção orgânica com risco de vida causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção, com alterações na pontuação da escala *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) igual ou superior a dois pontos. Ao mesmo tempo, o *quick SOFA* (qSOFA) foi introduzido para identificar precocemente pacientes com suspeita de infecção, e que provavelmente terão uma permanência prolongada na unidade de cuidados intensivos (UCI) ou sofrerão mortalidade hospitalar (Zhang et al., 2020).

Em medicina humana, a sépsis é uma das principais causas de morte em pacientes críticos (Jung et al., 2018), estando associada a cerca de 19,7% das mortes (Gill et al., 2022). É considerada como uma importante causa de hospitalização e a principal causa de morte na UCI (Rodrigues Rosa et al., 2019) com prevalência de 18% (Hsu et al., 2021). Em medicina veterinária, a incidência de sépsis é pouco descrita, com taxas de mortalidade de 20% a 71%. O foco atual em medicina humana é a detecção e intervenção precoce em pacientes sépticos, pois o aumento da mortalidade está associado a atrasos no tratamento (Stastny et al., 2022).

Apesar da grande morbidade e mortalidade, não existe um diagnóstico *gold standard* para a sépsis (Jung et al., 2018). Algumas ferramentas clínicas foram desenvolvidas para ajudar no reconhecimento clínico da sépsis na admissão do paciente (Gill et al., 2022). Os sistemas de pontuação são extremamente importantes para o prognóstico e monitorização de pacientes em medicina intensiva (Daga et al., 2021).

Em ambiente pré-hospitalar onde os meios de diagnóstico são limitados a utilização de escalas específicas como o qSOFA, a medição do lactato ou a utilização de ferramentas mistas como o *quick Sequential Organ Failure Assessment with lactate* (LqSOFA), para a deteção de sépsis, representam uma ajuda fundamental para os profissionais de saúde (Martín-Rodríguez et al., 2020).

O qSOFA e o LqSOFA foram concebidos como versões simplificadas do SOFA para facilitar a sua utilização no departamento de emergência (Kashyap et al., 2021). O lactato tem sido utilizado rotineiramente como um indicador confiável de sépsis, onde um lactato ≥ 2 mmol/L sugere uma infeção e recomenda uma monitorização rigorosa e concentrações >4 mmol/L ativam o código de sépsis pré-hospitalar (Martín-Rodríguez et al., 2020).

O objetivo geral deste estudo em contexto hospitalar foi ajudar a equipa médica e os tutores a tomar decisões esclarecidas a respeito de cuidados de saúde com base em informações disponíveis sobre cada paciente no presente para prever desfechos no futuro.

1.2. Objetivos

O objetivo deste estudo é aplicar e comparar as escalas qSOFA e LqSOFA em cães hospitalizados em cuidados intensivos, afim de avaliar a sua utilidade na deteção de pacientes críticos, na monitorização da evolução do estado clínico e no prognóstico dos pacientes. Além disso, pretende-se verificar a utilidade na deteção de pacientes críticos, na monitorização e no prognóstico em diferentes momentos: na admissão do paciente, 24h e 48h após a admissão do paciente na UCI, e também em diferentes grupos de pacientes: sépsis, síndrome da resposta inflamatória e pacientes em estado crítico.

2. Revisão Bibliográfica

2.1. Lactato

2.1.1. História do lactato

Em 1780, Karl Wilhelm Scheele um assistente de farmácia sueco, descobriu o ácido láctico no leite azedo (Spiegel et al., 2020); em 1843, Johann Joseph Scherer identificou o ácido láctico no sangue humano; em 1878, George Salomon documentou o lactato no sangue de pessoas que sofriam de vários tipos de doenças (Rosenstein et al., 2018); em 1961, William Huckabee descreveu uma síndrome onde ocorria uma diminuição nos níveis de bicarbonato e um aumento correspondente nos valores de lactato, associando esta síndrome a um desfecho clínico pouco favorável (Spiegel et al., 2020); em 1964, Broder e Weil mostraram que pessoas em choque com concentrações de lactato no sangue superiores a 4mmol/L tinham um prognóstico pior do que aquelas com concentrações inferiores (Rosenstein et al., 2018). Em 1976, Cohen e Woods dividiram a hiperlactatemia em duas categorias: Tipo A, cuja acidose láctica é associada a evidências clínicas de oxigenação tecidual inadequada e Tipo B, onde não se observam evidências clínicas de hipóxia tecidual (Suetrong & Walley, 2016); em 1992, Bone et al. publicaram o primeiro consenso sobre as definições de sépsis, falência orgânica e diretrizes para o uso de terapias inovadoras. Os mesmos autores declararam que o aumento do lactato sérico deveria ser considerado um marcador de disfunção orgânica e oxigenação tecidual inadequada. Em 2001, Levy et al atualizou o consenso especificando que o aumento sérico do lactato deveria ser considerado um marcador de hipoperfusão orgânica; em 2004, a *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) reafirmou na sua publicação de diretrizes sobre a sépsis, a relação entre o lactato e a hipoperfusão; em 2015, os *Centers for Medicare and Medicaid Services* instituíram um pacote de medidas para avaliar a evolução da sépsis que denominaram de SEP-1 (J. Wang et al., 2020), o lactato foi indicado como um marcador para orientar a ressuscitação volêmica (Spiegel et al., 2020); em 2016,

no consenso Sepsis-3, o lactato passou a fazer parte da identificação de pacientes com choque séptico (Singer et al., 2016)

2.1.2. Formação do lactato

O lactato é fundamentalmente uma molécula de armazenamento de energia que é facilmente transportada de acordo com as necessidades metabólicas. Existem dois estereoisômeros do lactato, o D-lactato e L-lactato. Este último corresponde a mais de 99% do lactato corporal total, sendo por isso o isômero de maior significado fisiológico e clínico (Rosenstein et al., 2018). Nesta tese o termo lactato será usado como referente ao L-lactato.

A glicólise é a primeira etapa na obtenção de energia para o metabolismo celular e ocorre na presença ou na ausência de oxigênio (Gillespie et al., 2017). Este processo ocorre no citoplasma (Stephens et al., 2020) e envolve onze reações enzimáticas, onde uma molécula de glicose origina duas moléculas de piruvato, duas moléculas de adenosina trifosfato (ATP) e duas moléculas de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina reduzida (NADH) (Rosenstein et al., 2018).

Em condições aeróbias, o piruvato resultante da glicólise é transportado para a mitocôndria onde sofre descarboxilação para produzir acetilcoenzima A (acetil-CoA). Essa reação é catalisada pelo complexo piruvato desidrogenase (PDH) e é irreversível. A Acetil-CoA prossegue através do ciclo de Krebs para produzir dióxido de carbono (CO_2), NADH e dinucleotídeo de flavina e adenina reduzido (FADH_2). Os prótons de NADH^+ e FADH_2 criam o gradiente de prótons necessário para a produção de ATP pela cadeia transportadora de elétrons (ETC) (Rosenstein et al., 2018). Quando a glicólise, o ciclo de Krebs e a ETC são combinados, a oxidação de uma molécula de glicose produz aproximadamente 36 moléculas de ATP (Rosenstein et al., 2018) ou 38 moléculas de ATP (Suetrong & Walley, 2016). O ciclo de Krebs, a ETC e a fosforilação oxidativa são processos mitocondriais aeróbios obrigatórios (Gillespie et al., 2017).

Em condições saudáveis de repouso, aproximadamente 10% do piruvato é convertido em lactato pela lactato desidrogenase (LDH) (Rosenstein et al.,

2018), resultando numa proporção normal de lactato:piruvato de aproximadamente 10:1 (Suetrong & Walley, 2016). Esta reação ocorre no citosol e é reversível (Gillespie et al., 2017).

Em condições anaeróbias, o piruvato não consegue entrar na mitocôndria, acumulando-se juntamente com o H^+ e o $NADH^+$ no citosol. O metabolismo do piruvato é então desviado para a formação de lactato através da regulação positiva da enzima de LDH. A formação do lactato está esquematizada na figura 1, este é um mecanismo protetor uma vez que atenua a acidose (Gillespie et al., 2017).

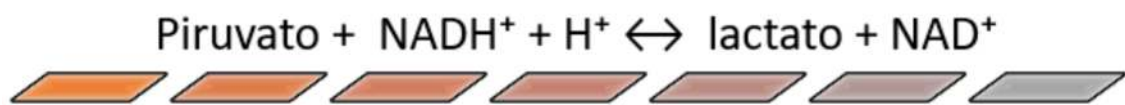


Figura 1 Reação reversível de conversão do piruvato em lactato. Adaptado de (Gillespie et al., 2017)

Assim que o aporte de oxigênio é restaurado, a LDH transforma o lactato novamente em piruvato (Rosenstein et al., 2018) via oxidação que ocorre tanto no córtex renal quanto no músculo esquelético (Stephens et al., 2020) ou em glicose via gliconeogénese (Gillespie et al., 2017) que ocorre principalmente nos hepatócitos (Stephens et al., 2020). A figura 2 ilustra os processos metabólicos que o lactato pode sofrer.

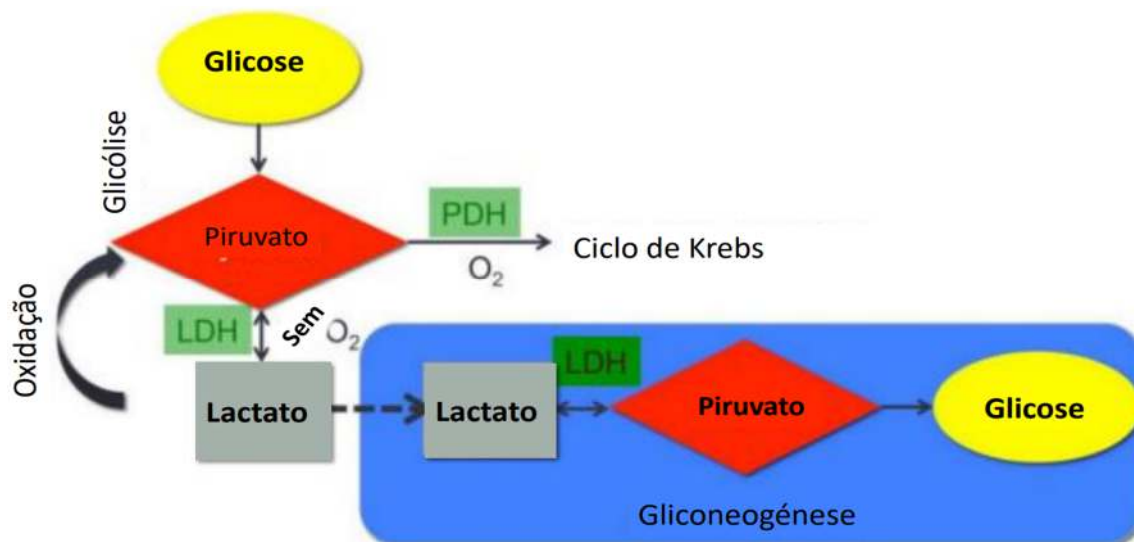


Figura 2 Diferentes vias de metabolização do lactato. Adaptado de (Stephens et al., 2020)

2.1.3. Hiperlactatemia

Quase todos os tecidos são capazes de produzir e consumir lactato, no entanto, a maioria do lactato é produzido no músculo esquelético (40-50%), cérebro (13%), tecido adiposo e em menor quantidade nos rins, medula, trato gastrointestinal, pele, eritrócitos, leucócitos (predominantemente neutrófilos) e plaquetas (Rosenstein et al., 2018). Em estados patológicos como a sépsis, há um aumento acentuado na produção de lactato pelas células fagocitárias (neutrófilos e macrófagos) e pelos órgãos ricos em fagócitos como fígado, baço, intestino e pulmões (Gillespie et al., 2017). Os tecidos que mais consomem lactato são o fígado (20-30%), o córtex renal (20%) e o miocárdio (5-15%) (Rosenstein et al., 2018). A excreção renal ocorre apenas quando o limiar renal de 5 a 6 mmol/L é atingido (Gillespie et al., 2017).

Hiperlactatemia, é o aumento do lactato no sangue (Rosenstein et al., 2018). Os valores normais de lactato em cães são demonstrados na tabela 1. A origem da hiperlactatemia pode ser multifatorial, podendo ocorrer quer pelo aumento da produção, quer pela diminuição da depuração do lactato (Crapnell et al., 2021). Algumas causas de hiperlactatemia descritas são: sépsis, isquemia, síndrome pós-paragem cardíaca (Issa et al., 2021), uso de adrenalina, hipóxia celular, insuficiência hepática, hipoperfusão tecidual (C. H. Wang et al., 2015), traumatismo, enfarte do miocárdio (Levitt et al., 2020), inflamação, febre (Stephens et al., 2020), entre outras formas de doença crítica (Issa et al., 2021).

Tabela 1 Intervalo de referência do lactato em cães. Adaptado de (Gillespie et al., 2017)

Idade	Intervalo de referência
Cachorros <1Mês	0,8 - 6,59 mmol/L
Cães 6 meses a 12 anos	0,3 - 2,5 mmol/L

2.1.3.1. Acidose láctica

A acidose láctica consiste numa hiperlactatemia moderada ou grave. Esta ocorre sempre que a taxa de produção de lactato excede a taxa de metabolização do mesmo (Mooney et al., 2014). No cão e no gato a acidose láctica é a causa mais comum de acidose metabólica (Rosenstein et al., 2018).

A acidose láctica pode ser classificada em diferentes tipos: Tipo A, geralmente decorrente de uma perfusão sanguínea inadequada e Tipo B, quando a perfusão sanguínea é adequada (Stephens et al., 2020). Os dois tipos de acidose podem manifestar-se concomitantemente (Rosenstein et al., 2018). Os principais fatores que diferenciam a acidose láctica tipo A e tipo B encontram-se na tabela 2.

Tabela 2 Diferenciação entre acidose láctica tipo A e tipo B em medicina humana. Adaptado de (Stephens et al., 2020)

	Tipo A	Tipo B
pH	Acidose metabólica	Normal ou menos ácido
Estado de perfusão	Evidências de hipoperfusão	Perfusão adequada
Glicose sérica	Variável	Hiperglicemia correlacionada com aumento do lactato
Rácio Lactato:Pirovato	>10:1	10:1
Início	Precoce	Tardia 6-12H após admissão na unidade de cuidados intensivos

➤ Acidose láctica tipo A

A acidose láctica tipo A é a emergência mais comum na prática clínica e ocorre quando há evidências relativas ou absolutas de hipóxia (Claus et al., 2017; Mooney et al., 2014).

A forma absoluta de acidose tipo A, resulta do fornecimento inadequado de oxigénio para os tecidos (Gillespie et al., 2017), podendo ocorrer em diversas situações. Algumas destas serão descritas em seguida:

Primeiramente é importante destacar o choque. O choque circulatório é um estado clínico em que o fluxo sanguíneo e a oferta de oxigénio são inadequados às necessidades celulares (Hallisey & Greenwood, 2019). Esta é provavelmente a causa mais comum de hiperlactatemia patológica encontrada em medicina veterinária de emergência e de cuidados intensivos. Alguns sinais clínicos de choque são taquicardia (Rosenstein et al., 2018), hipotensão, alteração do estado mental, diminuição do tempo de repleção capilar (TRC) e diminuição do débito urinário (Hallisey & Greenwood, 2019; Stephens et al., 2020). O choque pode ser classificado em quatro tipos: distributivo, cardiogénico, obstrutivo e

hipovolémico (Hallisey & Greenwood, 2019). O choque hipovolémico, o choque cardiogénico e o choque obstrutivo são caracterizados pelo baixo débito cardíaco e, portanto, fornecimento inadequado de oxigénio, com consequente aumento do metabolismo anaeróbio. No choque distributivo o débito cardíaco pode estar normal, mas a resistência vascular sistémica está diminuída. Mais de um tipo de choque podem coexistir. Pacientes sépticos apresentam comumente uma combinação de choque distributivo, hipovolémico e cardiogénico (Gillespie et al., 2017). A hiperlactatemia é um indicador de hipoperfusão tardio. Em cães, a gravidade da hipoperfusão sistémica correlaciona-se com o aumento do lactato (Gillespie et al., 2017). A tabela 3 demonstra esta relação.

Tabela 3 Relação entre os níveis séricos de lactato e a hipoperfusão canina. Adaptado de (Gillespie et al., 2017; Sharp et al., 2020)

Lactato 3 a 4 mmol/L	Hipoperfusão leve
Lactato 4 a 6 mmol/L	Hipoperfusão moderada
Lactato superior a 7 mmol/L	Hipoperfusão grave

Em segundo lugar é essencial abordar a isquemia mesentérica, sendo particularmente importante em cães com dilatação e torção gástrica (DTG). Quando estes animais apresentam concentrações plasmáticas >6mmol/L a probabilidade de já apresentarem necrose gástrica é elevada (Mooney et al., 2014). O lactato é considerado um biomarcador de prognóstico em cães com esta condição (Oron et al., 2018), no entanto, as concentrações periféricas de lactato podem permanecer normais apesar da isquemia esplâncnica (Rosenstein et al., 2018).

De seguida é importante referir a anemia. Animais com anemia crónica podem permanecer eulactatémicos mesmo com anemia grave. Em contraste, animais com anemia resultante de hemorragia aguda ou hemólise aguda podem desenvolver hiperlactatemia clinicamente significativa (Rosenstein et al., 2018).

Para completar, outro aspeto relevante é a intoxicação por monóxido de carbono, uma vez que este se liga à hemoglobina com maior afinidade que o oxigénio, produzindo carboxiemoglobina. Esta inibe o transporte de oxigénio e induz lesões celulares e stress oxidativo (Rosenstein et al., 2018).

Para concluir é ainda relevante mencionar a hipoxia. Embora seja uma causa rara de hiperlactatemia em medicina veterinária, esta pode estar presente em animais que apresentam valores de pressão parcial de oxigénio (PaO_2) entre os 25mmHg e os 40mmHg (Rosenstein et al., 2018).

A forma relativa de acidose tipo A, resulta do aumento da necessidade de oxigénio para os tecidos (Gillespie et al., 2017), podendo ocorrer em diversas situações, a destacar o exercício, como por exemplo: um Labrador Retriever após exercício no campo pode aumentar até 6,3mmol/L os seus níveis de lactato; cães após um teste de *agility* podem aumentar até 14,6mmol/L os seus níveis lactato e galgos em corrida podem aumentar até 30mmol/L os seus níveis lactato (Rosenstein et al., 2018). A hiperlactatemia fisiológica resolve após terminar a atividade muscular, com uma semi-vida de 30 minutos a 1h (hora) (Mooney et al., 2014). A Figura 3 apresenta as principais causas de acidose láctica tipo A.

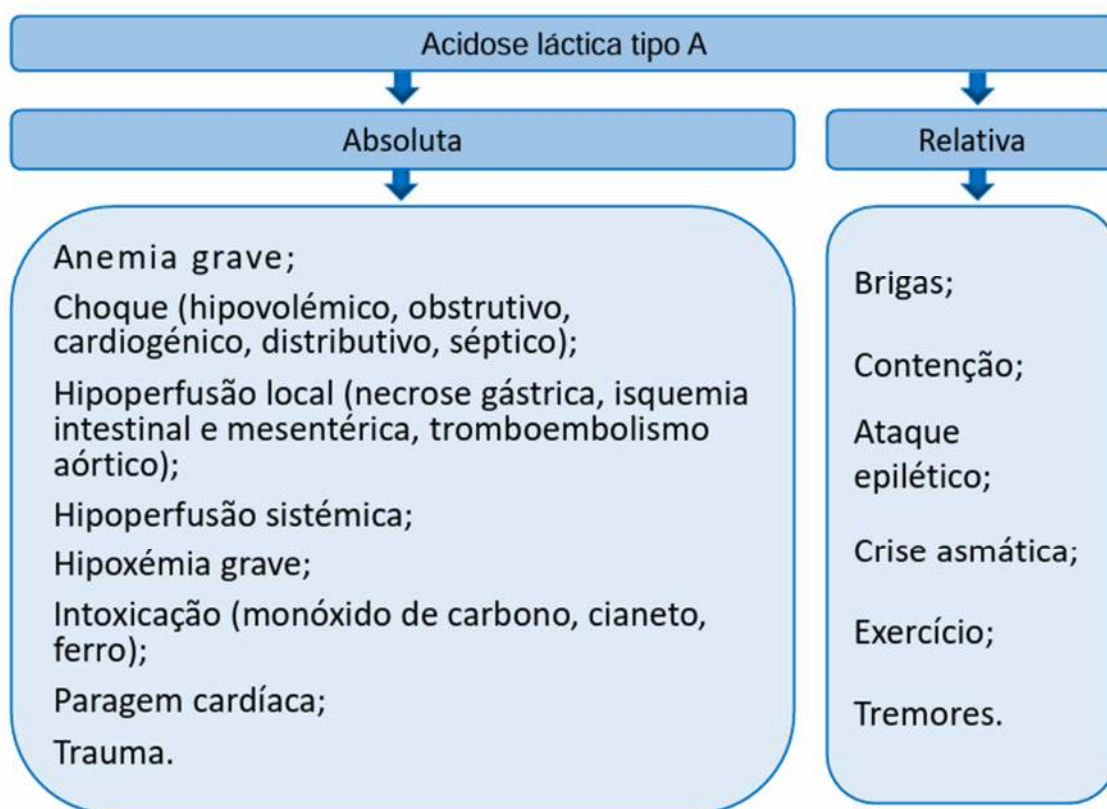


Figura 3 Causas de acidose láctica tipo A. Adaptado de (Gillespie et al., 2017; Bakker et al., 2020; Crapnell et al., 2021; Rosenstein et al., 2018; Suetrong & Walley, 2016)

➤ Acidose láctica tipo B

A acidose láctica tipo B ocorre de forma secundária a causas não relacionadas a hipóxia, esta é dividida em B1, B2 e B3 (Claus et al., 2017).

Acidose láctica tipo B1 está associada a doenças subjacentes, a destacar a sépsis e o choque séptico (Gillespie et al., 2017) abordados no ponto 2.2. Outras doenças subjacentes são: a diabetes mellitus, esta condição causa concentrações plasmáticas de lactato mais elevadas em cães doentes quando comparado com cães saudáveis (Rosenstein et al., 2018) e contribui para a acidose metabólica comumente encontrada nestes pacientes (Claus et al., 2017). Nas neoplasias, apesar de ser incomum, pode existir uma associação entre a neoplasia canina e a hiperlactatemia, nomeadamente em cães com linfoma e envolvimento hepático. A insuficiência renal, embora os rins desempenhem um papel importante no metabolismo do lactato, os casos de hiperlactatemia na insuficiência renal aguda ou crónica são raros. O hipertireoidismo, este causa um aumento do metabolismo basal que conduz ao aumento do metabolismo de carboidratos e da regulação positiva da glicólise originando assim hiperlactatemia (Rosenstein et al., 2018).

Acidose láctica tipo B2 está associada ao uso de drogas/medicamentos ou toxinas. Daremos ênfase ao uso de glicocorticoides, uma vez que a administração de prednisona em cães saudáveis na dose de 1 a 4 mg/kg/dia aumenta a concentração plasmática de lactato em 4 dias e a administração de metilprednisolona na dose de 4 mg/kg/dia, via intramuscular, durante 7 dias, aumenta em 8 vezes a concentração plasmática de lactato (Gillespie et al., 2017).

Acidose láctica tipo B3 esta resulta de erros congénitos no metabolismo (Mooney et al., 2014). Realçando as miopatias mitocondriais, estas são a causa mais comuns deste tipo de acidose em cães, tendo sido documentadas em raças como *Old English sheepdog*, *Jack Russell Terrier* e Pastor Alemão e os défices em PDH, descritos em raças como o *Sussex spaniels* e o *Clumber spaniels*, que resultam uma grave intolerância ao exercício (Gillespie et al., 2017). A Figura 4 mostra as principais causas de acidose láctica tipo B.

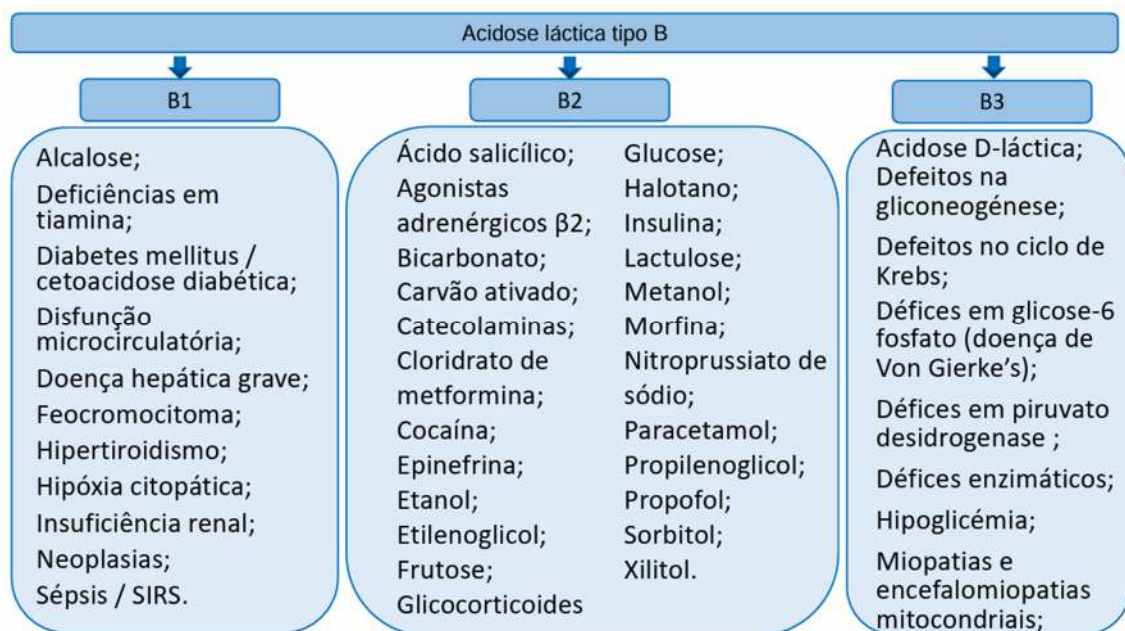


Figura 4 Causas de acidose láctica tipo B. Adaptado de (Gillespie et al., 2017; Bakker et al., 2020; Crapnell et al., 2021; Rosenstein et al., 2018; Suetrong & Walley, 2016)

2.1.4. Prognóstico

Um exame físico inicial a todos os pacientes da emergência deve concentrar-se nos principais sistemas do corpo: sistema respiratório, sistema cardiovascular e sistema neurológico. Os achados clínicos devem ser combinados com a história pregressa. A avaliação da frequência cardíaca, cor da membrana mucosa, TRC, qualidade do pulso, temperatura central e das extremidades, débito urinário, pressão arterial e estado mental fornecem uma visão do estado geral do paciente (Gillespie et al., 2017). A medição dos níveis séricos de lactato na emergência cria uma relação direta: quanto maior o nível de lactato, maior a urgência, alertando a equipa médica de que aquele paciente requer cuidados imediatos (Bakker et al., 2020).

A importância dos níveis de lactato para o diagnóstico, prognóstico e orientação do tratamento está bem estabelecida (Jose et al., 2021), assim como a relação com a mortalidade de pacientes críticos (Issa et al., 2021). Os níveis de lactato predizem a progressão da sépsis, correlacionam-se bem com o desenvolvimento da falência multiorgânica e prevê a mortalidade e morbidade numa ampla variedade de condições como a sépsis, o traumatismo (Jose et al., 2021), o choque séptico, a SIRS, a insuficiência hepática e a intoxicação por monóxido de carbono. Em pacientes veterinários o lactato tem-se mostrado útil

no prognóstico de animais em estado crítico, feridos, com infecções graves nos tecidos moles, síndrome da veia cava superior associado a dirofilariose, evisceração abdominal (Gillespie et al., 2017), anemia hemolítica imunomediada, SIRS, DTG, babesiose e peritonite (Blutinger et al., 2021). No geral, uma concentração de lactato baixa ou normal está associada a uma alta taxa de sobrevivência, enquanto que uma concentração de lactato alta está associada a uma mortalidade maior, no entanto, ocorrem exceções em ambos os cenários (Gillespie et al., 2017).

As evidências atuais sugerem repetições da medição do lactato a cada 1 ou 2h (Bakker et al., 2020). Medições sucessivas permitem avaliar o sucesso da ressuscitação e a depuração do lactato, até que este normalize ou atinja uma depuração $\geq 10\%$ (Pan et al., 2019). Issa et al., 2021 no seu estudo mostrou que a diminuição da concentração de lactato nas primeiras 12h está associada a uma melhor sobrevida. Já níveis de lactato persistentemente aumentados em cães durante 24 a 48h são indicativos de mortalidade (Mooney et al., 2014). É por isso recomendado rever e adaptar o tratamento e o diagnóstico nos casos de hiperlactatemia persistente (Bakker et al., 2020).

Compreender a fisiologia do lactato é importante ao interpretar os valores de animais individuais. Perante uma concentração alta de lactato na admissão, pré-tratamento, é imperativo definir a gravidade e a reversibilidade da doença subjacente antes do prognóstico e da tomada de decisão. Ao discutir a condição clínica e o risco de vida com os tutores, o aconselhamento baseado na concentração inicial de lactato deve ser oferecido com cautela (Gillespie et al., 2017), pois não é possível prever o desfecho clínico com base apenas nos valores de lactato (Blutinger et al., 2021), ainda mais tendo em conta que os níveis de lactato podem mudar rapidamente, em curtos períodos de tempo e que mesmo mudanças subtis podem refletir uma mudança profunda na condição do paciente (Crapnell et al., 2021; Issa et al., 2021).

Dadas as evidências da relação positivas entre as medições seriadas de lactato e a previsão de resultados (Blutinger et al., 2021) e tendo em conta a facilidade com que as medições de lactato podem ser obtidas, torna-se

indispensável realizar várias medições antes de usar os resultados para aconselhar os tutores de animais de companhia (Crapnell et al., 2021).

2.1.5. Medição do lactato

O sangue arterial é considerado a amostra *gold standard* para a medição do lactato, uma vez que este fornece uma soma representativa de todas as fontes de produção de lactato. No entanto existe um elevado nível de concordância entre os níveis de lactato medidos em amostras venosas e arteriais (Jose et al., 2021).

Em cães saudáveis foi demonstrada uma pequena, mas significativa diferença na concentração plasmática de lactato entre as veias cefálica, femoral e jugular tendo diminuído o valor respetivamente. Oron et al., 2018 no seu estudo não encontrou diferenças significativas entre amostras retiradas da veia safena e cefálica, contudo, acrescenta que em cães com DTG o aumento da pressão intra-abdominal pode obstruir o fluxo sanguíneo na veia cava caudal e na veia porta, resultando na diminuição do retorno venoso, podendo originar diferentes concentrações nessas veias.

A punção arterial é tecnicamente mais exigente do que punção venosa, pois requer perícia e pode estar associada a complicações como dor, lacerações e isquemia, especialmente em pacientes hipotensos. A colheita de sangue venoso é tecnicamente menos exigente, mais segura e menos dolorosa e pode ser retirada no momento da cateterização venosa (Jose et al., 2021).

Estão a ser desenvolvidos dispositivos não invasivos que utilizam amostras como suor, saliva e lágrimas para facilitar as medições regulares de lactato. Apesar destes dispositivos ainda não estarem disponíveis para uso clínico já estão a ser utilizados em atletas (Chavez et al., 2020).

2.2. Sépsis

2.2.1. Definições

Em 1991, o *American College of Chest Physicians* (ACCP) e a *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) realizaram um consenso denominado Sepsis-1. Neste foram desenvolvidos termos com síndrome da resposta inflamatória sistêmica, sépsis e choque séptico (Esposito et al., 2017).

A primeira definição de sépsis consistia na presença de uma resposta inflamatória sistêmica à infecção e exigia a presença de pelo menos dois dos quatro critérios SIRS (Fang et al., 2018). É irrefutável que uma resposta inflamatória faz parte da resposta do hospedeiro à infecção, mas por si só não indica sépsis (Huerta & Rice, 2019).

Ao longo dos anos o conceito de sépsis tem sofrido atualizações, mas só em 2016, quando a SCCM e a *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) realizaram o terceiro consenso, denominado Sepsis-3, chegámos à definição atual (Fang et al., 2018).

Atualmente, a sépsis é definida como uma disfunção orgânica com risco de vida causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção. A disfunção orgânica é representada por um aumento na pontuação da escala *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) ≥ 2 pontos. Quando não é possível aplicar a escala SOFA mas se está perante um paciente com suspeita de infecção, recomenda-se a aplicação da escala qSOFA, onde uma pontuação ≥ 2 pontos deve instigar os médicos a investigar mais a disfunção orgânica, uma vez que estes pacientes são propensos a ter desfechos clínicos mais desfavoráveis (Singer et al., 2016). As escalas SOFA e qSOFA serão abordadas no ponto 2.4 e 2.4.1 respetivamente.

O choque séptico é definido, no mesmo consenso, como um subconjunto de sépsis, no qual anormalidades circulatórias, celulares e metabólicas estão associadas a um maior risco de mortalidade. Pacientes com choque séptico podem ser identificados clinicamente pela necessidade do uso de vasopressores para manter uma pressão arterial média (PAM) ≥ 65 mmHg e por terem um nível de lactato sérico >2 mmol/L na ausência de hipovolémia (Singer et al., 2016).

É importante referir que sépsis é um conceito diferente de infeção da corrente sanguínea. Uma infeção da corrente sanguínea refere-se a um organismo patogénico na corrente sanguínea que causa doença. Na maioria das vezes o agente patogénico é controlado antes que uma resposta desregulada do hospedeiro ocorra e que a disfunção orgânica se desenvolva, não chegando a ocorrer sépsis. Além disso, nem todos os casos de sépsis são decorrentes de infeções da corrente sanguínea (Huerta & Rice, 2019).

Um agente infeccioso pode causar sépsis por diversas fontes como a pele, as articulações, as meninges, o coração, o trato respiratório, o trato urinário/reprodutor e infeções relacionada a dispositivos de saúde, como cateteres (Bleakley & Cole, 2020).

2.2.2.Fisiologia

A sépsis não é uma doença específica, mas sim uma síndrome que engloba uma patobiologia ainda incerta, com anormalidades fisiológicas, patológicas e bioquímicas induzidas por uma infeção (Singer et al., 2016). A patogénese da sépsis é complexa e envolve múltiplos aspetos da interação entre os microrganismos infetantes e o hospedeiro (Salomão et al., 2019).

A resposta do hospedeiro à infeção começa com o reconhecimento de estruturas na superfície do agente patogénico (Huerta & Rice, 2019) incluindo lipopolissacarídeos (LPS), endotoxinas encontrados em bactérias gram-negativas e ácido lipoteicoico encontrado em bactérias gram-positivas (Wasyluk et al., 2021) pelo sistema imune inato. O sistema imune inato, desempenha um papel de vigilância e de reconhecimento de estímulos externos e é, portanto, a primeira linha de defesa contra infeções (Ghnewa et al., 2020).

Os agentes patogénicos são reconhecidos por vários recetores nomeadamente Toll-like, localizados nas células imunes (Huerta & Rice, 2019) como granulócitos, monócitos, macrófagos, células dendríticas, células natural killer e outras células linfóides (Ghnewa et al., 2020).

Os agentes patogénicos que provocam uma resposta imune incluem organismos como bactérias, fungos, parasitas e vírus (Huang et al., 2019).

Após a ligação de um agente patogénico a um recetor, ocorre a ativação de fatores de transcrição como o fator nuclear Kappa B (NF- κ B) que regula a produção de inúmeras citocinas, quimiocinas, proteínas de fase aguda, moléculas de adesão e enzimas envolvidas na resposta imune (Armstrong et al., 2017).

2.2.2.1. Disfunção inflamatória

As citocinas pro-inflamatórias como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucinas (IL) IL-1 e IL-6, fator regulador de *interferon* 7 (IRF7) e proteína adaptadora 1 (AP-1) (Huang et al., 2019), recrutam mais células imunes como neutrófilos, monócitos e macrófagos (Huerta & Rice, 2019). Os neutrófilos e monócitos são leucócitos especializados. Estes migram para o local da infeção, fagocitam e libertam vários fatores ativos e enzimas proteolíticas que eliminam os agentes patogénicos (Huang et al., 2019). Os macrófagos são células especializadas que detetam, fagocitam e destroem os agentes patogénicos. Os leucócitos no processo de destruição dos agentes patogénicos podem causar lesões nas células que revestem os vasos sanguíneos (endotélio). Estas lesões são responsáveis pelo aumento da permeabilidade vascular e pelo aumento da produção de outras citocinas e óxido nítrico (NO), que por sua vez, atuam como um vasodilatador, contribuindo para o choque séptico (Bleakley & Cole, 2020).

Numa resposta saudável à infeção, as células imunes recrutadas eliminam os agentes patogénicos por meio de fagocitose e libertação de substâncias citotóxicas, como espécies reativas de oxigénio (ROS), resultando na eliminação da infeção com lesão tecidual mínima (Huerta & Rice, 2019). Animais saudáveis eliminam experimentalmente pequenos inoculados intravenosos de *Escherichia coli* em 9 minutos sem terapia específica (Shetty et al., 2018).

O sistema imune adaptativo constituído maioritariamente por linfócitos B e T, gera uma resposta imune específicas contra o agente patogénico desencadeante e forma memória imunológica que futuramente permitirá uma resposta mais rápida ao antígeno. Esta resposta imune adaptativa, ocorrem nos órgãos linfóides secundários como o baço, os gânglios linfáticos e os tecidos linfóides associados à mucosa (Ghnewa et al., 2020).

Na sépsis a resposta inflamatória excessiva faz com que ocorra grande libertação de ROS. Este danifica os tecidos envolventes, e ao mesmo tempo as próprias células do hospedeiro danificadas libertam também citocinas pró-inflamatórias, originando um ciclo de *feedback* positivo de inflamação progressiva, com recrutamento adicional de células imunes e consequentemente maior lesão tecidual (Huerta & Rice, 2019).

Paradoxalmente a resposta anti-inflamatória ocorre com a ativação de mediadores como IL-4, IL-10, IL-13 (Wasylyuk et al., 2021), que em condições saudáveis contribuem para limitar a inflamação e diminuir a lesão tecidual. Na sépsis a resposta anti-inflamatória pode suprimir o sistema imunológico antes da recuperação da infecção inicial (Huerta & Rice, 2019) levando à persistência de focos de infecção, ao desenvolvimento de novas infecções secundárias/opportunistas e subsequente morte (Salomão et al., 2019). A imunossupressão após sépsis tem sido descrita como síndrome da resposta anti-inflamatória compensatória (CARS) (Huang et al., 2019).

A patogénese da sépsis envolve não só a ativação e desregulação das respostas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias do sistema imune inato, mas também a ativação e desregulação do sistema endócrino, alterações celulares, na coagulação e cardiovasculares. (Armstrong et al., 2017).

2.2.2.2. Distúrbio do sistema endócrino

O sistema imunológico reconhece a ameaça e sinaliza a presença de agentes patogénicos para o sistema nervoso central (SNC). O SNC desencadeia uma resposta do sistema nervoso autónomo (Huang et al., 2019) e dos eixos neuro-hormonais: eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA); eixo hipotálamo-hipófise-tireóide (HPT); eixo somatotrópico e hipotálamo-hipófise-gonadal (HPG) (Wasylyuk et al., 2021). A figura 5 representa os eixos neuro-hormonais e resume as principais alterações neles causadas pela sépsis.

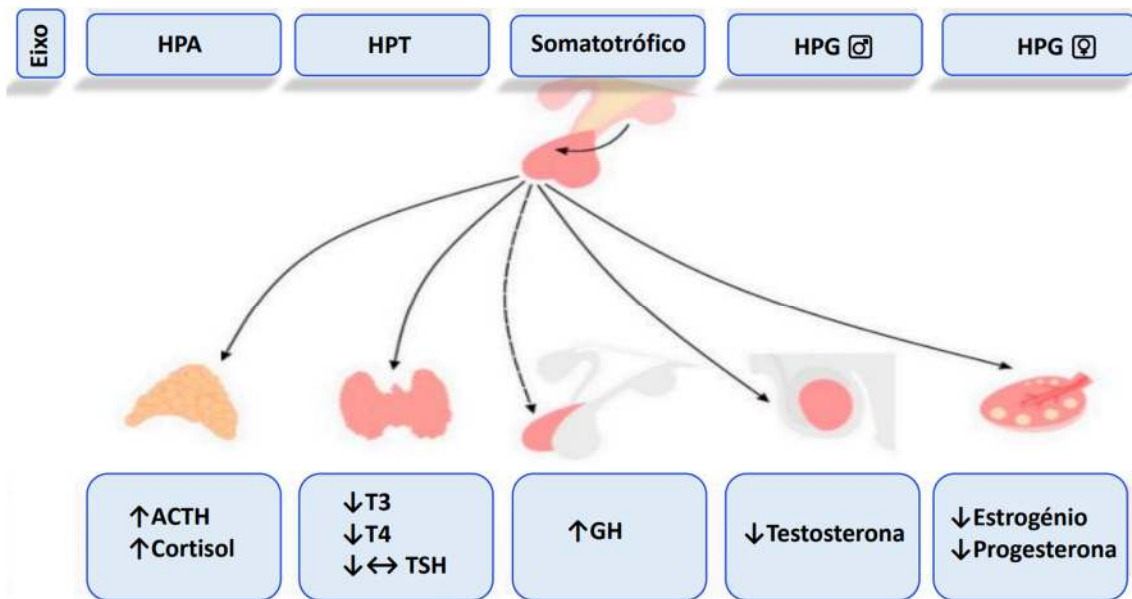


Figura 5 Alterações hormonais nos diferentes eixos provocadas pela sépsis. Adaptado de (Wasylyuk et al., 2021)

➤ Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HPA)

O papel do eixo HPA na manutenção da homeostase e na adaptação a doenças está bem estabelecido (Swales et al., 2020). O hipotálamo é responsável pela produção da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH). A GnRH estimula a hipófise anterior a secretar a hormona adrenocorticotrófica (ACTH). Por sua vez, a ACTH regula a produção de cortisol pelo córtex adrenal (Boonen & Van Den Berghe, 2014).

Na sépsis, a presença de inúmeras citocinas aumentam a secreção de GnRH e ACTH e consequentemente a secreção de cortisol (Wasylyuk et al., 2021). O cortisol tem efeitos benéficos pois afeta o sistema cardiovascular, ajudando a reter líquido no espaço intravascular, aumenta a resposta aos vasopressores e tem efeito anti-inflamatório (Boonen & Van Den Berghe, 2014), no entanto, apresenta um efeito nocivo imunossupressor que contribui para o aumento da suscetibilidade à infeção (Hernández-Arciga et al., 2020).

➤ Eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireóide (HPT)

A sépsis diminui a capacidade das células gerarem ATP. As hormonas produzidas pela tireóide estimulam esta capacidade, acelerando o metabolismo dos lípidos, proteínas e carboidratos, a síntese de ácidos gordos (AG) e

triglicerídeos (TG), aumentam a lipólise e o metabolismo oxidativo das mitocôndrias (Foks et al., 2019).

Alterações no eixo HPT, causadas pela sépsis originam frequentemente a síndrome da doença não tiroidiana. Esta condição é tipicamente caracterizada por uma redução na concentração sérica de triiodotironina total (TT3) e um aumento simultâneo nos níveis séricos de T3 reverso (rT3), é também comum serem encontradas concentrações baixas de tiroxina total (TT4) e T4 livre e, ocasionalmente, da tirotropina (TSH) (Giunti et al., 2017). Em cães com esta síndrome, uma redução simultânea nas concentrações de T4 e T3, ou mesmo apenas da concentração de T4, são os achados mais frequentemente relatados. Além disso, na medicina veterinária, o uso da T3 é muito limitado, principalmente porque o seu desempenho no diagnóstico de hipotireoidismo é inferior ao da T4. Portanto, TT4 e TSH são normalmente usadas para diagnosticar hipotireoidismo e síndrome de doença não tiroidiana em cães (Oikonomidis et al., 2021).

➤ Eixo somatotrófico

A hormona de crescimento (GH) é a hormona hipofisária mais abundante, esta é secretada pelas células somáticas. Em resposta a um stress agudo, a secreção de GH aumenta, contribuindo para a lipólise e para o aumento da resistência a insulina (Ingels et al., 2018).

A grelina é produzida principalmente pelas células do fundo do estômago e quando adequadamente acetilada atua no cérebro e estimula o eixo somatotrófico a secretar GH (Ingels et al., 2018). O aumento da sua concentração é benéfico, pois, esta atua como estimulante do apetite e desempenha um papel importante na regulação do metabolismo, devido ao seu efeito anti-inflamatório, autofágico, redutor do catabolismo, vasodilatador e atenuador da imunossupressão (Wasyluk et al., 2021). Experimentalmente em animais com endotoxemia foram encontrados níveis de grelina acetilada significativamente baixos, sugestionando o uso terapêutico da grelina na sépsis (Ingels et al., 2018).

➤ Eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal (HPG)

A sépsis nos homens causa uma diminuição nos níveis de testosterona e nas mulheres uma diminuição da produção de estrogénio e progesterona.

O dimorfismo sexual na sépsis está descrito tanto em humanos como em animais, sendo maior a morbidade e mortalidade no sexo masculino. Este dimorfismo acontece provavelmente devido à melhor resposta do sistema imunitário das mulheres/fêmeas, uma vez que as hormonas gonadais femininas e os seus recetores desempenham um papel importante na compensação de distúrbios cardiovasculares induzidos pela endotoxemia e o estradiol apresenta efeitos benéficos na função fagocitária e bactericida das células imunes inatas (Wasylyuk et al., 2021).

2.2.2.3. Disfunção celular

Como referido anteriormente, os leucócitos ativados libertam citocinas inflamatórias, estas causam uma superprodução de NO e (Huang et al., 2019) ROS (Wasylyuk et al., 2021), que por sua vez causam alterações mitocondriais como inibição irreversível na atividade da ETC, lesões/alterações estruturais, alterações no DNA mitocondrial, edema na matriz e consequentemente rutura da membrana mitocondrial (Huang et al., 2019). As mitocôndrias participam em múltiplas vias de sinalização celular e extracelular que vão desde o controlo metabólico, defesa antiviral e antibacteriana do hospedeiro até a modulação de respostas inflamatórias após lesão celular (Tiwari-Heckler et al., 2022).

O aumento das ROS causam lesões mitocondriais maioritariamente no músculo-esquelético, no fígado, no coração e nos rins (Huerta & Rice, 2019). A produção excessiva de NO é uma das causas de vasodilatação e da resposta ineficaz a fatores vasoconstritores, contribuindo para o choque séptico (Wasylyuk et al., 2021). O NO reage e forma outras espécies oxidativas, como o peroxinitrito, que danifica diretamente estruturas celulares como DNA, citocromos mitocondriais, proteínas sinalizadoras, membranas celulares e mitocondriais. As lesões oxidativas nas mitocôndrias reduzem a sua capacidade de usar oxigénio para produzir ATP (Armstrong et al., 2017).

É frequente a presença de hipóxia no início da sépsis, no entanto esta pode persistir, mesmo quando valores normais ou supranormais de oxigénio são entregues aos tecidos. Este fenómeno é denominado hipóxia citopática e caracteriza-se pela alteração na produção de ATP mesmo na presença de oxigénio (Donoso-Fuentes & Arriagada-Santis, 2021).

A lesão/disfunção mitocondrial causada pela sépsis é uma das principais causas de distúrbios no metabolismo celular (Huang et al., 2019). As mudanças no metabolismo celular originam uma desregulação do metabolismo de todos os macronutrientes: carboidratos, lipídicos e proteínas (Wasyluk & Zwolak, 2021).

A desregulação no metabolismo dos carboidratos ocorre principalmente devido a escassez de glicogénio hepático e a resistência à insulina. O glicogénio hepático é decomposto em glicose pela glicogenólise e é uma fonte inicial mas transitória de glicose em situações de necessidade. Quando as reservas de glicogénio se esgotam, a principal fonte de glicose é a gliconeogénese, o processo de conversão de compostos não-carboidratos como aminoácidos (AA), lactato, glicerol e propionato em glicose (Wasyluk & Zwolak, 2021). A resistência à insulina, ocorre devido ao aumento da concentração de hormonas como cortisol, GH e catecolaminas e devido ao efeito direto de citocinas pró-inflamatórias nos tecidos (Ingels et al., 2018).

A desregulação no metabolismo de carboidratos origina hiperglicemia tanto em humanos como em animais. Esta hiperglicemia inicial permite o redireccionamento da glicose para as células imunológicas (Van Wyngene et al., 2018), no entanto, com a evolução da sépsis é muito comum os animais apresentarem hipoglicemia, devido à depleção das reservas de glicogénio, ao aumento do consumo periférico de glicose, à diminuição do suprimento de nutrientes, à diminuição da gliconeogénese e à intensificação da glicólise (Wasyluk & Zwolak, 2021).

A desregulação no metabolismo dos lípidos ocorre devido ao aumento agudo da GH, do cortisol e da resistência à insulina. Estes originam uma mudança no metabolismo nos tecidos periféricos para lipólise - degradação de TG em AG e glicerol. Pacientes com sépsis apresentam um aumento de AG no sangue, não só pelo aumento da lipólise, mas também pela existência de défices na oxidação dos mesmos (Van Wyngene et al., 2018).

A diminuição da metabolização dos lípidos pode causar défices energéticos, disfunções mitocondriais e lipotoxicidade nomeadamente no fígado, nos rins e no coração (Wasyluk & Zwolak, 2021). A lipotoxicidade é um fenómeno

metabólico resultante do acúmulo de intermediários lipídicos em tecidos que não o tecido adiposo (Engin, 2017).

A desregulação do metabolismo das proteínas deve-se principalmente à proteólise – degradação de proteínas em AA. A proteólise ocorre sob influência hormonal nomeadamente glicocorticosteróides e glucagon, devido às alterações metabólicas causadas pela resistência à insulina e devido à acidose (Wasyluk & Zwolak, 2021).

As proteínas não são um substrato energético comum, no entanto, na sépsis devido ao catabolismo existente, são usadas todas as reservas de substratos energéticos (Wasyluk & Zwolak, 2021). Os AA provenientes sobretudo da proteólise do musculo esquelético, após serem catabolizados, são utilizados como fonte de energia na gliconeogénese e participam na síntese de lipídios e carboidratos (Gotts & Matthay, 2016).

Para além do aumento da proteólise na sépsis, ocorre também uma inibição da síntese de proteínas. Em condições fisiológicas, o fígado sintetiza principalmente proteínas como albumina e transferrina, enquanto que na sépsis, são sintetizadas maioritariamente procalcitonina (PCT), proteína C reativa (PCR), fatores do complemento e haptoglobinas (Wasyluk & Zwolak, 2021). Algumas proteínas terminam sendo sintetizadas de forma inadequada e permanecem acumuladas no retículo endoplasmático (RE), alterando a homeostase e originando stress oxidativo. Alguns marcadores de stress do RE foram detetados aumentados no coração e no fígado de animais com sépsis. O stress oxidativo causa uma mudança no comportamento do RE, este passa a estimular a apoptose (Huang et al., 2019). A apoptose de linfócitos suprime a resposta imune e aumenta a vulnerabilidade a infeções secundárias (Huerta & Rice, 2019).

2.2.2.4. Disfunção da coagulação

A interação entre a inflamação e a coagulação é considerada um ponto-chave na patogénese da sépsis (Huang et al., 2019).

Geralmente a ativação do sistema de coagulação em resposta a infeção origina um aprisionamento bacteriano e limita o fornecimento de oxigénio e

nutrientes às áreas afetadas, impedido que os agentes patogénicos se disseminem e multipliquem (Huang et al., 2019).

Na sépsis, a libertação de citocinas pelas células imunes inatas, como TNF- α , IL-6 e IL-1 ativam a coagulação. Para além disso, fatores anticoagulantes naturais, como PCR e antitrombina estão diminuídos (Salomão et al., 2019), assim como as diversas vias que regulam a coagulação, devido ao consumo, à degradação e à diminuição da síntese proteica (Huang et al., 2019). Desta forma a resposta inflamatória desencadeia um estado pró-coagulante (Salomão et al., 2019), levando ao aumento da deposição de fibrina, ao mesmo tempo que origina uma diminuição da fibrinólise, resultando num estado pró-trombótico (Huerta & Rice, 2019) com a formação de múltiplos microtrombos (Salomão et al., 2019) e grandes zonas de trombose (Huerta & Rice, 2019), que acaba conduzindo à coagulação intravascular disseminada (Evans, 2017), ao comprometimento da perfusão tecidual (Chakraborty & Burns, 2023) e à disfunção orgânica (Bleakley & Cole, 2020).

2.2.2.5. Disfunção cardiovascular

Os distúrbios no sistema microcirculatório (arteríolas, vénulas e capilares) podem ser causados pela lesão endotelial induzida pelas citocinas pró-inflamatórias, pelos microtrombos, pela degradação do glicocálice e pela diminuição da perfusão sistémica ou local, contribuindo para o desenvolvimento da falência multiorgânica (Zhang et al., 2021).

O endotélio atua na regulação do tónus vascular, na transferência de células e nutrientes para dentro e fora dos tecidos, no sistema de coagulação e na sinalização inflamatória (Gotts & Matthay, 2016). O aumento da permeabilidade do endotélio resulta no extravasamento de neutrófilos e mediadores inflamatórios para o espaço extravascular (Salomão et al., 2019), dando origem no pulmão a edema pulmonar intersticial e no intestino ao aumentando da translocação bacteriana, exacerbando a atividade da cascata inflamatória já iniciada pelos agentes patogénicos (Evans, 2017). A perda de fluído intravascular causa diminuição da perfusão celular e tecidual (Bleakley & Cole, 2020) e contribui para a hipotensão e disfunção orgânica (Salomão et al., 2019).

Pacientes com sépsis apresentam uma diminuição da resistência vascular periférica, devido a produção excessiva de NO. O débito cardíaco é mantido à custa da dilatação do ventrículo esquerdo (Huerta & Rice, 2019). A sépsis e o choque séptico são causadores de arritmias, devido às mudanças de fluidos, às catecolaminas, às citocinas pró-inflamatórias e à componente cardiovascular (Gotur, 2018).

Zhang et al., 2021 no seu estudo, em animais de grande porte, demonstrou que a ressuscitação volêmica normaliza a microcirculação, no entanto, as vilosidades intestinais permanecem hipoperfundidas. A microcirculação na mucosa das vilosidades intestinais é representativa da perfusão dos órgãos internos.

2.2.2.6. Disfunção orgânica

A disfunção orgânica na sépsis manifesta-se na forma de insuficiência renal aguda, coagulação intravascular disseminada, encefalopatia, choque (Huerta & Rice, 2019), síndrome do desconforto respiratório agudo, modificações no SNC, disfunção cardiovascular, disfunção ilíaca e disfunção hepática (Armstrong et al., 2017). A figura 6 representa um resumo dos processos que levam à disfunção orgânica.

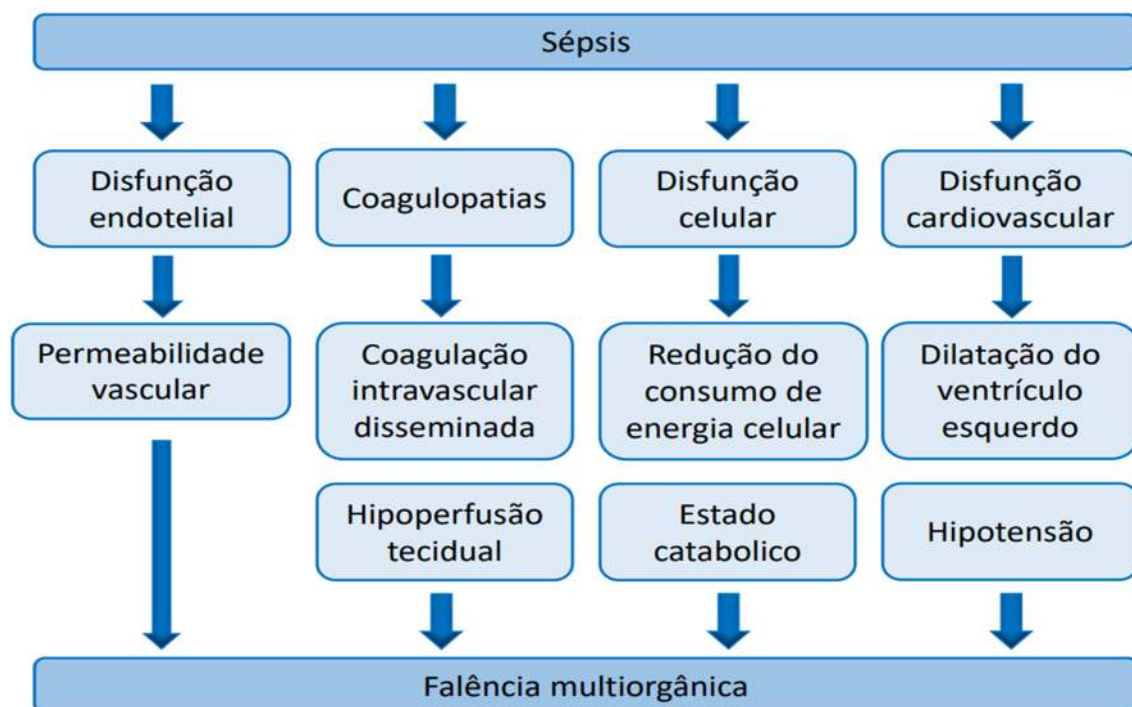


Figura 6 Principais alterações fisiopatológicas da sépsis e sua contribuição para a falência multiorgânica. Adaptado de (Evans, 2017)

2.2.3. Diagnóstico e prognóstico

A sépsis é uma síndrome comum e uma importante causa de morbidade e mortalidade em pessoas e animais. O diagnóstico precoce desta síndrome e o estabelecimento do prognóstico dos pacientes, são os principais objetivos para o estabelecimento de um tratamento rápido e eficaz (Pierini et al., 2020). A identificação de pacientes de risco e o diagnóstico precoce, são imprescindíveis para evitar a evolução para choque séptico (Napolitano, 2018). Não existe nenhum meio de diagnóstico *gold standard* na sépsis devido as manifestações iniciais inespecíficas da sépsis (Armstrong et al., 2017).

Os enfermeiros desempenham um papel fundamental na detecção de alterações clínicas. O conhecimento destes profissionais e o uso de diretrizes clínicas e ferramentas de triagem de sépsis ajudam a reduzir a mortalidade (Bleakley & Cole, 2020). A sépsis e o choque séptico são emergências médicas (Rhodes et al., 2017). A triagem inclui uma breve avaliação clínica durante a qual a equipa de enfermagem determina a urgência do problema apresentado, desempenhando um papel crítico na avaliação de cada paciente. Em medicina humana 63% dos pacientes com sépsis são identificados pela equipa de enfermagem na triagem. É, portanto, imperativo continuar a fornecer formação contínua a todos os enfermeiros de emergência (Nevill et al., 2021).

No consenso Sepsis-3, foi definido que o diagnóstico de sépsis deveria ser realizado com base na suspeita de uma infeção e num aumento da pontuação na escala SOFA ≥ 2 pontos. Na impossibilidade de executar a escala SOFA pode-se aplicar da escala qSOFA, onde uma pontuação ≥ 2 pontos, deve incentivar os médicos a investigar a existência de disfunção orgânica. O choque séptico deve ser identificado pela necessidade de usar vasopressores para manter uma PAM ≥ 65 mmHg e pela existência de níveis de lactato séricos > 2 mmol/L em pacientes normovolémicos (Singer et al., 2016). A figura 7 esquematiza os fatores envolvidos no diagnóstico da sépsis e choque séptico.

Uma pontuação SOFA ≥ 2 pontos identificou um risco de até 25 vezes superior de mortalidade comparando com pacientes com uma pontuação inferior

(Singer et al., 2016). Alguns estudos demonstram que pacientes com uma pontuação qSOFA ≥ 2 pontos necessitaram de ficar hospitalizados na UCI (Armstrong et al., 2017). A virulência do microrganismo e a carga bacteriana podem influenciar o prognóstico do paciente com sépsis (Berg & Gerlach, 2018).

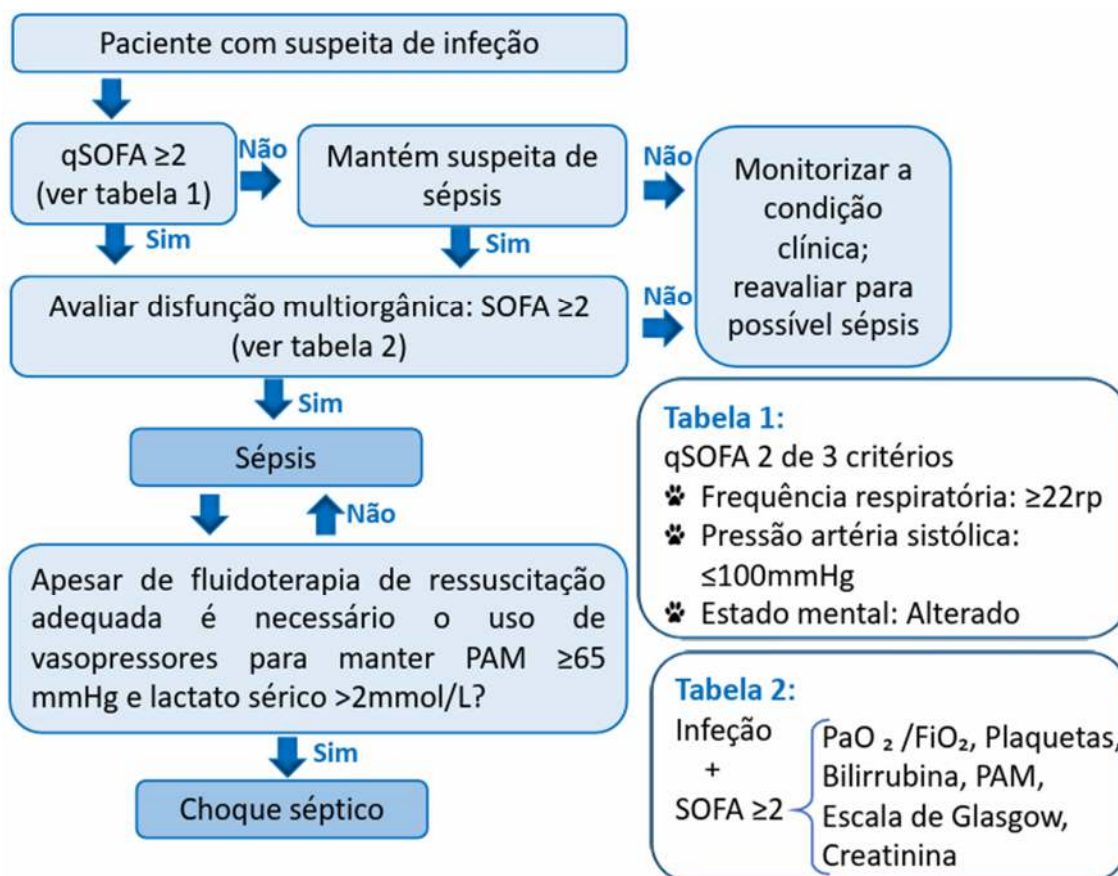


Figura 7 Identificação de pacientes com sépsis e choque séptico. Adaptado de (Armstrong et al., 2017)

O conceito inicial de sépsis envolvendo a presença de uma infecção e de pelo menos 2 dos 4 critérios SIRS está desatualizado, uma vez que a SIRS pode simplesmente refletir uma resposta apropriada e adaptativa do hospedeiro (Singer et al., 2016). Os critérios SIRS estão também presentes em mais de metade dos pacientes hospitalizados, sem necessariamente levar à disfunção orgânica. Por outro lado, 1 em cada 8 pacientes da UCI com infecção e disfunção orgânica não apresentam 2 dos 4 critérios SIRS (Purcarea & Sovaila, 2020; Shetty et al., 2018). Os critérios SIRS são excessivamente sensíveis (Armstrong et al., 2017) e bastante inespecíficos (Evans, 2017).

No entanto, em medicina veterinária ainda não existe um consenso sobre a mudança no reconhecimento clínico da sépsis, continuando a ser utilizados os critérios SIRS para diagnosticar cães e gatos (Montealegre & Lyons, 2021; Chernigova et al., 2019). Assim a presença de 2 ou mais critérios SIRS deve aumentar a suspeita de sépsis, nestes pacientes. Contudo, se o estado clínico do paciente agravar e este continuar sem atender aos 2 critérios SIRS necessários, a sépsis deve continuar a ser considerada como um diagnóstico diferencial (Montealegre & Lyons, 2021).

2.2.4. Biomarcadores

Os biomarcadores desempenham um papel importante no diagnóstico precoce de sépsis e no prognóstico, orientando o uso de antibióticos (AB) e avaliando a eficácia do tratamento (Huerta & Rice, 2019). São conhecidos 524 metabolitos caninos que se alteram com a sépsis, sendo 107 equivalentes aos encontrados nos humanos. (Montague et al., 2022). Neste documento serão abordados meramente os mais usuais.

➤ Lactato

O lactato, apesar de se encontrar aumentado em causas não sépticas (Huerta & Rice, 2019) continua a ser um bom indicador de prognóstico e uma boa ferramenta na monitorização da resposta ao tratamento (Shetty et al., 2018). Valores de lactato >4 mmol/L indicam um aumento na mortalidade em pacientes hipotensos e normotensos (Salomão et al., 2019). Uma rápida depuração dos níveis de lactato está associada a um aumento da sobrevida dos pacientes (Pan et al., 2019). O valor prognóstico do lactato é abordado no ponto 2.1.4.

A combinação de lactato e malato desidrogenase (MDH) permite compreender a integridade do ciclo de Krebs: se ambos os marcadores estiverem aumentados indicam que o ciclo krebs está a funcionar, se o lactato estiver aumentado e o MDH diminuído, indica que o ciclo de krebs está afetado (Yang et al., 2020).

➤ Procalcitonina (PCT)

A PCT é uma proteína de fase aguda, secretada por vários tecidos sob estimulação endógena e exógena (Huang et al., 2019) em resposta a toxinas bacterianas (Esposito et al., 2017), esta proteína pode potencialmente diferenciar entre infecção bacteriana e viral (Shetty et al., 2018). A PCT aparece na corrente sanguínea 2 a 6h após o contacto do hospedeiro com o agente patogénico, tendo-se tornado por isso um marcador de diagnóstico clínico para sépsis (Huang et al., 2019). A PCT é também um marcador de prognóstico, uma vez que o seu aumento ao longo do tempo está associado a um desfecho clínico pouco favorável. Por outro lado, a sua diminuição está associada a menor mortalidade, mesmo que níveis de PCT se encontrem elevados (Esposito et al., 2017). Os níveis de PCT são igualmente importantes para decidir a diminuição e a extensão do tratamento antimicrobiano (Rhodes et al., 2017)). Devido às diferenças fisiopatológica entre humanos, cães e gatos, a PCT não foi ainda adotada na medicina veterinária (Montealegre & Lyons, 2021).

➤ Pró-Adrenomedulina (Pró-ADM)

A pró-ADM é um peptídeo de calcitonina semelhante à PCT, que atua como vasodilatador, produz efeitos metabólicos e imunomoduladores. Assim como a PCT, é produzido pela resposta inflamatória à infecção bacteriana e, é por isso um importante marcador de diagnóstico (Shetty et al., 2018).

➤ Presepsina

A presepsina é uma glicoproteína expressada por macrófagos e monócitos. Esta pode sinalizar o desenvolvimento da sépsis antes da PCT, tornando-se útil no diagnóstico de sépsis. Os seus níveis estão altamente correlacionados com a gravidade da sépsis, tornando-se igualmente útil no prognóstico dos pacientes (Esposito et al., 2017).

➤ Citocinas IL-6

A IL-6 é produzida por macrófagos e linfócitos, entre outras células em resposta à infecção (Huang et al., 2019) e inflamação. No entanto apresenta baixa especificidade na sépsis, mas o seu aumento relaciona-se com a gravidade do processo e o desfecho clínico, tornando-a útil como marcador de prognóstico (Esposito et al., 2017).

➤ Proteína C Reativa (PCR)

A PCR é uma proteína de fase aguda sintetizada no fígado em resposta à infecção ou inflamação (Shetty et al., 2018). Devido a sua falta de especificidade, não é considerada um marcador de diagnóstico (Huerta & Rice, 2019).

➤ Proteína Quimioatraente de Monócitos-1 (MCP-1)

A MCP-1 é uma quimiocina, secretada na presença de inflamação por monócitos, macrófagos, fibroblastos e células endoteliais vasculares, e é um importante marcador de prognóstico (Huang et al., 2019).

➤ Imunoglobulinas (Ig)

As imunoglobulinas são relevantes marcadores de prognóstico, uma combinação de baixos níveis de IgG1, IgA e IgM aumentam substancial no risco de mortalidade (Esposito et al., 2017).

2.2.5.Tratamento

A SSC publicou as primeiras diretrizes internacionais para o manejo de pacientes sépticos em 2004. Estas foram revistas em 2008, 2012 e 2016 (Esposito et al., 2017) e finalmente atualizadas em 2018 (Napolitano, 2018).

As diretrizes atuais propõem objetivos simples a ser cumpridos. Assim, na primeira hora após o diagnóstico, deve-se: medir o lactato, obter hemoculturas, administrar AB, iniciar administração rápida de 30ml/kg de cristaloides se o lactato for >4 mmol/l ou existir hipotensão e iniciar vasopressores para manter uma PAM >65mmHg (Napolitano, 2018).

Antes da administração de AB devem ser colhidas culturas microbiológicas do sangue, do líquido cefalorraquidiano, da urina, de feridas, das secreções respiratórias e outros fluidos corporais (Esposito et al., 2017), a menos que isso crie um atraso substancial no início do tratamento antimicrobiano (Gotur, 2018). As culturas microbiológicas devem incluir pelo menos dois conjuntos de hemoculturas: aeróbicas e anaeróbicas (Rhodes et al., 2017). Se houver suspeita do local da infecção as culturas de todos os outros locais são consideradas desnecessárias (Purcarea & Sovaila, 2020). Na presença de um

local específico de infecção, sempre que possível devem-se realizar intervenções de controlo como: desbridamento de tecidos necrosados e infetados, drenagem de abscessos e remoção de dispositivos infetados como cateteres (Esposito et al., 2017).

Os agentes patogénicos mais comuns da sépsis são as bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus coagulase*), seguidas das Gram-negativas (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp*, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*) (Esposito et al., 2017).

A administração de antibióticos dentro de uma hora após o reconhecimento da sépsis é imprescindível (Napolitano, 2018). Recomenda-se a utilização de terapia empírica de amplo espectro, tanto bactérias Gram-positivas quanto Gram-negativas (Purcarea & Sovaila, 2020), com um ou mais antimicrobianos para cobrir todos os agentes patogénicos prováveis, incluindo cobertura bacteriana e potencialmente fúngica ou viral (Rhodes et al., 2017). O AB de primeira escolha é uma cefalosporina de terceira geração, endovenosa. Se a origem da sépsis for pneumonia recomenda-se a utilização de uma combinação de um AB beta-lactâmico e um macrolídeo ou quinolona, se a infecção for proveniente da cavidade abdominal os agentes patogénicos anaeróbicos também devem ser cobertos (Purcarea & Sovaila, 2020). A terapia antimicrobiana empírica deve ser reduzida assim que a identificação do agente patogénico e as sensibilidades forem estabelecidas e/ou assim que uma melhoria clínica seja observada (Rhodes et al., 2017).

A ressuscitação volémica deve ser iniciada com a utilização de 30 ml/kg de fluídos cristaloides (Napolitano, 2018), nas primeiras 3h (Rhodes et al., 2017). No entanto, em pacientes com hipoxemia grave, síndrome do desconforto respiratório agudo ou insuficiência cardíaca esta ressuscitação pode não ser apropriada, e medicamentos vasopressores ou cardiotónicos podem estar indicados para otimizar a perfusão tecidual (Napolitano, 2018). A ressuscitação deve ser guiada de forma a normalizar os níveis de lactato, sendo este um marcador de hipoperfusão tecidual (Rhodes et al., 2017). Dada a heterogeneidade das apresentações clínicas e graus variados de hipovolémia

concomitante em cães e gatos, deve ser adotada uma abordagem individualizada baseada no paciente (Montealegre & Lyons, 2021).

A ressuscitação volêmica com grandes volumes pode causar sobrecarga de volume (Berg & Gerlach, 2018), agravar o aumento da permeabilidade capilar já existente, causando edema tecidual, edema pulmonar e aumento da pressão intra-abdominal. Podendo originar uma síndrome compartimental, impedindo a perfusão dos órgãos (Gotur, 2018). Os sinais clínicos de sobrecarga hídrica incluem aumento do peso corporal, secreção nasal serosa, aumento da frequência e do esforço respiratórios, edema periférico, derrames nas cavidades corporais e distensão da veia jugular. Na ecografia é possível visualizar a presença de derrames, linhas B torácicas indicando síndrome alveolar-intersticial e aumento da aurícula esquerda (Montealegre & Lyons, 2021).

Substitutos coloidais não são recomendados em pacientes sépticos e em choque séptico (Purcarea & Sovaila, 2020). Apesar destas soluções apresentarem melhor retenção no espaço intravascular, têm mostrado efeitos adversos como nefrotoxicidade (Misango et al., 2017).

Após as primeiras 3h, o suporte vasopressor deve ser iniciado em pacientes que não respondem ao desafio inicial de fluidos e se apresentem persistentemente hipotensos (Rhodes et al., 2017). O uso de vasopressores tem como objetivo alcançar uma PAM >65 mmHg (Gotur, 2018), uma normalização dos níveis plasmáticos de lactato e uma normalização do TRC (Misango et al., 2017). Pacientes com hipotensão refratária a fluidos apresentam mais riscos de insuficiência cardíaca, hipotermia, hiperlactatemia e coagulopatia (Napolitano, 2018).

A Norepinefrina é o vasopressor de primeira escolha (Napolitano, 2018; Misango et al., 2017), a vasopressina ou adrenalina surgem como alternativa. A dopamina não deve ser utilizada para proteção renal e em pacientes com baixo débito cardíaco, a dobutamina é o agente de eleição para estes pacientes. Assim que a estabilidade hemodinâmica for reestabelecida, o desmame deve ser realizado diariamente (Purcarea & Sovaila, 2020).

Outras recomendações relevantes são: o uso de corticoides, apenas se a estabilidade hemodinâmica não for alcançada em pacientes com choque séptico após ressuscitação volêmica, e terapia vasopressora (Purcarea & Sovaila, 2020); o desaconselhamento no uso de transfusões de plasma e a recomendação do uso de transfusões de sangue apenas se o nível de hemoglobina for inferior a 7g/dl (Armstrong et al., 2017); o tratamento da hiperglicemia até atingir valores de glicose de 180 mg/dl e a monitorização da glicose a cada 4h após o alcance dessa meta (Purcarea & Sovaila, 2020); a preferência pela nutrição enteral o mais precocemente possível, contra nutrição parenteral nos primeiros 7 dias (Napolitano, 2018), com a sugestão da colocação de sondas de alimentação pós-pilóricas; a recomendação do uso profilático de heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular de forma a prevenir tromboembolismos (Rhodes et al., 2017) e a falta de evidências científicas no uso de suplementos como o ômega-3 (Napolitano, 2018), o selênio, a arginina, a glutamina e a carnitina. É sugerido que o tratamento seja guiado em medições sucessivas de lactato e PCT (Purcarea & Sovaila, 2020).

Na medicina humana, após o tratamento, muitos pacientes enfrentam problemas graves e crônicos na forma de distúrbios físicos, psicológicos e cognitivos (Huang et al., 2019). A síndrome de inflamação-imunossupressão e catabolismo persistentes manifesta-se na forma de inflamação contínua, falência controlável de órgãos, catabolismo proteico contínuo e má nutrição, levando a caquexia, má cicatrização de feridas e imunossupressão com maior suscetibilidade a infecções secundárias, por sua vez conduz a baixa qualidade de vida, declínio contínuo e eventualmente a morte (Mira et al., 2017).

2.3. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica

2.3.1. Definição

Em 1991, o ACCP e a SCCM realizaram o consenso Sepsis-1 (Esposito et al., 2017), onde apresentaram a síndrome da resposta inflamatória sistêmica - SIRS, para reconhecer a importância da ativação da inflamação sistêmica na sépsis como interveniente na falência orgânica (Spillane et al., 2023). No entanto, em 2016, no consenso Sepsis-3, a SIRS deixou de fazer parte da definição de sépsis (Singer et al., 2016).

A SIRS consiste num processo inflamatório generalizado, independentemente do tipo de insulto que o causa e da presença de infecção (Esposito et al., 2017). Esta síndrome pode simplesmente refletir uma resposta apropriada do hospedeiro que é frequentemente adaptativa (Singer et al., 2016). É identificada pela alteração de parâmetros como a temperatura, a frequência cardíaca, a frequência respiratória e a contagem de leucócitos (Gommeren et al., 2018).

2.3.2. Fisiologia

A SIRS é uma resposta de defesa generalizada do organismo a um estímulo nocivo infeccioso ou não infeccioso (Spillane et al., 2023). Esta pode ser desencadeada por uma situação traumática, inflamatória aguda, isquêmica, neoplásica, tóxicas (Chakraborty & Burns, 2023), cirúrgica (Chernigova et al., 2019), parasitária (Beletić et al., 2021), séptica, infecciosa (bacteriana, vírica, fúngica ou protozoária), pancreática, (Spillane et al., 2023), vascular, tromboembólica, reações a medicamentos e queimaduras (Gotts & Matthay, 2016). A SIRS é, portanto, desencadeada com o objetivo de localizar e eliminar a origem do estímulo nocivo, independentemente de este ter origem endógena ou exógena (Chakraborty & Burns, 2023).

Como foi referido anteriormente, o desenvolvimento da SIRS inicia-se como uma resposta a um estímulo nocivo, criando uma reação local com o objetivo de conter e limitar a sua propagação (Chakraborty & Burns, 2023). As células do sistema imune no local libertam citocinas que, por sua vez, estimulam

o sistema reticuloendotelial promovendo a reparação da lesão por meio de inflamação local. Há vasodilatação local induzida pelo NO e ruptura das junções endoteliais de forma a possibilitar a mobilização e a transferência de leucócitos para os tecidos. O extravasamento de células e fluídos ricos em proteínas para o espaço extravascular causa edema e aumento da temperatura. Os mediadores inflamatórios afetam os nervos somatossensoriais locais, causando dor e perda de função (Chakraborty & Burns, 2023).

A síndrome CARS desenvolve-se na tentativa de manter o equilíbrio imunológico, no entanto quando a CARS não consegue manter o equilíbrio e a SIRS progride (Chakraborty & Burns, 2023), ocorre mais disfunção endotelial, coagulopatias e ativação das vias de coagulação (König et al., 2019). Resultando em microtrombos e aumento progressivo da permeabilidade capilar contribuindo para a perda da integridade circulatória (Spillane et al., 2023). Assim, é comum que nos cães a SIRS se transforme num estado de choque, que pode ainda ser agravado por uma disfunção multiorgânica, diminuindo assim a probabilidade de sobrevivência (Beletić et al., 2021).

2.3.3. Diagnóstico e prognóstico

O diagnóstico clínico da SIRS baseia-se em alterações definidas nos parâmetros clínicos como a temperatura corporal, a frequência cardíaca e a frequência respiratória e hematológicos, nomeadamente a contagem de leucócitos e a presença de um desvio à esquerda (Gommeren et al., 2018). Os critérios veterinários SIRS foram originalmente extrapolados da medicina humana (Spillane et al., 2023) e estão representados na tabela 4. O diagnóstico de SIRS em cães tem como base a alteração de dois dos quatro critérios SIRS (Montealegre & Lyons, 2021).

A SIRS é uma emergência médica, comum em animais (König et al., 2019) e pode ser impulsionada pela presença de fatores do hospedeiro como: idade, sexo, estado imunológico e comorbidades (Beletić et al., 2021).

Tabela 4 Critérios SIRS em cães. Adaptado de (Spillane et al., 2023)

Critérios	Cães
Temperatura (°C)	<38.1 ou >39.2
Frequência cardíaca (por minuto)	>120
Frequência respiratória (por minuto)	>20
Leucócitos (x10 ⁹ /L);%	<6 OU >16; >3%

Atualmente, os critérios SIRS são considerados excessivamente sensíveis e pouco específicos o que pode significar que pacientes com diagnóstico clínico podem, na realidade, não sofrer de SIRS, enquanto que alguns pacientes com SIRS podem permanecer não detetado (Gommeren et al., 2018). Não existem também diretrizes atuais sobre quando os critérios SIRS devem ser utilizado, por exemplo, na apresentação inicial, após a estabilização ou no momento da hospitalização. Apesar destas limitações, os critérios SIRS são amplamente utilizados na medicina veterinária e são considerados essenciais no diagnóstico de sépsis (Spillane et al., 2023).

2.3.4. Biomarcadores

Os biomarcadores são importantes na identificação de SIRS, não só pelo excesso de sensibilidade ou pela falta de especificidade dos critérios (Gommeren et al., 2018), mas também pelo risco de aparecimento de infecções secundárias em pacientes que foram inicialmente admitidos com uma etiologia não infecciosa, assim apenas critérios clínicos podem não ser suficientes para detetar a mudança na etiopatogenia durante a hospitalização (Chakraborty & Burns, 2023).

➤ Angiopietina-2

A angiopietina-2 atua na regulação da ativação e disfunção endotelial vascular, ela promove apoptose, inflamação, adesão e disfunção vascular. É um promissor marcador de diagnóstico e prognóstico em cães com SIRS e sépsis (König et al., 2019).

➤ Proteína C Reativa (PCR)

A PRC é uma das principais proteínas de fase aguda em cães, pois, promove a ligação do complemento de forma a facilitar a fagocitose, induz a libertação de citocinas e modula a função dos neutrófilos. Apesar da concentração sérica de PCR estar aumentada em cães com SIRS esta normalmente diminui durante o tratamento e não têm valor prognóstico (Gommeren et al., 2018).

➤ Procalcitonina (PCT) e leptina

A PCT e a leptina podem ter alguma utilidade clínica na diferenciação da etiologia da SIRS, sendo indicativas de origem infecciosa (Chakraborty & Burns, 2023).

2.3.5.Tratamento

Os sintomas inespecíficos da SIRS e o desconhecimento da causa subjacente tornam a escolha da terapia difícil, na maioria dos casos, o manejo da doença é baseado nas características clínicas e nos parâmetros laboratoriais, no entanto, esta abordagem causa a uma redução na percentagem de recuperação. Assim o tratamento personalizado dos pacientes com base nos seus biomarcadores e tendo em consideração as variações em genes individuais, contextos ambientais e estilos de vida permite diagnósticos e tratamentos mais precisos e eficientes, para além disso reduzem os efeitos secundários de uma abordagem única que aplica as mesmas opções de tratamento a todos os grupos de pacientes indiscriminadamente (Groff et al., 2023).

2.4. Sequential Organ Failure Assessment

Em medicina humana, vários sistemas de pontuação foram desenvolvidos e são amplamente utilizados nas UCI para avaliar a gravidade da doença e o prognóstico. O *Sequential Organ Failure Assessment* - SOFA, em português Avaliação sequencial de falência de órgãos, é um modelo que avalia o prognóstico geral, descrevendo objetivamente e quantitativamente o grau de disfunção orgânica (Ripanti et al., 2012).

O esquema de pontuação SOFA, dependendo do nível de disfunção, atribui de 0 a 4 pontos a cada um dos 6 sistemas de órgãos: respiratório, cardiovascular, neurológico, hepático, renal e coagulação. A pontuação total do SOFA é obtida pela soma das pontuações dos 6 sistemas que resulta em um número que varia de 0 e 24 (Kashyap et al., 2021). A escala SOFA encontra-se representada na tabela 5.

Tabela 5 Escala SOFA utilizada em medicina humana. Adaptada de (Montealegre & Lyons, 2021)

Pontuação SOFA					
Variáveis	0	1	2	3	4
Rácio PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	≥ 400	< 400	< 300	< 200 com suporte respiratório	< 100 com suporte respiratório
Plaquetas (x10 ³ /µl)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Bilirrubina (mg/dl)	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 5,9	6,0 - 11,9	> 12,0
Cardiovascular (mmHg)	MAP ≥ 70	MAP < 70	Dopamina < 5 ou Dobutamina	Dopamina < 5,1 - 15 ou Epinefrina ≤ 0,1 ou Norepinefrina ≤ 0,1	Dopamina > 15 ou Epinefrina > 0,1 ou Norepinefrina > 0,1
Escala de Glasgow	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Creatinina (mg/dl)	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 3,4	3,5 - 4,9	> 5,0
Débito urinário (ml/dia)	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 3,4	< 500	< 200

A escala SOFA inicialmente foi desenvolvida para quantificar a gravidade da doença na sépsis - *Sepsis-related Organ Failure Assessment score* (Ripanti et al., 2012), no entanto quando se compreendeu que poderia ser aplicado em pacientes não sépticos passou a denominar-se *Sequential Organ Failure Assessment* (Kashyap et al., 2021) e é bastante utilizado para avaliar a disfunção orgânica em vários ambientes da UCI (Hsu et al., 2021).

Embora a escala SOFA não tenha sido desenvolvida para prever desfecho clínico ou risco de mortalidade, ficou evidente a relação entre a disfunção orgânica e a mortalidade, assim, uma pontuação SOFA total mais alta prediz uma taxa de mortalidade mais alta na UCI (Ripanti et al., 2012). Nos primeiros dias de hospitalização a escala SOFA é considerada um bom indicador de prognóstico em pacientes de UCI médica, cirúrgica, de traumatismo, cardíaca e neurológica (Kashyap et al., 2021). Basile-Filho et al., 2019 no seu estudo

demostrou que a escala SOFA tem um bom desempenho prognóstico em pacientes críticos cirúrgicos sépticos e não sépticos nas primeiras 24 horas de hospitalização. A escala SOFA pode ser calculada diariamente de forma a denotar alterações nos sistemas de órgãos envolvidos, fornecendo informações sobre a eficácia do tratamento e desfecho clínico (Kashyap et al., 2021).

Ripanti et al., 2012, no seu estudo realizado em cães aplicou a escala SOFA diariamente, verificando que esta obteve uma boa capacidade de diferenciação entre cães sobreviventes e não sobreviventes após a admissão na UCI. Durante os primeiros três dias de hospitalização, um aumento na pontuação da escala SOFA esteve associado a um desfecho clínico desfavorável, enquanto que uma diminuição na pontuação da escala esteve correlacionado com um desfecho clínico favorável. Além disso a escala SOFA refletiu a resposta do paciente às estratégias terapêuticas e permitiu monitorizar os progressos diários dos cães na UCI, tendo sido proposto o uso da escala SOFA para todos os cães criticamente doentes, independentemente da doença que coloca a sua vida em risco.

Ao longo dos anos, diversas variações foram propostas para a pontuação SOFA, o que levou ao surgimento de modelos alternativos de pontuação, substituindo um ou mais componentes do sistema de pontuação SOFA. As modificações na escala SOFA são: SOFA modificado (mSOFA), SOFA modificado (MSOFA), SOFA cardiovascular modificado (mCV-SOFA), SOFA extra-renal, SOFA da insuficiência hepática crónica (CLIF-SOFA), SOFA mexicano (Mex-SOFA), SOFA rápido (qSOFA), qSOFA e ácido láctico (LqSOFA), SOFA em neoplasias hematológicas (SOFA-HM), SOFA com pontuação da escala de Agitação-Sedação de Richmond (SOFA RASS) e SOFA Pediátrico (pSOFA) (Kashyap et al., 2021).

2.4.1.Quick Sequential Failure Asssment - qSOFA

A escala SOFA é rotineiramente utilizada na UCI, no entanto para a sua realização, é necessário o recurso a exames laboratoriais (Rodrigues Rosa et al., 2019). Estes nem sempre estão disponíveis fora das UCI, o que torna a sua realização pouco comum fora destas unidades (Finkelsztejn et al., 2017).

A SCCM/ESICM, em 2016 publicaram a escala qSOFA, com o objetivo de facilitar a identificação de pacientes potencialmente em risco de vida por sépsis (Kashyap et al., 2021), solicitar uma investigação mais profunda de sépsis (Barbara et al., 2018) e permitir avaliar a disfunção orgânica em pacientes atendidos em ambiente pré-hospitalar e na emergência (Rodrigues Rosa et al., 2019). Assim a escala SOFA tornou-se mais útil na diferenciação entre pacientes com sépsis na UCI, enquanto que o qSOFA tornou-se um indicador de mortalidade em pacientes com sépsis atendidos nas urgências (Khwannimit et al., 2018).

A escala qSOFA atribui de 0 a 3 pontos a distúrbios na pressão arterial sistólica, no estado mental e na frequência respiratória (Churpek et al., 2017). A escala qSOFA encontra-se representada na tabela 6. Uma pontuação qSOFA ≥ 2 pontos indica disfunção orgânica (Kashyap et al., 2021).

Tabela 6 Critérios qSOFA. Adaptado de (Kashyap et al., 2021)

Crítérios qSOFA	Parâmetros	Pontos
Frequência respiratória	≥ 22 rpm	1
Estado mental	Alterado	1
Pressão arterial sistólica	≤ 100 mmHg	1

Em medicina humana, as escalas de avaliação de gravidade de doença são utilizadas tanto para investigação científica como para ajudar na previsão de desfecho clínico de pacientes (Stastny et al., 2022). Alguns estudos comparam a escala qSOFA com os critérios SIRS outrora utilizados, embora os critérios SIRS sejam comuns em pacientes com sépsis, estes critérios ofereciam baixa capacidade preditiva de mortalidade e falência multiorgânica, já a escala qSOFA tem maior precisão prognóstica para mortalidade hospitalar (Freund et al., 2017), disfunção orgânica (Khwannimit et al., 2018) e permanência na UCI (Finkelsztejn et al., 2017). Por outro lado, alguns estudos demonstram que critérios SOFA, SIRS e qSOFA nas primeiras 24 horas após a admissão do paciente não apresentam diferenças significativas na previsão de mortalidade intra-hospitalar (Y. Zhang et al., 2020). E que a escala qSOFA tem alta especificidade, mas baixa sensibilidade para predizer mortalidade hospitalar, disfunção orgânica aguda e permanência na UCI (Song et al., 2018), a longo prazo o qSOFA também não

mostrou utilidade a prever mortalidade hospitalar em pacientes infectados durante 28 dias no departamento de emergência, não tendo sequer superado o julgamento do médico (Cleek et al., 2020).

Os sistemas de pontuação são subutilizados em medicina veterinária, com poucos sistemas de pontuação desenvolvidos e validado para pacientes veterinários, o *Animal Trauma Triage (ATT)* e a *Modified Glasgow Coma Scale (MGCS)* avaliam a gravidade de situações traumáticas e permitem obter uma quantificação objetiva da gravidade da lesão. A utilidade do qSOFA na sépsis veterinária não foi especificamente avaliada (Stastny et al., 2022) e os poucos estudos em veterinária são contraditórios relativamente aos seus resultados. Osgood et al., 2022 no seu estudo descreveu que uma pontuação na escala qSOFA de ≥ 2 pontos não consegue diferenciar entre cães sobreviventes e não sobreviventes numa população de animais com sépsis, choque séptico e gravemente doentes. Stastny et al., 2022 seu estudo, por outro lado, descreveu que a escala qSOFA pode ser útil na identificação de pacientes em risco de morte ou eutanásia, onde pacientes com uma pontuação na escala qSOFA ≥ 2 pontos têm 7,1 vezes mais hipóteses de morrer ou ser eutanasiados em comparação com cães com um qSOFA < 2 pontos, salientando que o uso do qSOFA na triagem inicial pode ser apelativo devido à sua fácil e rápida aplicação. Donati et al., 2022 no seu estudo avaliou 52 cadelas com piometra e concluiu que um qSOFA inicial ≥ 2 pontos esteve associado a um aumento da mortalidade intra-hospitalar e em pacientes que sobreviviam a um aumento do tempo de hospitalização.

A escala qSOFA não está isenta de limitações, pois apresenta uma sensibilidade variável na deteção precoce de pacientes críticos relacionados à sépsis e existem preocupações sobre a sua utilidade na triagem e monitorização (Kashyap et al., 2021).

2.4.2.Quick Sequential Failure Asssment with lactate - LqSOFA

Devido a baixa sensibilidade do qSOFA têm surgido tentativas de melhorar a sua precisão (Gill et al., 2022), mantendo a facilidade de utilização. A combinação das três variáveis do qSOFA, juntamente com a concentração

plasmática de lactato melhora significativamente a capacidade de identificação de pacientes em risco (Kashyap et al., 2021).

Em pacientes com sépsis o aumento do lactato está relacionado a piores desfechos clínicos (Shetty et al., 2017), o mesmo já foi demonstrado nos animais em estado crítico (Ortolani & Bellis, 2021). Existem cada vez mais evidências de que a depuração de lactato é um marcador de prognóstico autônomo (Daga et al., 2021). A combinação de biomarcadores como lactato com a escala qSOFA pode antecipar o reconhecimento da sépsis e consequentemente melhorar a mortalidade e morbidade (Gill et al., 2022). Esta combinação denomina-se *quick Sequential Organ Failure Assessment with lactate* - LqSOFA (Martín-Rodríguez et al., 2020). A combinação da escala qSOFA com o nível de lactato, tem sido realizada mantendo as variáveis do qSOFA e adicionando um ponto de acordo com os níveis de lactato utilizados em cada estudo (Ortolani & Bellis, 2021). A escala LqSOFA encontra-se representada na tabela 7.

Tabela 7 Critérios LqSOFA. Adaptado de (Kashyap et al., 2021; Gill et al., 2022)

Crítérios LqSOFA	Parâmetros	Pontos
Frequência respiratória	≥22 rpm	1
Estado mental	Alterado	1
Pressão arterial sistólica	≤100 mmHg	1
Concentração de lactato	Variável	1

Estudos realizados em paciente com sépsis demonstram que o LqSOFA tem excelente sensibilidade em pacientes com suspeita de infecção (Martín-Rodríguez et al., 2020), tem maior sensibilidade do que o qSOFA (Hu et al., 2022) e melhora o valor prognóstico do qSOFA (Z. Liu et al., 2019) (S. Liu et al., 2020). O LqSOFA funciona tão bem quanto o SOFA em paciente com sépsis (Sinto et al., 2020). Num estudo a adição um ponto a valores ≥2mmol/L de lactato aumentou a especificidade da escala qSOFA, noutro estudo melhorou a sensibilidade, mas diminuiu ligeiramente a especificidade (Jung et al., 2018).

Ho & Lan, 2017 no seu estudo realizado em pacientes sem sépsis relatam que o LqSOFA aumenta a capacidade de prever mortalidade de pacientes críticos, comparável à escala SOFA de admissão, demonstrando ser uma

ferramenta simples e razoavelmente sensível, para identificar pacientes hospitalizados infetados e não infetados que estão em risco de deterioração e mortalidade subsequente. Ortolani & Bellis, 2021 no seu estudo, realizado em 267 cães referem que a utilização de concentrações de lactato $>3\text{mmol/L}$ demonstraram aumentar a capacidade preditiva de sobrevivência do qSOFA.

Diferentes estudos referem diferentes limiares de lactato com valores como: $\geq 2\text{mmol/L}$; $\geq 4\text{mmol/L}$; $\geq 3,225\text{mmol/L}$ ou grupos com $< 2\text{mmol/L}$, entre 2 e 4mmol/L e $> 4\text{mmol/L}$. A definição do que é um LqSOFA positivo varia entre estudos, assim como o momento em que o lactato é aferido e a recolha dos dados clínicos (Gill et al., 2022).

3. Material e Métodos

Este estudo obteve parecer favorável pelo Órgão Responsável pelo Bem-Estar dos Animais do Instituto Politécnico de Portalegre, disponível no anexo 1.

3.1. Material

Seleção dos pacientes

O estudo foi desenvolvido no Hospital Veterinário Muralha de Évora (HVME), no período de 1 de Fevereiro de 2023 a 31 de Julho de 2023 em cães hospitalizados na UCI.

Para participar no estudo não foi tida em conta a raça de cada animal, a idade ou sexo, apenas a espécie canídeos foram incluídos. Os animais tinham que estar hospitalizados na UCI do HVME e que ser submetidos no momento da chegada a aplicação das escalas qSOFA e LqSOFA, os tutores tiveram que assinar o consentimento informado. Foram incluídos animais que não fossem reencaminhados a curto prazo para outro centro de atendimento veterinário, pacientes que permanecessem internados por pelo menos 72h, pacientes cujo tutor ou equipa médica não tenha abordado o termo eutanásia na consulta, pacientes que após a admissão no estudo tenham realizado cirurgia ou outros procedimentos. A figura 8 resume o processo de seleção dos pacientes.

Neste estudo clínico foram excluídos gatos, novos animais de companhia e cães internados fora da UCI.

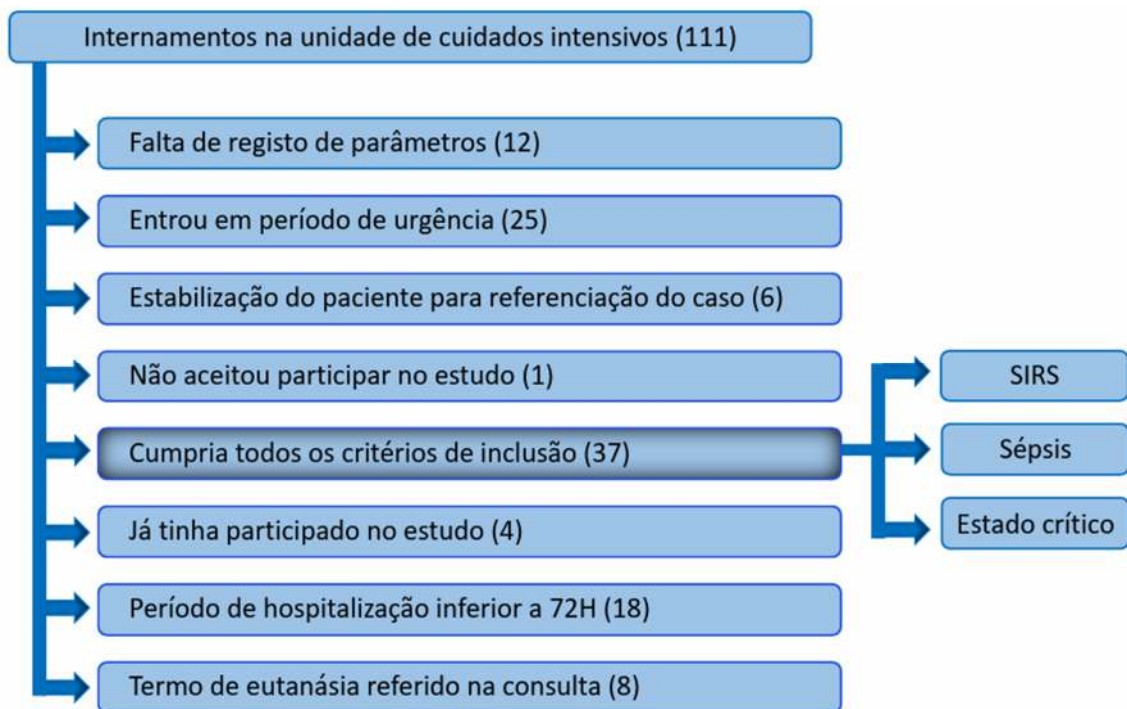


Figura 8 Resumo da distribuição dos pacientes internados durante o período de estudo no HVME.

O estudo foi composto por 37 cães que se apresentaram no HVME com sintomatologia grave, em estado crítico, com critérios de SIRS ou sépsis.

Os cães foram considerados críticos após uma avaliação realizada com base no sistema ABCDE (Airway, Breathing, Circulation, Disability, Examination/Exposure), em que A (Vias aéreas) – avaliação da permeabilidade das vias aéreas; B (Respiração) – observação do esforço e padrão respiratório; C (Circulação) – exame do aparelho cardiovascular; D (Função neurológica) – determinação de alterações no sistema nervoso central e periférico; E (Avaliação completa) – Exame geral de todas as áreas corporais (Smith & Bowden, 2017). Disponível no anexo 2.

Os cães foram considerados portadores de SIRS se apresentassem dois ou mais dos seguintes critérios: frequência cardíaca superior a 120bpm; frequência respiratória superior a 20 rpm; temperatura inferior a 38,1°C ou superior a 39,2 °C; contagem de leucócitos inferior a $6,0 \times 10^9/L$ ou superior a $16,0 \times 10^9/L$. Um diagnóstico de sépsis foi realizado se um paciente tivesse SIRS e uma infeção documentada ou suspeita conforme diagnosticado por citologia, cultura ou suspeita com base na avaliação clínica.

Os tutores que aceitassem participar no estudo tiveram que assinar um consentimento informado, disponível no anexo 3, onde foram devidamente informados dos objetivos do estudo e da confidencialidade dos dados recolhidos. Os resultados serão apresentados de forma a que cães individuais e tutores não possam ser identificados.

Os dados recolhidos foram registados numa folha própria para o efeito, disponível no anexo 4, onde se registou também outros dados como: nome do paciente, número do paciente, nome do tutor, idade do animal, sexo, raça, desfecho do caso clínico (óbito, eutanásia, alta), data e hora do desfecho clínico, temperatura, frequência cardíaca, contagem de leucócitos e história clínica/diagnóstico e local da infeção caso esta existisse.

Foram criadas pastas “Eu participo no estudo!”, representada na figura 9, com uma cor chamativa (cor de laranja) para serem colocadas nas jaulas dos animais. Nessa pasta era guardada a folha de registo de dados e o consentimento informado. Era também possível escrever na capa a data e a hora das próximas medições de forma a alertar a equipa e evitar esquecimentos.



Figura 9 Pasta de registo das medições a serem realizadas

3.2. Métodos

Recolha de dados

Na admissão dos pacientes incluídos no estudo aplicou-se as escalas qSOFA e LqSOFA.

Para a aplicação da escala qSOFA foi necessário aferir a pressão arterial sistólica, medir a frequência respiratória e registar o estado mental. Para a aplicação da escala LqSOFA foi necessário adicionalmente aferir os níveis de lactato.

A pressão arterial sistólica (PAS) foi medida com recurso a um esfignomanômetro, o petMAP™ graphic II, este possui uma escala de: PAS 40 - 265 mmHg, PAM 30 - 200 mmHg, PAD 25 - 195 mmHg e FC 40 – 240bpm. Foi colocada uma braçadeira CritterCuff™ 2.0cm, 2.5cm, 3.0cm, 3.5cm, 4.0cm, 4.5cm, 5.5cm, 6.5cm de acordo com o perímetro do membro torácico, pélvico ou cauda do animal, a braçadeira correta para o animal era selecionada pela marca *OPTIMUM ZONE*, presente na mesma. O esfignomanômetro e a braçadeira estão representadas na figura 10 e 11, respetivamente. Foram realizadas seis medições e foi registada a médias desses medições. Uma PAS ≤ 100 mmHg constituía uma pontuação de 1 e >100 mmHg pontuava 0.



Figura 10 petMAP™ graphic II

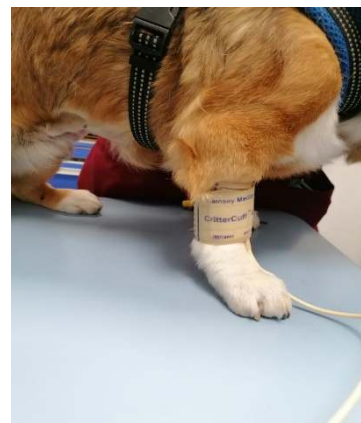


Figura 11 CritterCuff™ 4.5cm

A frequência respiratória foi medida com a ajuda de um cronômetro, realizou-se a contagem dos ciclos respiratórios completos (inspiração e expiração) em 15 segundos (seg) e multiplica-se por quatro, desta forma obtém-se o número de respirações por minuto (rpm). Uma frequência respiratória ≥ 22 rpm constituía uma pontuação de 1, e <22 rpm pontuava 0.

O registo do estado mental foi realizado com recurso a escala AVPU (Alert, Verbal, Pain, Unresponsive), em que A (Alerta) – o paciente está alerta e responsivo a estímulos externos; V (Verbal) – o paciente está prostrado mas responde a estímulos verbais; P (Dor) – o paciente está em estupor e apenas responde a estímulos dolorosos; U (Sem resposta) – o paciente está em coma, não responsivo a estímulos (Farrell, 2022), disponível no anexo 5. Um estado mental V, P ou U constituía uma pontuação de 1, e A pontuava 0.

A medição do lactato, foi realizada através do aparelho Accutrend® Plus, representado na figura 12, este possui uma escala de 0,8 – 21,7 mmol/L. Para a medição foi colhida uma amostra de sangue total fresco, coletada da veia jugular, safena ou retirada do cateter quando este era colocado sem que nenhuma medicação tivesse sido nele administrada. A medição foi realizada de imediato após a colheita do sangue, o resultado saia em 60seg de acordo com as indicações do fabricante.



Figura 12 Accutrend® Plus

Uma concentração de ≥ 3 mmol/L constituía uma pontuação de 1, e < 3 mmol/L pontuava 0. Um ponto complementar era adicionado a pontuação qSOFA de forma a originar a escala LqSOFA. O valor de 3mmol/L foi inspirado nos resultados obtidos por Ortolani & Bellis, 2021.

Um mínimo de 0 pontos e um máximo de 3 pontos poderiam ser atribuídos na escala qSOFA e um mínimo de 0 pontos e um máximo de 4 pontos poderiam ser atribuídos a escala LqSOFA. A aplicação de ambas as escalas, foi repetida 24h após a admissão do paciente (T24) e 48h após a admissão do paciente (T48).

Foram também recolhidos outros dados como a temperatura, a frequência cardíaca e a contagem de leucócitos para investigar a presença de SIRS.

A temperatura retal foi aferida com recurso a um termómetro digital SANITAS®, foi colocado gel de ecografia na ponta do termómetro antes da realização da medição, de acordo com as indicações do fabricante o resultado saia em 10 segundos.

A frequência cardíaca foi medida com a ajuda de um cronómetro e um estetoscópio, este foi colocado na região do tórax do animal, no ponto onde o ritmo cardíaco é mais audível, geralmente na região abaixo do cotovelo, do lado esquerdo. Realizou-se a contagem dos batimentos cardíacos em 15seg e multiplica-se por quatro, desta forma obtém-se o número de batimentos por minuto (bpm).

A contagem de leucócitos, foi realizada através do aparelho Mindray animal care BC-30Vet. Para a medição foi colhida uma amostra de sangue total fresco, coletada da veia jugular, 0,25ml, 0,5ml ou 1ml foram colhidos de acordo com o tubo de EDTA utilizado.

Análise estatística

Os dados recolhidos foram analisados com recurso ao Microsoft Excel e ao IBM SPSS Statistics version 27. Numa primeira análise foi realizada a estatística descritiva. Posteriormente foram realizadas comparações de parâmetros, recorrendo aos seguintes testes: teste qui-quadrado com correlação de Bonferroni, teste qui-quadrado com correlação de Pearson, correlação de Person e curva Receiver Operating Characteristic curve (ROC). As amostras analisadas seguiam a normalidade que foi provada através da realização do teste de Kolmogorov-Smirnov.

Para efeitos estatísticos óbito considera morte natural e eutanásia. Estado mental alterado considera as classificações V, P e U.

Os resultados sobre a curva ROC, serão apresentados da seguinte forma: (AUC) área sobre a curva, (EP) erro padrão, (p) valor-p, (IC) intervalo de confiança.

Para o cálculo da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo, foi aplicada a matriz da confusão e as seguintes fórmulas.

Formulário:

$$\text{Sensibilidade} = \frac{n \text{ Verdadeiros positivos}}{n \text{ Verdadeiros positivos} + n \text{ Falsos negativos}}$$

$$\text{Especificidade} = \frac{n \text{ Verdadeiros negativos}}{n \text{ Verdadeiros negativos} + n \text{ Falsos positivos}}$$

$$\text{Valor Preditivo Positivo} = \frac{n \text{ Verdadeiros positivos}}{n \text{ Verdadeiros positivos} + n \text{ Falsos positivos}}$$

$$\text{Valor Preditivo Negativo} = \frac{n \text{ Verdadeiros negativos}}{n \text{ Verdadeiros negativos} + n \text{ Falsos negativos}}$$

4. Resultados

4.1 Caracterização da amostra

4.1.1. Amostra

Este estudo contou com a participação de 37 cães que se encontravam internados na UCI do HVME durante o período do estudo e preencheram os critérios de inclusão. As idades compreendiam entre os 2 meses e os 17 anos, com uma média de $7,07 \pm 4,9$ anos. A figura 13 mostra a distribuição das idades de acordo com a classificação: menos de um ano, entre 1 a 6 anos e mais de 7 anos. Entre os casos 15 eram machos.

DISTRIBUIÇÃO DAS IDADES DOS PACIENTES

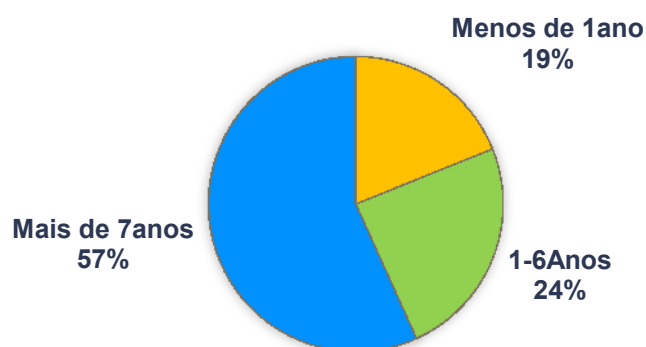


Figura 13 Distribuição das idades dos pacientes estudados

Participaram no estudo animais de raças distintas, sem raça definida (9), Rafeiro do Alentejo (8), Yorkshire (5), Pastor Alemão (2), Caniche (2), Perdigueiro, Podengo, Dachshund, Chihuahua, Deutsch Drahthaar, Labrador Retriever, Border Collie, Beagle, Pointer, Bullmastif e Golden Retriever.

4.1.2. Motivos de internamento

Os motivos de internamento em animais com sépsis (4/37) foram: abscesso subcutâneo (2), piometra (2), piotorax e peritonite. Em animais apenas com critérios SIRS (28/37) foram: efusão pleural (4), tamponamento cardíaco (2), atropelamento (2), ascite (2), *Rickettsia conorii* positivo (2), gastroenterite (2),

síndrome vestibular (2), proptose (2), ataque por outros cães (2), pancreatite (2), ingestão de rodenticidas, distocia, distocia com rutura de útero, fibrosarcoma, trombocitopenia imunomediada, peritonite não séptica, fratura de bacia, fratura de costelas, uroabdomen por ruptura de uretra, persistência do ducto arterioso (PDA), traumatismo (queda do segundo andar), fratura de fêmur, hemoabdomen, doença renal crónica, traumatismo craniano, dor articular, hipoalbuminemia, sem diagnóstico, dispneia, hipertermia, hiperglicemia persistente, neoplasia intrabdominal (testículo ectópico), linfoma mediastínico, gastroenterite hemorrágica, hiperaldosterinismo, hipotireoidismo, disfunção cognitiva canina, osteoartrite, colangite, colangiohepatite, hérnia abdominal traumática com evisceração, lacerações, parvovirose e traqueobronquite. E em animais em estado crítico, sem critérios anteriores (5/37): atropelamento, fratura de costelas, dispneia, queimaduras, parvovirose, leptospirose, hemoabdomen, miosite, megaesófago e pneumonia não séptica, alguns animais poderiam apresentar mais do que uma das condições descritas.

4.1.3. Fases do estudo

O estudo foi realizado em três fases, tendo na primeira fase- admissão do paciente (T0) participado 37 animais.

Na segunda fase do estudo, 24h após a admissão do paciente (T24), participado menos 6 animais, ou seja, 31 animais, uma vez que 2 foram eutanasiados, um por fibrosarcoma na mucosa oral de crescimento agudo e outro por PDA. 2 vieram a óbito, um sem diagnóstico que apresentava sintomatologia de dispneia, diarreia, hipertermia, hiperglicemia persistente e Ricketsia positivo e outro com síndrome vestibular. 2 tiveram alta, um teve alta para os colegas que acompanhavam o caso na zona de residência dos tutores com síndrome vestibular e outro teve alta condicionada, apresentava miosite, megaesofago e pneumonia.

Na terceira fase do estudo, 48h após a admissão do paciente (T48), participaram menos 3 animais relativamente á fase anterior, ou seja, participaram 28 animais, uma vez que 2 foram eutanasiados, um era doente renal crónico descompensado por pancreatite e outro apresentava uma massa intrabdominal (testiculo ectopico), efusão pleural e linfoma mediastínico. O outro

veio a óbito pois tinha sido atacado por outro cão e apresentava proptose e várias lacerações.

4.2. Análise das escalas qSOFA e LqSOFA

4.2.1. Variáveis estudadas

Os parâmetros que constituem as escalas qSOFA e LqSOFA foram analisados de forma individual e relacionados com o desfecho clínico, os resultados obtidos estão representados na tabela 8.

Tabela 8 Análise dos parâmetros individuais avaliados nas escalas qSOFA e LqSOFA e relação dos mesmos com o desfecho clínico.

Estado mental 	Na avaliação do estado mental 70,3%, 41,9% e 25% dos animais apresentaram alteração do estado mental e 29,7%, 58,1% e 75% estado mental normal em T0, T24 e T48 respectivamente. Não houve diferenças significativas $p=0,983$, $p=0,172$ e $p=0,724$ entre o estado mental e o risco de sobrevida em T0, T24 e T48 respectivamente.
Pressão Arterial Sistólica 	Na avaliação da pressão arterial sistólica 5,4%, 3,2% e 3,6% dos animais apresentaram hipotensão, 37,8%, 45,2% e 71,4% hipertensão e 56,8%, 51,6% e 25% normotensão em T0, T24 e T48 respectivamente. Não houve diferenças significativas $p=0,569$, $p=0,428$ e $p=0,308$ entre a pressão sistólica e o risco de sobrevida em T0, T24 e T48 respectivamente.
Frequência Respiratória 	Na avaliação da frequência respiratória nenhum animal apresentou bradipneia, 51,4%, 54,8% e 32,1% dos animais apresentaram taquipneia e 48,6%, 45,2% e 67,9% eupneia em T0, T24 e T48 respectivamente. Não houve diferenças significativas $p=0,449$, $p=0,179$ e $p=0,340$ entre a frequência respiratória e o risco de sobrevida em T0, T24 e T48 respectivamente.

Lactato



Na aferição do lactato 67,6%, 35,5% e 25% dos animais apresentaram hiperlactatemia e 32.4%, 64.5% e 75% permaneceram eulactatêmicos em T0, T24 e T48.

Não houve diferenças significativas $p=0,509$, $p=0,505$ e $p=0,225$ entre a concentração sérica de lactato e o risco de sobrevida em T0, T24 e T48 respectivamente.

4.2.2. Correlação entre as pontuações obtidas e as diferentes fases do estudo

Dentro da escala qSOFA os dados mostram que os resultados obtidos em T0 não estão associados aos resultados obtidos em T24 ($p=0,255$) e os resultados obtidos em T48 não estão associados aos resultados obtidos em T0 ($p=0,189$), assim sendo, as variáveis não apresentam relação. Foi encontrada uma correlação significativa entre T24 e T48 ($p=0,018$). Os mesmos achados foram encontrados nas correlações entre os tempos da escala LqSOFA $p=0,117$, $p=0,609$ e $p=0,011$ respectivamente. A figura 14 demonstra as pontuações obtidas pelos participantes nas escalas qSOFA e LqSOFA ao longo das fases do estudo.

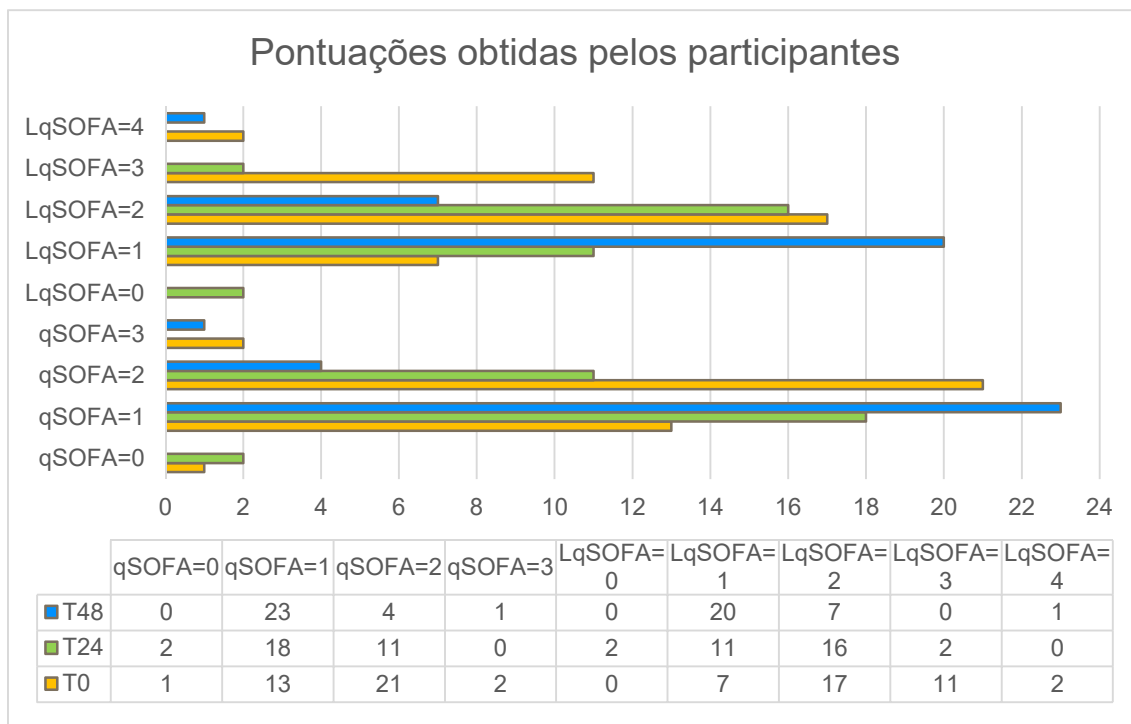


Figura 14 Pontuações obtidas pelos participantes nas escalas qSOFA e LqSOFA, integrado as diferentes fases do estudo.

4.2.3. Correlação entre a variação da pontuação obtida entre T0, T24 e T48 e o desfecho clínico

Ao longo das 3 fases estudadas, aparentemente os animais que diminuíram a sua pontuação qSOFA e LqSOFA tiveram desfechos clínicos mais favoráveis do que aqueles que a aumentaram, no entanto, as oscilações nas pontuações não foram estatisticamente relevantes em todas as fases quando comparadas com o desfecho clínico dos pacientes. As alterações nas pontuações entre (T0 e T24), (T24 e T48) e (T0 e T48) estão representadas na tabela 9 para a escala qSOFA e LqSOFA.

Na escala qSOFA as alterações nas pontuações entre T0 e T24 ($p=0,166$), T24 e T48 ($p=0,233$) e T0 e T48 ($p=0,233$) não foram estatisticamente relevantes.

Na escala LqSOFA as alterações nas pontuações obtida entre T0 e T24 foram estatisticamente relevantes ($p=0,02$), neste período 25% dos animais que diminuíram a sua pontuação sobreviveram e 17% dos animais que aumentaram a sua pontuação vieram a óbito. Nas restantes comparações não houve

alterações estatisticamente relevantes entre T24 e T48 ($p=0,674$) e T0 e T48 ($p=0,075$).

Tabela 9 Variações das pontuações obtidas ao longo das fases do estudo

	T24 em relação a T0		T48 em relação a T24		T0 em relação a T48	
	qSOFA	LqSOFA	qSOFA	LqSOFA	qSOFA	LqSOFA
Sobreviveram	↓ 40%	↓ 25%	↓ 20%	↓ 32%	↓ 44%	↓ 52%
	= 52%	= 48%	= 64%	= 48%	= 52%	= 48%
	↑ 8%	↑ 0%	↑ 16%	↑ 20%	↑ 4%	↑ 0%
Não Sobreviveram	↓ 0%	↓ 0%	↓ 33.3%	↓ 32%	↓ 0%	↓ 0%
	= 83.3%	= 83%	= 66.7%	= 48%	= 100%	= 66.7%
	↑ 16.7%	↑ 17%	↑ 0%	↑ 20%	↑ 0%	↑ 33.3%

Legenda: ↓ Diminuição da pontuação; ↑ aumento da pontuação; = a pontuação manteve-se

4.2.4. Desempenho dos sistemas de pontuação na identificação de pacientes de risco

A sensibilidade da escala qSOFA aumentou em 20% e 33,7% com a adição do lactato, em T0 e T48 respectivamente e manteve-se praticamente igual em T24 (66,6% e 66,7%). A especificidade diminuiu 18,7% e 8% com a adição do lactato em T0 e T48, respectivamente e manteve-se em T24 (72%). Observou-se que a adição do lactato aumenta a sensibilidade da escala qSOFA mas diminuí a especificidade.

A sensibilidade de ambas as escalas diminuiu entre as fases do estudo, de T0 para T24 e T24 para T48, na escala qSOFA 3,4% e 33,6% e na escala LqSOFA 23,3% e manteve 66,7%, respectivamente. No entanto a especificidade aumentou entre as fases do estudo T0 para T24 e T24 para T48, na escala qSOFA 31,3% e 12% e na escala LqSOFA 50% e 4%, respectivamente. Os valores de sensibilidade e especificidade obtidos nos diferentes tempos estão representados na tabela 10.

Tabela 10 Desempenho das escalas na identificação de pacientes críticos

	Sensibilidade	Especificidade	Valor Preditivo Positivo	Valor Preditivo Negativo
qSOFA T0	70%	40,7%	34%	78,6%
qSOFA T24	66,6%	72%	36,4%	90%
qSOFA T48	33%	84%	20%	91%
LqSOFA T0	90%	22%	30%	85,7%
LqSOFA T24	66,7%	72%	36,4%	90%
LqSOFA T48	66,7%	76%	25%	95%

4.2.5. Comparação dos sistemas de pontuação com a mortalidade hospitalar

Foi realizada uma curva ROC com a mortalidade hospitalar como padrão de comparação, os resultados por ordem decrescente foram LqSOFA24 (AUC=0,740, EP=0,059; $p=0,000$; 95%IC=0,625-0,855); qSOFA24 (AUC=0,707, EP=0,161; $p=0,199$; 95%IC=0,392-1,022); LqSOFA48 (AUC=0,700, EP=0,168; $p=0,233$; 95%IC=0,371-1,029); qSOFA48 (AUC=0,580, EP=0,165; $p=0,628$; 95%IC=0,256-0,904); qSOFA0 (AUC=0,367, EP=0,158; $p=0,398$; 95%IC=0,058-0,676); LqSOFA0 (AUC=0,327, EP=0,128; $p=0,176$; 95%IC=0,076-0,578). A curva ROC encontra-se representada na figura 15.

Os resultados mostram que existe uma diferença estatisticamente significativa na escala LqSOFA, 24h após a admissão dos pacientes e o ponto de corte que maximiza a sensibilidade e a especificidade foi 1,5 pontos com 100% e 52% respetivamente.

Na indisponibilidade de aferir o lactato sérico a escala qSOFA atingiu a melhor AUC em T24 com um ponto de corte que maximiza a sensibilidade e a especificidade de 1,5 pontos com 66,7% e 72% respetivamente.

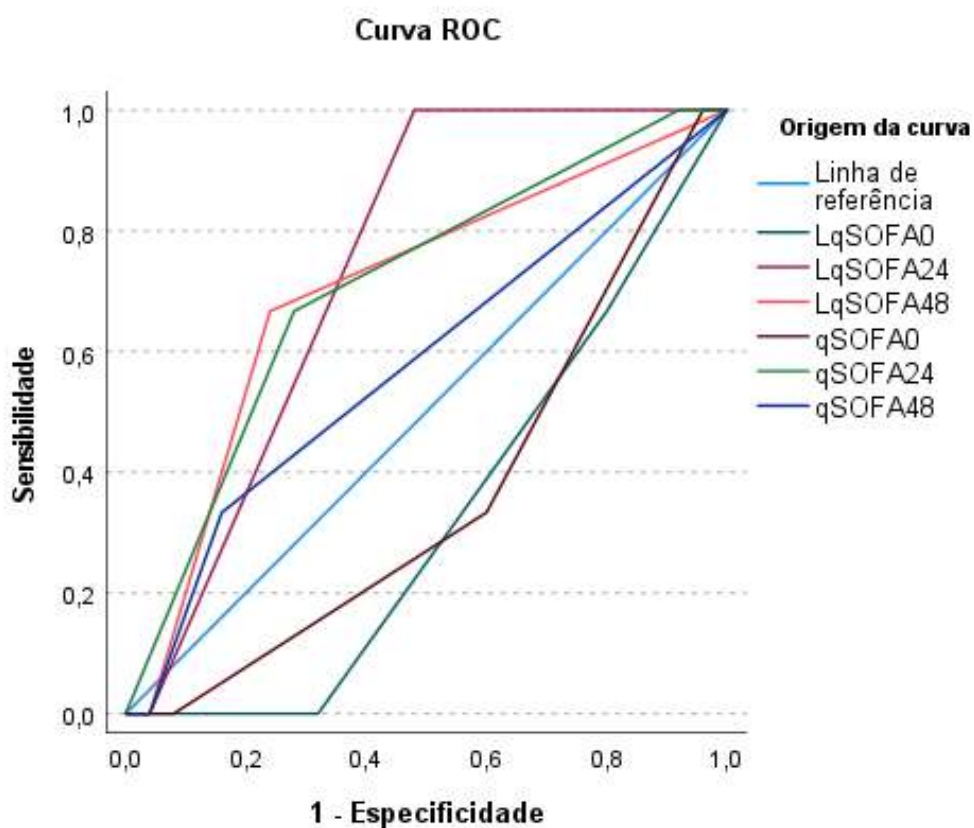


Figura 15 Curva ROC para critérios de prognóstico de mortalidade, recebendo características operacionais LqSOFA0, LqSOFA24, LqSOFA48, qSOFA0, qSOFA24 e qSOFA48.

Com o mesmo padrão de comparação foi realizada uma curva ROC utilizando as médias das pontuações dos pacientes nos tempos avaliados, a curva do LqSOFA obteve ($AUC=0,822$, $EP=0,078$; $p=0,003$; $95\%IC=0,669-0,976$) e a do qSOFA ($AUC=0,735$, $EP=0,100$; $p=0,030$; $95\%IC=0,539-0,932$). A curva ROC encontra-se representada na figura 16.

A escala LqSOFA continua a ter um melhor desempenho relativamente a escala qSOFA no entanto ambas as escalas aumentaram bastante o seu desempenho quando comparadas com a avaliação única sendo ambas estatisticamente relevantes.

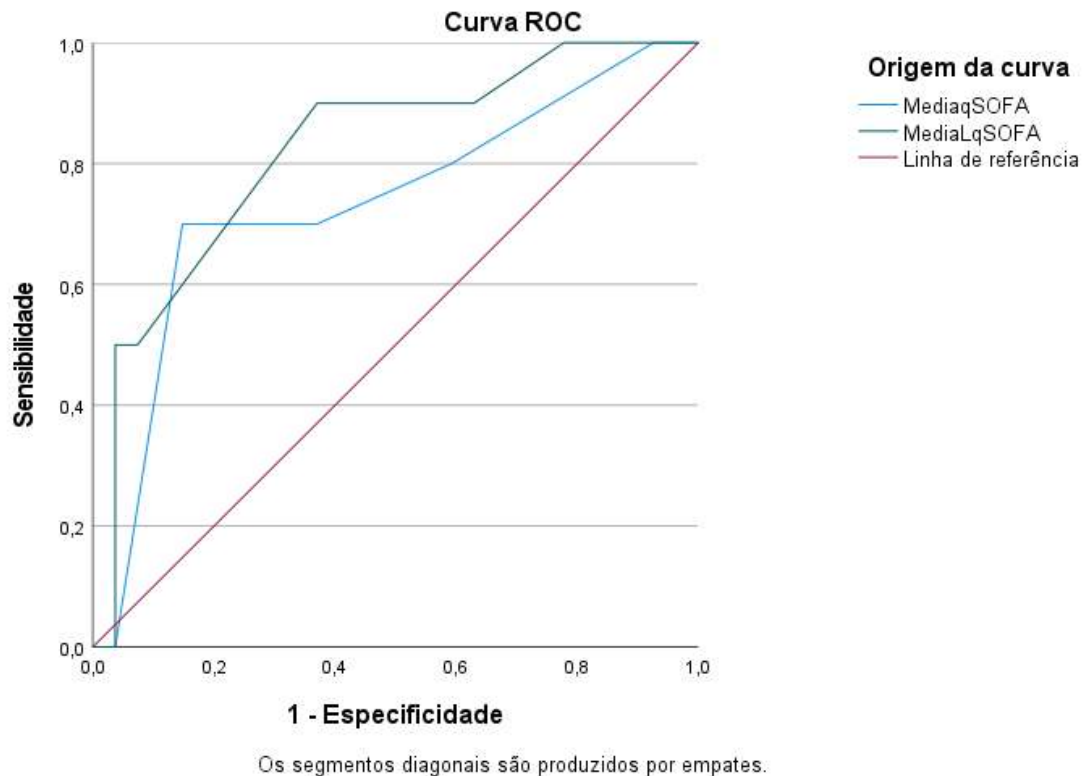


Figura 16 Curva ROC para critérios de prognóstico de mortalidade, recebendo características operacionais média das pontuações da escala qSOFA e média das pontuações da escala LqSOFA.

4.2.6. Relação dos sistemas de pontuação com o tempo de internamento

Em média os animais que participaram no estudo ficaram hospitalizados por um período de $5,11 \pm 3,51$ dias.

Não existiu uma relação entre o tempo de internamento com o desfecho clínico ($p=0,084$).

Não existiu uma relação entre as escalas qSOFA em T0 e T24, $p=0,634$, $p=0,187$ e o tempo de internamento. Em T48 os dados revelam uma forte associação ($p=0,013$) entre um valor na escala qSOFA mais elevado com um maior período de internamento. Na relação entre a escala LqSOFA e o tempo de internamento verificou-se os mesmos achados, $p=0,326$, $p=0,056$ e $p=0,028$, respetivamente, apenas T48 revela ser estatisticamente significante.

4.3. Sépsis

4.3.1. Amostra

Dos 37 animais em estudo apenas foram diagnosticados com sépsis 4 animais que cumpriam os requisitos veterinários de diagnóstico SIRS + Infecção ou forte suspeita. A média das idades foi de $4,25 \pm 1,5$ anos. Apenas um animal era macho.

4.3.2. Etiologia da sépsis

Dois animais apresentaram piometra e fizeram resolução cirúrgica, mas não foi realizada cultura bacteriana.

Um animal tinha um abscesso subcutâneo e piotorax, apresentou cultura de anaeróbios negativa e cultura de aeróbios com crescimento de *Enterococcus* sp.. O antibiograma apresentava sensibilidade a Cefovecina, Enrofloxacin, Marbofloxacin, Doxiciclina, Nitrofurantoína, Cloranfenicol e Florfenicol, resistência à Penicilina G, à Amoxicilina+Ácido Clavulânico e à Eritromicina, como intermedio Minociclina.

O outro animal com abscesso subcutâneo e peritonite apresentou cultura de anaeróbios negativa e cultura aeróbios com crescimento de *Enterococcus* sp, o antibiograma apresentava sensibilidade a Penicilina G, Amoxicilina+Ácido Clavulânico, Cefovecina, Enrofloxacin, Marbofloxacin, Eritromicina, Nitrofurantoína, Cloranfenicol, Florfenicol, Amoxicilina e Ampicilina, e não apresentava resistências.

Todos os animais com sépsis sobreviveram e por isso todos concluíram as três fases do estudo.

4.3.3. Variáveis estudadas

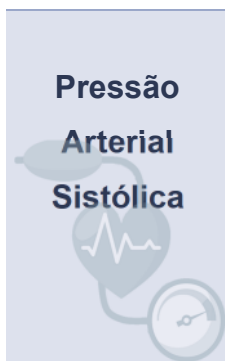
Os parâmetros que constituem as escalas qSOFA, LqSOFA e SIRS foram analisados de forma individual, os resultados alcançados estão representados na tabela 11.

Tabela 11 Análise descritiva dos parâmetros individuais avaliados nas escalas qSOFA, LqSOFA e SIRS, em pacientes com Sepsis.



Estado mental

Na avaliação do estado mental 75%, 25% e 50% dos animais apresentaram alteração do estado mental e 25%, 75% e 50% estado mental normal em T0, T24 e T48 respectivamente.



Pressão Arterial Sistólica

Na avaliação da pressão arterial sistólica 0%, 0% e 25% dos animais apresentaram hipotensão, 50%, 50% e 50% hipertensão e 50%, 50% e 25% normotensão em T0, T24 e T48 respectivamente.

T0 (Mínimo 134; máximo 223; média $170,5 \pm 42,5$ mmHg); T24 (Mínimo 141; máximo 212; média $171,8 \pm 32,9$ mmHg) e T48 (Mínimo 95,2; máximo 191; média $149,5 \pm 45,1$ mmHg).



Frequência Respiratória

Na avaliação da frequência respiratória nenhum animal apresentou bradipneia, 75%, 50% e 50% dos animais apresentaram taquipneia, 25%, 50% e 50% eupneia em T0, T24 e T48 respectivamente.

T0 (Mínimo 24; máximo 88; média $52 \pm 26,7$ rpm); T24 (Mínimo 24; máximo 52; média $37 \pm 13,2$ rpm) e T48 (Mínimo 95,2; máximo 191; média $149,5 \pm 45,1$ rpm).



Lactato

Na aferição do lactato 75%, 50% e 75% dos animais apresentaram hiperlactatemia e 25%, 50% e 25% permaneceram eulactatêmicos em T0, T24 e T48 respectivamente.

T0 (Mínimo 1,4; máximo 4,3; média $3,1 \pm 1,3$ mmol/L), T24 (Mínimo 1,8; máximo 5,5; média $3,1 \pm 1,7$ mmol/L), T48 (Mínimo 0,8; máximo 3,6; média $1,6 \pm 1,3$ mmol/L).



Temperatura

Na avaliação da temperatura 25% dos animais apresentaram hipertermia, 25% hipotermia e 50% normotermia.

T0 (Mínimo 36,7; máximo 39,6; média $38,2 \pm 1,4^{\circ}\text{C}$).



Frequência cardíaca

Na avaliação da frequência cardíaca nenhum animal apresentou bradicardia, 50% dos animais apresentaram taquicardia e 50% frequência cardíaca normal.

T0 (Mínimo 90; máximo 184; média $147,5 \pm 42,6\text{bpm}$).



Leucócitos

Na mensuração dos leucócitos nenhum animal apresentou leucopénia, 25% dos animais apresentaram leucocitose e 75% dos animais estavam dentro do intervalo de referência para a espécie.

T0 (Mínimo 6,7; máximo 18,57; média $12,13 \pm 5,6 \times 10^9\text{L}$).

Não foi possível realizar uma análise dos parâmetros das escalas relacionando-os com a sobrevivência, uma vez que todos os animais com sépsis sobreviveram.

4.3.4. Correlação entre as pontuações obtidas e as diferentes fases do estudo

Dentro da escala qSOFA e LqSOFA os dados mostram que os resultados em T0 não estão associados aos resultados em T24 ($p=0,667$) e ($p=0,182$), os resultados em T24 não estão associados aos resultados em T48 ($p=0,130$) e ($p=0,2619$) e os resultados em T48 não estão associados aos resultados em T0 ($p=0,478$) e ($p=0,508$) assim sendo, as variáveis não apresentam relação. A figura 17 demonstra as pontuações obtidas pelos pacientes sépticos nas escalas qSOFA e LqSOFA ao longo das fases do estudo.

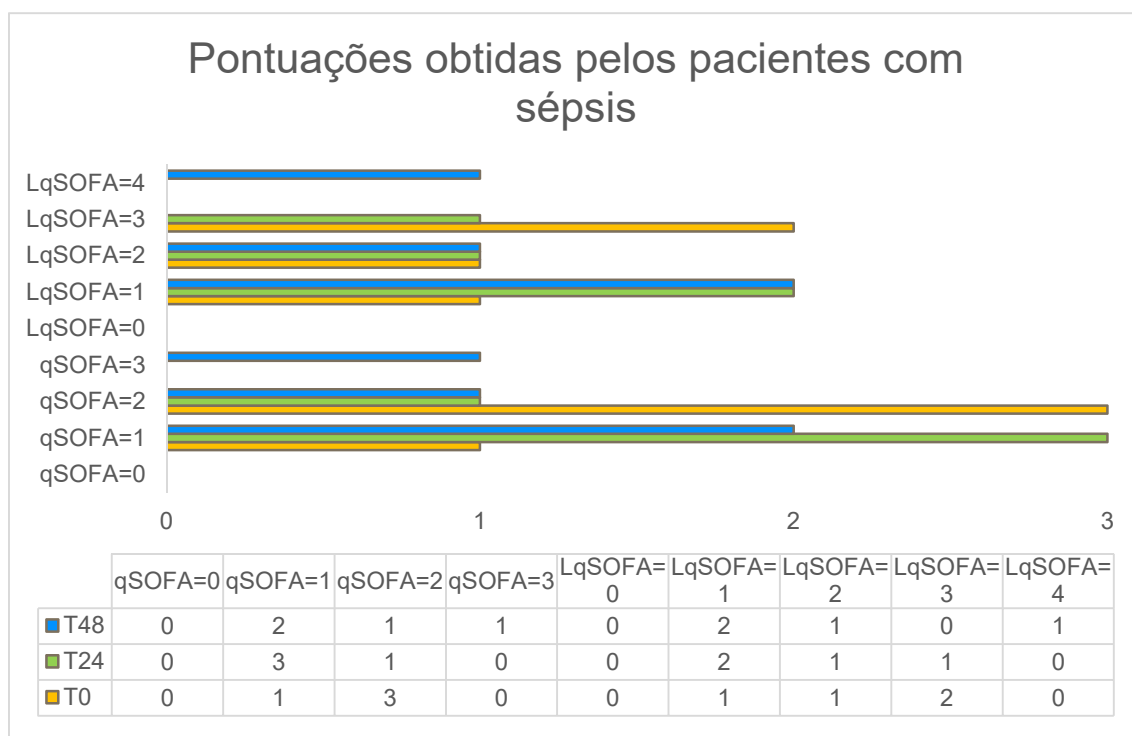


Figura 17 Pontuações obtidas pelos pacientes com sépsis nas escalas qSOFA e LqSOFA, integrado as diferentes fases do estudo.

4.4.5. Correlação entre a variação da pontuação obtida entre T0, T24 e T48 e o desfecho clínico

Todos os pacientes com sépsis sobreviveram, apesar disso ao longo do período em estudo, as pontuações obtidas nas escalas sofreram alterações crescentes e decrescentes como se pode verificar na tabela 12. Não se verificando que a diminuição ou o aumento das pontuações dos pacientes sépticos esteja associada a sobrevida.

Tabela 12 Variações das pontuações obtidas ao longo das fases do estudo dos pacientes com sépsis

T24 em relação a T0		T48 em relação a T24		T0 em relação a T48	
qSOFA	LqSOFA	qSOFA	LqSOFA	qSOFA	LqSOFA
↓ 50%	↓ 50%	↓ 0%	↓ 25%	↓ 25%	↓ 25%
= 50%	= 50%	= 50%	= 25%	= 50%	= 50%
↑ 0%	↑ 0%	↑ 50%	↑ 50%	↑ 25%	↑ 25%

Legenda: ↓ Diminuição da pontuação; ↑ aumento da pontuação; = a pontuação manteve-se

4.4.6. Desempenho dos sistemas de pontuação na identificação de Sépsis

A escala qSOFA e LqSOFA alcançaram a mesma sensibilidade em T0, 75%, na detecção de pacientes com sépsis. A adição do lactato à escala qSOFA apenas aumentou a sua sensibilidade em T24 em 25%, obtendo um valor pouco significativo de 50%.

A especificidade diminuiu 21,2% e 12,5% com a adição do lactato em T0 e T48, respetivamente e aumentou em T24 3,7%.

A sensibilidade de ambas as escalas diminuíram após T0, para valores clinicamente insignificantes. Observou-se que a adição do lactato não aumenta a sensibilidade da escala qSOFA na identificação de pacientes com sépsis e que ambas só são vantajosa em T0. Os valores de sensibilidade e especificidade apresentados pelas escalas nos diferentes tempos estão representados na tabela 13.

Tabela 13 Desempenho das escalas na identificação de pacientes com sépsis

	Sensibilidade	Especificidade	Valor Preditivo Positivo	Valor Preditivo Negativo
qSOFA0	75%	39.4%	13%	92.9%
qSOFA24	25%	63%	9.1%	85%
qSOFA48	50%	87.5%	40%	91.3%
LqSOFA0	75%	18.2%	10%	85.7%
LqSOFA24	50%	66.7%	18.2%	90%
LqSOFA48	50%	75%	25%	90%

4.4.7. Relação dos sistemas de pontuação com o tempo de internamento

Em média os pacientes sépticos ficaram hospitalizados por um período de $7,25 \pm 4$ dias, uma média superior a generalidade dos pacientes na UCI.

Não existe relação entre as escalas qSOFA e LqSOFA e o tempo de internamento, em T0 e T24 e T48, (qSOFA $p=0,261$, $p=0,261$ e $p=0,238$) e (LqSOFA $p=0,238$).

4.4. SIRS

4.4.1. Amostra

Dos 37 animais em estudo 32 cumpriam pelo menos dois dos quatro critérios SIRS. A média das idades destes foi de $7,45 \pm 4,9$ anos e 13 eram machos.

Deste grupo de pacientes 31,25% (10/32) faleceram, tendo sido 6 eutanasiados e 4 vieram a óbito durante a hospitalização.

4.4.2. Variáveis estudadas

Os parâmetros que constituem as escalas qSOFA, LqSOFA e SIRS foram analisados de forma individual em T0 e relacionados com o desfecho clínico, os resultados obtidos estão representados na tabela 14.

Tabela 14 Análise dos parâmetros individuais avaliados nas escalas qSOFA, LqSOFA e SIRS em T0, em pacientes com SIRS.

 Estado mental	Na avaliação do estado mental 46,9% dos animais apresentaram alteração do estado mental e 53,1% estado mental normal. Não houve diferenças significativas entre o estado mental e o risco de sobrevida ($p=0,543$).
 Pressão Sistólica	Na avaliação da pressão arterial sistólica 6,2% dos animais apresentaram hipotensão, 34,4% hipertensão e 59,4% normotensão.

Não houve diferenças significativas entre a pressão arterial sistólica e o risco de sobrevida ($p=0,483$).

Frequência Respiratória



Na avaliação da frequência respiratória nenhum animal apresentou bradipneia, 51,4% dos animais apresentaram taquipneia e 40,6% eupneia.

Não houve diferenças significativas entre a frequência respiratória e o risco de sobrevida ($p=0,543$).

Lactato



Na aferição do lactato 68,7% dos animais apresentaram hiperlactatemia e 31,3% permaneceram eulactatêmicos.

Não houve diferenças significativas entre os níveis séricos de lactato e o risco de sobrevida ($p=0,390$).

Temperatura



Na avaliação da temperatura 25% dos animais apresentaram hipertermia, 15,6% hipotermia e 59,4% normotermia.

Não houve diferenças significativas entre a temperatura e o risco de sobrevida ($p=0,505$).

Frequência cardíaca



Na avaliação da frequência cardíaca, nenhum animal apresentou bradicardia, 18,8% dos animais apresentaram taquicardia e 81,2% ritmo cardíaco normal.

Não houve diferenças significativas entre a frequência cardíaca e o risco de sobrevida ($p=0,412$).

Leucócitos



Na mensuração dos leucócitos, 43,7% dos animais apresentaram leucocitose, 12,6% leucopenia e 43,7% dentro do intervalo de referência para a espécie.

Não houve diferenças significativas entre a quantidade de glóbulos brancos e o risco de sobrevida ($p=0,417$).

4.4.3. Desempenho critérios SIRS na identificação de pacientes de risco

No que diz respeito à detecção de pacientes de risco, os critérios SIRS obtiveram uma sensibilidade de excelência, mas foram muito pouco específicos. Como demonstrado na tabela 15.

Tabela 15 Desempenho dos critérios SIRS na identificação de pacientes críticos

	Sensibilidade	Especificidade	Valor Preditivo Positivo	Valor Preditivo Negativo
Crítérios SIRS	100%	18,5%	31,2%	100%

4.4.4. Comparação dos critérios SIRS, qSOFA e LqSOFA com a mortalidade hospitalar

Foi realizada uma curva ROC, com os valores obtidos em T0 e utilizou-se a mortalidade hospitalar como padrão de comparação, os resultados por ordem decrescente foram: LqSOFA (AUC=0,604; EP=0,102; $p=0,338$; 95%IC=0,404-0,803); qSOFA (AUC=0,533; EP=0,102; $p=0,758$; 95%IC=0,334-0,733) e SIRS (AUC=0,507; EP=0,101; $p=0,945$; 95%IC=0,310-0,705). A curva ROC encontra-se na figura 18.

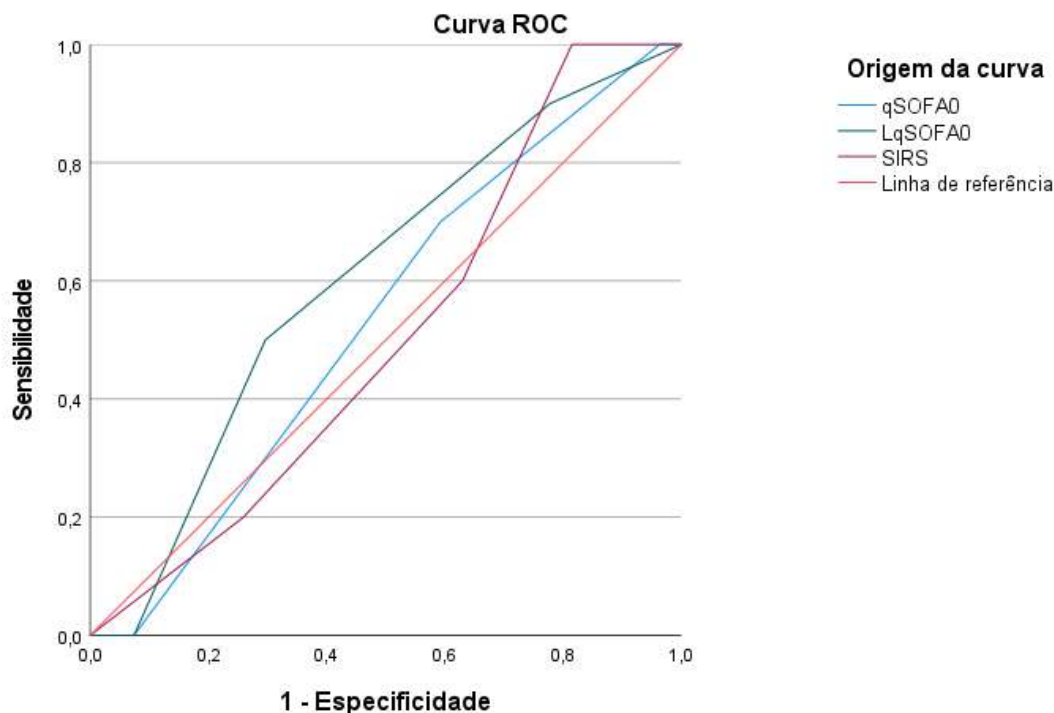


Figura 18 Curva ROC para critérios de prognóstico de mortalidade, recebendo características operacionais LqSOFA0, qSOFA0 e SIRS.

4.4.5. Relação dos sistemas de pontuação com o tempo de internamento

Em média os animais com SIRS ficaram hospitalizados por um período de $4,8 \pm 3,5$ dias.

Não existiu uma relação entre os critérios SIRS com o desfecho clínico ($p=0,527$).

5. Discussão

Neste estudo a concentração plasmática de lactato não foi essencial para prever o desfecho clínico dos pacientes internados na UCI, estes resultados vão de encontro a estudos realizados em cães como o de Blutinger et al., 2021 e em humanos (Basile-Filho et al., 2019). No entanto vários estudos apontam que o lactato sozinho é um importante preditor de mortalidade em pacientes críticos. Ortolani & Bellis, 2021, avaliaram 267 cães e observaram que os animais que sobreviveram apresentaram no primeiro dia de internamento níveis de lactato mais baixos quando comparados com os que não sobrevivam, Daga et al., 2021 e Z. Liu et al., 2019 obtiveram os mesmos resultados em pacientes humanos. Ortolani & Bellis, 2021, acrescentou ainda que tanto o lactato de admissão quanto a depuração de lactato foram bons indicadores de prognósticos em cães e Z. Liu et al., 2019 aponta uma eficiência de 96% do lactato sozinho em predizer mortalidade hospitalar em pacientes não hipotensos.

O lactato é também descrito como um bom marcador de hipoperfusão orgânica (Spiegel et al., 2020), apenas 5,4% dos pacientes se apresentaram com hipotensão em T0, tendo sido ainda mais baixa a percentagem nas avaliações seguintes, muito provavelmente devido aos tratamentos aplicados para corrigir este fator. A baixa percentagem de pacientes hipotensos e por consequente hipovolémicos pode justificar a falta de impacto do lactato no prognóstico dos pacientes em estudo.

Em T48, 71,4% dos pacientes apresentaram hipertensão, a aferição da pressão arterial por meios oscilométricos é comumente utilizada em medicina veterinária, mas o método *gold standard* é a cateterização arterial. Alguns fatores podem contribuir para uma hipertensão situacional, muito comum em cães, estes sofrem alterações no sistema nervoso devido à excitação ou à ansiedade. Outros fatores que podem contribuir para hipertensão são dor, DRC, diabetes mellitus, hiperadrenocorticism e administração de fármacos como glucocorticoides, mineralocorticoides, eritropoietina e darbopoitina (Acierno et al., 2018).

Neste estudo uma pontuação ≥ 2 pontos na escala qSOFA alcançou a melhor sensibilidade (70%) em T0, na identificação de pacientes que viriam a

óbito. O estudo de Freund et al., 2017 obteve a mesma sensibilidade quando avaliou 879 pacientes no departamento de emergência, no entanto sensibilidades mais baixas têm vindo a ser relatadas por diversos autores 36 % (Aluisio et al., 2018), 48.8% (Lembke et al., 2017), 39% (Moskowitz et al., 2017), 39.6% (Hu et al., 2022) e 51% (Song et al., 2018), sensibilidades concordantes com estes autores também foram obtidas para a escala qSOFA em T24 e T48.

Por outro lado, a especificidade da escala conseguida em T0 foi a mais baixa 40,7%, no estudo de Freund et al., 2017, que tinham obtido exatamente a mesma sensibilidade, a especificidade por eles alcançada foi de 79%. Somente as avaliações obtidas em T24 e T48 foram concordante com as obtidas em outros estudos 78,7% (Lembke et al., 2017), 83% (Song et al., 2018; Aluisio et al., 2018) e 91,62% (Hu et al., 2022).

Ferramentas de previsão de resultados com uma sensibilidade elevada e uma especificidade baixa podem resultar na alocação inadequada de recursos, enquanto aquelas com sensibilidade baixa podem gerar desconfiança nos resultados obtidos (S. Liu et al., 2020). Na previsão de mortalidade, a alta sensibilidade é mais importante do que a alta especificidade (Martín-Rodríguez et al., 2020), pois há um maior risco e custos associados a falsos negativos em comparação com falsos positivos. A identificação precoce de pacientes de risco, também tem implicações significativas no tratamento oportuno e manejo da doença, potencialmente reduzindo o risco de mortalidade (Hu et al., 2022).

Muitos autores defendem que o qSOFA sozinho tem uma sensibilidade pobre e um desempenho preditivo modesto (Jung et al., 2018), surgem preocupações sobre a baixa sensibilidade que apesar de alta especificidade pode resultar em atrasos na identificação e ressuscitação de pacientes com elevado risco de mortalidade (Sartelli et al., 2018; Dorsett et al., 2017,). Ainda assim Ho & Lan, 2017 no seu estudo em medicina humana, onde avaliou 2322 pacientes em estado crítico, internados na UCI na primeira hora de admissão, afirma que o qSOFA possui capacidade, embora modesta, de diferenciar pacientes sobreviventes de não sobreviventes. Daga et al., 2021, argumenta que sendo o qSOFA uma escala que dispensa investigações adicionais, pode constituir uma ferramenta valiosa para o prognóstico.

Diversos autores chegaram à conclusão que ao combinar a escala qSOFA com a concentração de lactato, a sua capacidade de prever mortalidade em pacientes críticos aumentava (Ho & Lan, 2017; Z. Liu et al., 2019; Gill et al., 2022; Shetty et al., 2018; S. Liu et al., 2020). No presente estudo a capacidade do qSOFA também foi aumentada quando se adicionou um ponto a escala qSOFA para valores de lactato $\geq 3\text{mmol/L}$ (LqSOFA), tendo-se verificado um aumento da sensibilidade em todos os tempos avaliados. A percentagem mais alta alcançada foi conseguida em T0, com 90% de sensibilidade. Este resultado é comparável ao obtido por Martín-Rodríguez et al., 2020, que registou 90,7%, no seu estudo envolvendo 1548 pacientes com diversas condições clínicas.

O limiar de lactato a utilizar não é constante entre os estudos disponíveis na literatura, em medicina humana o mais comum é empregar um nível de lactato plasmático $\geq 2,0\text{ mmol/L}$ (Jung et al., 2018; Shetty et al., 2017; Zhou et al., 2020). Z. Liu et al., 2019 utilizaram um limiar de 3.225mmol/L e Ho & Lan, 2017, optaram por aplicar um intervalo de 2 a 4mmol/L , concluindo que existia um aumento substancial do risco de mortalidade em 25% e 42% para uma pontuação de 2 e 3 pontos respetivamente. Em medicina veterinária os níveis de lactato são considerados normais até $2,5\text{mmol/L}$ (Gillespie et al., 2017), em contraste com a medicina humana cujo limiar superior do intervalo de referência é 2mmol/L . Ortolani & Bellis, 2021 analisou o limiar de lactado para a escala LqSOFA e observou que apenas valores superiores a 3mmol/L conseguiriam distinguir entre pacientes sobreviventes e não sobreviventes.

Os testes de triagem visam identificar pacientes com uma doença específica em um grupo maior de pacientes, uma vez identificados, uma ferramenta de estratificação de risco pode ser aplicada para determinar a probabilidade de atingir um resultado específico (Seymour et al., 2016), as escalas e sistemas de classificação, suportam a tomada de decisão e gerenciamento, permitindo que o médico estratifique o risco para resultados adversos, sinalizando assim pacientes com alto risco de resultados adversos e aumentando a investigação, a monitorização e os tratamentos aplicados (Shetty et al., 2017).

Neste estudo a área sobre a curva ROC do qSOFA24 $AUC=0,707$, $95\%IC=0,392-1,022$ foi superior a relatada em outros estudos $AUC=0,607$; $99\%IC=0,603-0,611$ (Raith et al., 2017), $AUC=0,673$; $95\%IC=0,580-0,760$ (Martín-Rodríguez et al., 2020) $AUC=0,690$; $95\%IC=0,670-0,700$ (Lembke et al., 2017), mas inferior a relatada por Daga et al., 2021 $AUC=,804$; $95\%IC=0,73-0,87$. Contudo caso a escala tivesse sido aplicada apenas no momento da admissão do paciente, os valores teriam sido consideravelmente mais baixos em comparação com os relatados nestes estudos qSOFA0 ($AUC=0,367$; $95\%IC=0,058-0,676$).

Na escala LqSOFA24 obteve-se uma $AUC=0,740$; $95\%IC=0,625-0,855$, tendo sido esta semelhante a relatada em estudos anteriores $AUC=0,773$; $95\%IC=0,690-0,850$ (Martín-Rodríguez et al., 2020) e $AUC=0,730$; $95\%IC=0,694-0,765$ (Ho & Lan, 2017). No entanto tal como sucedeu na escala qSOFA, se a escala fosse aplicada apenas no momento da admissão do paciente, o seu desempenho teria sido consideravelmente mais baixo em comparação com os relatados nestes estudos.

A discrepância entre os resultados obtidos nestes estudos em T0 e outros estudos pode dever-se ao facto do momento T0 em alguns estudos corresponder a triagem no serviço de urgência e neste estudo corresponder a animais já internados na UCI, à comparação ser realizada entre espécies diferentes e ao facto de alguns estudos avaliarem uma população com condições clínica específica como por exemplo sépsis (Z. Liu et al., 2019), pós cirurgia (Jung et al., 2018) e neste estudo estarem presentes diferentes quadros clínicos.

A autora não conseguiu ter acesso a estudos que avaliassem as escalas durante a permanência dos pacientes na UCI. Todavia as escalas qSOFA e LqSOFA são uma variação da escala SOFA e esta tem sido descrita como o melhor preditor de mortalidade dentro das UCI (Hsu et al., 2021; Jung et al., 2018).

Ripanti et al., 2012 avaliou 45 cães em estado crítico e analisou a média das pontuações obtidas pela escala SOFA nos primeiros três dias de internamento, verificando que ao utilizar as médias das pontuações mantinha um bom desempenho na previsão de desfecho clínico. No presente estudo

avaliando a média do LqSOFA $AUC=0,822$, $95\%IC=0,669-0,976$ e a média do qSOFA $AUC=0,735$, $95\%IC=0,539-0,932$, verificou-se que a escala LqSOFA continua a ter um desempenho superior à escala qSOFA, no entanto o desempenho das escalas apresentou um aumento significativo quando comparado com a avaliação única. Desta forma podemos supor que tal como acontece com a escala SOFA estas também podem refletir a resposta terapêutica dos pacientes, possibilitar a monitorização dos progressos diários dos pacientes da UTI e ser valiosas na tomada de decisão clínica. Daga et al., 2021, também afirma que avaliações sucessivas da escala SOFA, são melhores em comparação com a pontuação única.

Utilizando ainda o estudo de Ripanti et al., 2012 como termo de comparação eles observaram que animais que durante os primeiros três dias de hospitalização aumentavam a sua pontuação SOFA tinham associado um maior risco de morte, enquanto que a diminuição da pontuação foi relacionada com um desfecho favorável. No presente estudo as alterações nas pontuações obtida entre T0 e T24 para a escala LqSOFA foram estatisticamente relevantes ($p=0,02$), tendo sobrevivido 25% dos animais que diminuíram a sua pontuação e falecido 17% dos animais que aumentaram a sua pontuação, já no grupo de pacientes com sépsis esta relação não se verificou, assim a monitorização continua nestes pacientes deve ser encarada como um valor momentâneo, que representa o estado clínico do animal e o valor obtido deve apenas ter significado prospetivo.

A eficácia comprovada da escala SOFA em vários estudos, só é desafiada pela sua complexidade (Seymour et al., 2016), pois necessita da avaliação de seis parâmetros (Montealegre & Lyons, 2021) e da realização de exames laboratoriais (Rodrigues Rosa et al., 2019), ao contrário da escala qSOFA que apenas necessita de parâmetros do exame físico e da escala LqSOFA que apesar de necessitar da análise do lactato este pode ser rapidamente aferido junto do paciente (Ho & Lan, 2017).

A escala qSOFA demonstrou significância estatística em T48 para prever permanência na UCI, indicando que pontuações mais elevadas estão associadas a um período prolongado na UCI. Desde o surgimento do conceito

qSOFA no consenso Sepsis-3, os seus autores Singer et al., 2016 sugeriram a aplicação da escala não só para previsão de mortalidade, mas também para avaliar a permanência na UCI. Donati et al., 2022 avaliou 52 cadelas com piometra e valida a aplicabilidade da escala para este propósito em cães, os seus resultados indicam que animais com uma pontuação qSOFA $\geq$ 2 estão associados a uma hospitalização mais prolongada nos pacientes sobreviventes. Embora neste estudo a escala LqSOFA não tenha sido importante na previsão de permanência na UCI, Shetty et al., 2017 valida esta utilidade para a escala LqSOFA em humanos.

O acréscimo na mortalidade por sépsis aumentou a consciencialização sobre a importância da estratificação de risco precoce entre os médicos do departamento de emergência (Hu et al., 2022). No presente estudo todos os animais com sépsis sobreviveram, no entanto as taxas de sobrevivência documentadas em cães variam entre 20% a 68% (Ortolani & Bellis, 2021) e em medicina humana as taxas de mortalidade variam de 6% (Y. Zhang et al., 2020) a 3% (Quinten et al., 2018).

A sépsis deve ser considerada uma síndrome com apresentações muito heterogêneas e com sinais e sintomas diversos, envolvendo processos inflamatórios, imunológicos e hematológicos. Uma estratégia adequada para reduzir a mortalidade por sépsis deve necessariamente incluir a identificação dessa patologia o mais rápido possível (Martín-Rodríguez et al., 2020). Desde 2016, a identificação precoce de pacientes com sépsis tem sido recomendada com recurso a escala qSOFA (Singer et al., 2016).

Na identificação de pacientes sépticos, a escala qSOFA e LqSOFA apresentaram a mesma sensibilidade 75% em T0, este foi o melhor resultado obtido em todos os tempos avaliados. Daga et al., 2021 também comparou as escalas e concluiu que a escala LqSOFA tinha um desempenho superior na identificação destes pacientes embora não tivesse sido estatisticamente relevante essa superioridade. Martín-Rodríguez et al., 2020 também afirma que a escala LqSOFA é uma ferramenta muito boa para detetar pacientes com sépsis e que esta apresenta um melhor desempenho do que a qSOFA.

Não foi possível realizar uma curva ROC para avaliar o desempenho das escalas para previsão de mortalidade nos pacientes sépticos. No entanto, os pesquisadores Khwannimit et al., 2018, apontam que a eficácia da escala qSOFA é superior à da LqSOFA. Em contrapartida, estudos, como os de S. Liu et al., 2020; Shetty et al., 2017; Jung et al., 2018 e Gill et al., 2022, afirmam o contrário.

Stastny et al., 2022 avaliou 204 cães com sépsis e percebeu que os animais que tinham uma pontuação qSOFA $\geq$ 2, tinham mais probabilidade de vir a óbito ou de serem eutanasiados quando comparados com aqueles com uma pontuação inferior, no entanto não comparou os seus resultados com a escala LqSOFA.

Neste estudo os critérios SIRS obtiveram um desempenho excelente na identificação de pacientes com risco de desfecho pouco favorável, sensibilidade de 100%, no entanto este resultado é obtido à custa de especificidade baixa 18,5%, resultados como estes já haviam sido descritos por Lembke et al., 2017. O estudo de Fernando et al., 2018 obteve resultados muito semelhantes a estes, sensibilidade 91,6%, especificidade 23,6%, AUC=0,560 95%IC=0,540-0,590.

Quando realizada a curva ROC para comparar as escalas com os critérios SIRS na previsão de mortalidade hospitalar, verificou-se que esta tinha um desempenho inferior a escala LqSOFA e qSOFA, AUC0,507, AUC=0,604 e AUC=0,533 respetivamente. No entanto existem estudos que apontam melhores resultados para os critérios SIRS, Finkelsztejn et al., 2017 obtiveram AUC=0,74 e Zhang et al., 2020 AUC=0,95.

Spillane et al., 2023 avaliou 1208 cães e concluiu que existia uma elevada prevalência dos critérios SIRS nos pacientes antes do atendimento, tanto em animais doentes como em animais saudáveis. O autor apontou este resultado a diversas causas como o fator ambiental, ou seja, ao facto dos animais estarem num local estranho, por vezes afastados dos seus tutores. À predisposição dos animais de companhia a apresentarem taquicardia, taquipneia ou hipertermia devido a stress, contenção e exercício. E além disso ao facto de animais saudáveis poderem cumprir os critérios SIRS por diversas razões além da inflamação sistémica, incluindo excitação, ansiedade, dor ou variação normal de temperatura, frequência cardíaca e frequência respiratória com base na raça.

Alguns autores contestam também a utilização dos critérios SIRS devido à falta de sensibilidade e especificidade, à necessidade de realizar meios complementares de diagnóstico, que inevitavelmente acrescentam atrasos no diagnóstico, à prevalência dos critérios SIRS em pacientes hospitalizados ser muito elevada (Ghnewa et al., 2020), ao facto dos critérios não terem capacidade para distinguir entre uma resposta compensatória do hospedeiro e uma resposta patológica (Chakraborty & Burns, 2023), ao facto de não fornecerem utilidade preditiva adicional para mortalidade ou tempo de permanência prolongado na UCI (Raith et al., 2017, Khwannimit et al., 2018) e ao facto de não terem sido criados para atuar como normas de decisão clínica (Ghnewa et al., 2020).

Vários autores declaram que a escala qSOFA é melhor a prever mortalidade hospitalar do que os critérios SIRS (Finkelsztejn et al., 2017, Chakraborty & Burns, 2023, Churpek et al., 2017) e um estudo afirma que a escala LqSOFA também é melhor que estes critérios (Sinto et al., 2020), assim estes estudos confirmam os resultados obtidos neste trabalho, onde o desempenho da escala LqSOFA e qSOFA foi superior ao dos critérios SIRS para prever desfecho clínico.

Na identificação de pacientes com sépsis também surgem questões na utilização dos critérios, alguns autores afirmam que os critérios SIRS são bons na identificação de pacientes com sépsis (Barbara et al., 2018), mas insuficientemente específicos para avaliar a mortalidade (S. Liu et al., 2020). De notar que atualmente, não existe uma definição atualizada para sépsis em animais que seja comparável às diretrizes do consenso sépsis-3 em medicina humana. Assim, para os propósitos deste estudo, a sépsis ainda foi considerada como SIRS mais uma infeção ou suspeita da mesma.

Ao se deparar com um paciente que apresenta deterioração aguda do estado clínico, os médicos devem ser capazes de prever com precisão o risco de mortalidade (Fernando et al., 2018), os sistemas de classificação auxiliam no processo de decisão, possibilitando ajustes no tratamento, investigação e monitorização mais intensa (S. Liu et al., 2020).

Embora os sistemas de pontuação sejam úteis para identificar pacientes em uma população de risco que podem beneficiar de um plano de diagnóstico e tratamento mais agressivo, é importante notar que os sistemas de pontuação nunca devem ser usados como a única ferramenta no processo de tomada de decisão para um paciente individual. A decisão de continuar os cuidados deve ser sempre da responsabilidade do tutor do animal, com o apoio do médico veterinário (Ortolani & Bellis, 2021).

É fundamental destacar que os óbitos neste estudo incluíram pacientes que foram eutanasiados ou que tiveram morte natural. A decisão de eutanásia em pacientes da medicina veterinária é complexa, muitas vezes baseada no processo da doença subjacente e qualidade de vida, mas também fatores do cliente, incluindo financeiros e emocionais (Spillane et al., 2023). Alguns pacientes também tiveram alta condicionada antes de concluir as três fases, assim não é possível afirmar se os pacientes eutanasiados poderiam ter sobrevivido com mais tempo ou tratamentos e se os pacientes que tiveram alta viriam a óbito durante a hospitalização.

Existem algumas limitações quando se extrapolam sistemas de pontuação da medicina humana para a medicina veterinária. A escala qSOFA usa uma frequência respiratória de ≥ 22 rpm, que corresponde aos critérios SIRS em humanos, os critérios SIRS em cães usam uma frequência respiratória de > 20 rpm. É importante ressaltar que a frequência respiratória geralmente é aferida em repouso, porém é bastante comum os cães apresentarem respiração ofegante e existem diversas causas não patológicas que podem desencadear esse comportamento (Ortolani & Bellis, 2021).

Nas diretrizes do consenso Sepsis-3 é recomendado o uso da *Glasgow Coma Scale* (GCS). A MGCS desenvolvida para a medicina veterinária avalia a consciência, os reflexos do tronco cerebral e a atividade motora, uma vez que a alteração do estado mental reduziria a pontuação da escala (Ortolani & Bellis, 2021), optou-se, tal como acontece na medicina humana, por utilizar uma escala que avalia apenas o estado mental, a escala AVPU. É importante destacar que a administração de medicamentos como opioides pode ter impacto

na avaliação neurológica (Ortolani & Bellis, 2021), as avaliações do estado mental realizadas em T24 e T48 não eliminam esta variável.

Um ponto forte deste estudo é que ele é o primeiro a ser realizado exclusivamente em cães, considerando a permanência na UTI em 48H. No entanto este estudo apresenta várias limitações, em primeiro lugar os pacientes em estudo apresentam diferentes condições clínicas e receberam tratamento individualizado não seguindo um protocolo, foram avaliados animais de diferentes raças, sexo e idades e a diversidade de características entre pacientes podem ter afetado os resultados. Em segundo lugar, este estudo é realizado em um único hospital e em uma pequena população, assim estes resultados podem não ser aplicáveis a centros com uma casuística muito diferente. Portanto, mais pesquisas devem ser realizadas no futuro.

6. Conclusões

Este estudo atingiu os seus objetivos ao fornecer informações importantes sobre o uso das escalas qSOFA e LqSOFA.

Foi demonstrado que a adição de um ponto à escala qSOFA, a níveis de lactato $\geq 3\text{mmol/L}$ melhora a sua utilidade prognóstica. Além disso, a diminuição da pontuação da escala LqSOFA nas primeiras 24h está associada a desfechos clínicos mais favoráveis. A utilização das médias das pontuações obtidas durante a permanência dos animais nas primeiras 48h de hospitalização mostrou melhor desempenho prognóstico do que medições isoladas em ambas as escalas.

As escalas qSOFA e LqSOFA foram igualmente úteis na identificação de pacientes com sépsis, na admissão dos mesmos.

Os critérios SIRS estão presentes na maioria dos pacientes da UCI e, portanto, tem fraca utilidade prognóstica.

Para concluir, é essencial perceber que os sistemas de pontuação não devem ser usados como uma ferramenta única no processo de tomada de decisão, sendo fundamental considerar todos os aspetos do quadro clínico do paciente para tomar uma decisão apropriada e conjunta com o tutor.

7. Bibliografija

- Acierno, M. J., Brown, S., Coleman, A. E., Jepson, R. E., Papich, M., Stepien, R. L., & Syme, H. M. (2018). ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(6), 1803–1822. <https://doi.org/10.1111/jvim.15331>
- Aluisio, A. R., Garbern, S., Wiskel, T., Mutabazi, Z. A., Umuhire, O., Ch'ng, C. C., Rudd, K. E., D'Arc Nyinawankusi, J., Byiringiro, J. 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*, 36(11), 2010–2019. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.03.014>
- Armstrong, B. A., Betzold, R. D., & May, A. K. (2017). Sepsis and Septic Shock Strategies. In *Surgical Clinics of North America* (Volume 97, Issue 6, pp. 1339–1379). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2017.07.003>
- Bakker, J., Postelnicu, R., & Mukherjee, V. (2020). Lactate: Where Are We Now? In *Critical Care Clinics* (Volume. 36, Issue 1, pp. 115–124). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.08.009>
- 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. *American Journal of Emergency Medicine*, 36(6), 1022–1026. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.01.073>
- Basile-Filho, A., Lago, A. F., Menegheti, M. G., Nicolini, E. A., Rodrigues, L. A. de B., Nunes, R. S., Auxiliadora-Martins, M., & Ferez, M. A. (2019). The use of APACHE II, SOFA, SAPS 3, C-reactive protein/albumin ratio, and lactate to predict mortality of surgical critically ill patients: A retrospective cohort study. *Medicine*, 98(26), e16204. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016204>
- Beletić, A., Janjić, F., Radaković, M., Spariosu, K., Francuski Andrić, J., Chandrashekar, R., Tyrrell, P., Radonjić, V., Balint, B., Ajtić, J., & Kovačević Filipović, M. (2021). Systemic inflammatory response syndrome in dogs naturally infected with *Babesia canis*: Association with the parasite load and host factors. *Veterinary Parasitology*, 291. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2021.109366>

- Berg, D., & Gerlach, H. (2018). Recent advances in understanding and managing sepsis. *F1000Research*, 7(NO 21), 1570. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15758.1>
- Bleakley, G., & Cole, M. (2020). Recognition and management of sepsis: the nurse's role. *British Journal of Nursing*, 29(21), 1248–1251. <https://doi.org/10.12968/bjon.2020.29.21.1248>
- Blutinger, A. L., Zollo, A. M., Weltman, J., & Prittie, J. (2021). Prospective evaluation of plasma lactate parameters for prognosticating dogs with shock. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 31(3), 351–359. <https://doi.org/10.1111/vec.13046>
- Boonen, E., & Van Den Berghe, G. (2014). Endocrine responses to critical illness: Novel insights and therapeutic implications. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(5), 1569–1582. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4115>
- Chakraborty, R. K., & Burns, B. (2023). Systemic Inflammatory Response Syndrome. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547669/>
- Chavez, J., Glaser, S., & Krom, Z. (2020). Continuous Lactate Measurement Devices and Implications for Critical Care: A Literature Review. In *Critical Care Nursing Quarterly* (Volume 43, Issue 3, pp. 269–273). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/CNQ.0000000000000311>
- Chernigova, S. V., Chernigov, Y. V., Vatnikov, Y. A., Kulikov, E. V., Popova, I. A., Shirmanov, V. I., Molchanova, M. A., Likhacheva, I. F., Voronina, Y. Y., & Lukina, D. M. (2019). Special aspects of systemic inflammation course in animals. *Veterinary World*, 12(7), 932–937. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2019.932-937>
- Churpek, M. M., Snyder, A., Han, X., Sokol, S., Pettit, N., Howell, M. D., & Edelson, D. P. (2017). Quick sepsis-related organ failure assessment, systemic inflammatory response syndrome, and early warning scores for detecting clinical deterioration in infected patients outside the intensive care unit. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 195(7), 906–911. <https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0854OC>
- Claus, P., Gimenes, A. M., Castro, J. R., Mantovani, M. M., Kanayama, K. K., Simões, D. M. N., & Schwartz, D. S. (2017). Blood lactate concentration in diabetic dogs. *The Canadian Veterinary Journal = La Revue Veterinaire Canadienne*, 58(8), 817–822. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28761186>

- Cleek, W. R., Johnson, N. J., Watsjold, B. K., Hall, M. K., & Henning, D. J. (2020). Comparing Mortality Prediction by Quick Sequential Organ Failure Assessment with Emergency Physician Judgment. *Shock (Augusta, Ga.)*, 54(2), 213–217. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001496>
- Crapnell, R. D., Tridente, A., Banks, C. E., & Dempsey-Hibbert, N. C. (2021). Evaluating the possibility of translating technological advances in non-invasive continuous lactate monitoring into critical care. In *Sensors (Switzerland)* (Volume 21, Issue 3, pp. 1–17). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/s21030879>
- Daga, M. K., Rohatgi, I., Mishra, R., Kumar, N., Mawari, G., Mishra, T. K., Singh, S., & Shukla, J. (2021). Lactate enhanced-quick Sequential Organ Failure Assessment 2 (LqSOFA2): A new score for bedside prognostication of patients with sepsis. *The Indian Journal of Medical Research*, 154(4), 607–614. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_319_20
- Donati, P., Londoño, L. A., Tunes, M., Villalta, C., & Guillemi, E. C. (2022). Retrospective evaluation of the use of quick Sepsis-related Organ Failure Assessment (qSOFA) as predictor of mortality and length of hospitalization in dogs with pyometra (2013-2019): 52 cases. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 32(2), 223–228. <https://doi.org/10.1111/vec.13103>
- Donoso-Fuentes, A., & Arriagada-Santis, D. (2021). Organ dysfunction syndrome and mitochondrial adaptation in the septic patient. *Boletín Medico Del Hospital Infantil de Mexico*, 78(6), 597–611. <https://doi.org/10.24875/BMHIM.20000323>
- Engin, A. B. (2017). What is lipotoxicity? In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (Volume 960, pp. 197–220). Springer New York LLC. https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_8
- Esposito, S., De Simone, G., Boccia, G., De Caro, F., & Pagliano, P. (2017). Sepsis and septic shock: New definitions, new diagnostic and therapeutic approaches. In *Journal of Global Antimicrobial Resistance* (Volume 10, pp. 204–212). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.06.013>
- Evans, T. (2017). Diagnosis and management of sepsis. In *CME infectious diseases Clinical Medicine* (Volume 17, Issue 6). www.nice.org.uk/guidance/ng51
- Fang, X., Wang, Z., Yang, J., Cai, H., Yao, Z., Li, K., & Fang, Q. (2018). Clinical Evaluation of Sepsis-1 and Sepsis-3 in the ICU. *Chest*, 153(5), 1169–1176. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.06.037>

- Fernando, S. M., Reardon, P. M., Rochweg, B., Shapiro, N. I., Yealy, D. M., Seely, A. J. E., Perry, J. J., Barnaby, D. P., Murphy, K., Tanuseputro, P., & Kyeremanteng, K. (2018). Sepsis-3 Septic Shock Criteria and Associated Mortality Among Infected Hospitalized Patients Assessed by a Rapid Response Team. *Chest*, 154(2), 309–316. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.05.004>
- Finkelsztejn, E. J., Jones, D. S., Ma, K. C., Pabón, M. A., Delgado, T., Nakahira, K., Arbo, J. E., Berlin, D. A., Schenck, E. J., Choi, A. M. K., & Siempos, I. I. (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). <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1658-5>
- Foks, M., Dudek, A., Polok, K., Nowak-Kózka, I., Fronczek, J., & Szczeklik, W. (2019). Thyroid hormones as potential prognostic factors in sepsis. *Anaesthesiology Intensive Therapy*, 51(3), 205–209. <https://doi.org/10.5114/ait.2019.86883>
- Freund, Y., Lemachatti, N., Krastinova, E., Van Laer, M., Claessens, Y. E., Avondo, A., Occelli, C., Feral-Pierssens, A. L., Truchot, J., Ortega, M., Carneiro, B., Pernet, J., Claret, P. G., Dami, F., Bloom, B., Riou, B., & Beaune, S. (2017). Prognostic accuracy of sepsis-3 criteria for in-hospital mortality among patients with suspected infection presenting to the emergency department. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 317(3), 301–308. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.20329>
- Ghnewa, Y. G., Fish, M., Jennings, A., Carter, M. J., & Shankar-Hari, M. (2020). Goodbye SIRS? Innate, trained and adaptive immunity and pathogenesis of organ dysfunction. In *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin* (Volume 115, pp. 10–14). Springer Medizin. <https://doi.org/10.1007/s00063-020-00683-2>
- Gill, A., Ackermann, K., Hughes, C., Lam, V., & Li, L. (2022). Does lactate enhance the prognostic accuracy of the quick Sequential Organ Failure Assessment for adult patients with sepsis? A systematic review. In *BMJ Open* (Volume 12, Issue 10). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-060455>
- Gillespie, Í., Rosenstein, P. G., & Hughes, D. (2017). Update: Clinical Use of Plasma Lactate. In *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* (Volume 47, Issue 2, pp. 325–342). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.10.011>
- Giunti, M., Troia, R., Battilani, M., Giardino, L., Dondi, F., Andreani, G., & Fracassi, F. (2017). Retrospective evaluation of circulating thyroid hormones in critically ill dogs with systemic inflammatory response

- syndrome. *Journal of Veterinary Science*, 18(4), 471–477. <https://doi.org/10.4142/jvs.2017.18.4.471>
- Gommeren, K., Desmas, I., Garcia, A., Bauer, N., Moritz, A., Roth, J., & Peeters, D. (2018). Inflammatory cytokine and C-reactive protein concentrations in dogs with systemic inflammatory response syndrome. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 28(1), 9–19. <https://doi.org/10.1111/vec.12685>
- Gotts, J. E., & Matthay, M. A. (2016). Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ*, i1585. <https://doi.org/10.1136/bmj.i1585>
- Gotur, D. B. (2018). Sepsis in a Panorama: What the Cardiovascular Physician Should Know. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*, 14(2), 89. <https://doi.org/10.14797/mdcj-14-2-89>
- Groff, E., Orzechowski, M., Schuetz, C., & Steger, F. (2023). Ethical Aspects of Personalized Research and Management of Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in Children. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(1). <https://doi.org/10.3390/ijerph20010470>
- Hallisey, S. D., & Greenwood, J. C. (2019). Beyond Mean Arterial Pressure and Lactate: Perfusion End Points for Managing the Shocked Patient. In *Emergency Medicine Clinics of North America* (Volume 37, Issue 3, pp. 395–408). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2019.03.005>
- Hernández-Arciga, U., Herrera, L. G. M., Königsberg, M., Valdez, R. A., Flores-Martínez, J. J., & Romano, M. C. (2020). Synergetic effects of immune challenge and stress depress cortisol, inflammatory response and antioxidant activity in fish-eating *Myotis*. *Journal of Experimental Biology*, 223(24). <https://doi.org/10.1242/jeb.234914>
- Ho, K. M., & Lan, N. S. H. (2017). Combining quick Sequential Organ Failure Assessment with plasma lactate concentration is comparable to standard Sequential Organ Failure Assessment score in predicting mortality of patients with and without suspected infection. *Journal of Critical Care*, 38, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.10.005>
- Hsu, C. Y., Tsai, Y. H., Lin, C. Y., Chang, Y. C., Chen, H. C., Chang, Y. P., Chen, Y. M., Huang, K. T., Wang, Y. H., Wang, C. C., Lin, M. C., & Fang, W. F. (2021). Application of a 72 h national early warning score and incorporation with sequential organ failure assessment for predicting sepsis outcomes and risk stratification in an intensive care unit: A derivation and validation cohort study. *Journal of Personalized Medicine*, 11(9). <https://doi.org/10.3390/jpm11090910>

- Hu, H., Jiang, J. Y., & Yao, N. (2022). Comparison of different versions of the quick sequential organ failure assessment for predicting in-hospital mortality of sepsis patients: A retrospective observational study. *World Journal of Emergency Medicine*, 13(2), 114–119. <https://doi.org/10.5847/WJEM.J.1920-8642.2022.027>
- Huang, M., Cai, S., & Su, J. (2019). The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets. In *International Journal of Molecular Sciences* (Volume 20, Issue 21). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms20215376>
- Huerta, L. E., & Rice, T. W. (2019). Pathologic Difference between Sepsis and Bloodstream Infections. In *The journal of applied laboratory medicine* (Vol. 3, Issue 4, pp. 654–663). NLM (Medline). <https://doi.org/10.1373/jalm.2018.026245>
- Ingels, C., Gunst, J., & Van den Berghe, G. (2018). Endocrine and Metabolic Alterations in Sepsis and Implications for Treatment. In *Critical Care Clinics* (Volume 34, Issue 1, pp. 81–96). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2017.08.006>
- Issa, M. S., Grossestreuer, A. V., Patel, H., Ntshinga, L., Coker, A., Yankama, T., Donnino, M. W., & Berg, K. M. (2021). Lactate and hypotension as predictors of mortality after in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*, 158, 208–214. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2020.10.018>
- Jose, J. M., Cherian, A., Bidkar, P. U., & Mohan, V. K. (2021). The agreement between arterial and venous lactate in patients with sepsis. *International Journal of Clinical Practice*, 75(8). <https://doi.org/10.1111/ijcp.14296>
- Jung, Y. T., Jeon, J., Park, J. Y., Kim, M. J., Lee, S. H., & Lee, J. G. (2018). Addition of lactic acid levels improves the accuracy of quick sequential organ failure assessment in predicting mortality in surgical patients with complicated intra-abdominal infections: A retrospective study. *World Journal of Emergency Surgery*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s13017-018-0173-6>
- Kashyap, R., Sherani, K. M., Dutt, T., Gnanapandithan, K., Sagar, M., Vallabhajosyula, S., Vakil, A. P., & Surani, S. (2021). Current Utility of Sequential Organ Failure Assessment Score: A Literature Review and Future Directions. *The Open Respiratory Medicine Journal*, 15(1), 1–6. <https://doi.org/10.2174/1874306402115010001>
- Khwannimit, B., Bhurayanontachai, R., & Vattanavanit, V. (2018). Comparison of the performance of SOFA, qSOFA and SIRS for predicting mortality and organ failure among sepsis patients admitted to the intensive care unit in a middle-income country. *Journal of Critical Care*, 44, 156–160. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.10.023>

- König, M., Nentwig, A., Marti, E., Mirkovitch, J., Adamik, K. N., & Schuller, S. (2019). Evaluation of plasma angiopoietin-2 and vascular endothelial growth factor in healthy dogs and dogs with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(2), 569–577. <https://doi.org/10.1111/jvim.15369>
- Lembke, K., Parashar, S., & Simpson, S. (2017). Sensitivity and Specificity of SIRS, qSOFA and Severe Sepsis for Mortality of Patients Presenting to the Emergency Department With Suspected Infection. *Chest*, 152(4), A401. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.08.427>
- Levitt, D. G., Levitt, J. E., & Levitt, M. D. (2020). Quantitative Assessment of Blood Lactate in Shock: Measure of Hypoxia or Beneficial Energy Source. In *BioMed Research International* (2020). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2020/2608318>
- Liu, S., He, C., He, W., & Jiang, T. (2020). Lactate-enhanced-qSOFA (LqSOFA) score is superior to the other four rapid scoring tools in predicting in-hospital mortality rate of the sepsis patients. *Annals of Translational Medicine*, 8(16), 1013–1013. <https://doi.org/10.21037/atm-20-5410>
- Liu, Z., Meng, Z., Li, Y., Zhao, J., Wu, S., Gou, S., & Wu, H. (2019). Prognostic accuracy of the serum lactate level, the SOFA score and the qSOFA score for mortality among adults with Sepsis. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 27(1). <https://doi.org/10.1186/s13049-019-0609-3>
- Martín-Rodríguez, F., López-Izquierdo, R., Castro Villamor, M., delPozo-Vegas, C., Sánchez-Soberón, I., Delgado-Benito, J., Carbajosa Rodríguez, V., Leonardo, R., & Martín-Conty, J. (2020). Head-to-head comparison of pre-hospital qSOFA and lactate-qSOFA for predicting sepsis in patients with and without suspected infection. A multicenter prospective cohort study. *Archives of Medical Science*. <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.92901>
- Mira, J. C., Gentile, L. F., Mathias, B. J., Efron, P. A., Brakenridge, S. C., Mohr, A. M., Moore, F. A., & Moldawer, L. L. (2017). Sepsis pathophysiology, chronic critical illness, and persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome. *Critical Care Medicine*, 45(2), 253–262. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002074>
- Misango, D., Pattnaik, R., Baker, T., Dünser, M. W., Dondorp, A. M., & Schultz, M. J. (2017). Haemodynamic assessment and support in sepsis and septic shock in resource-limited settings. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 111(11), 483–489. <https://doi.org/10.1093/trstmh/try007>

- Montague, B., Summers, A., Bhawal, R., Anderson, E. T., Kraus-Malett, S., Zhang, S., & Goggs, R. (2022). Identifying potential biomarkers and therapeutic targets for dogs with sepsis using metabolomics and lipidomics analyses. *PLoS ONE*, 17(7 July). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271137>
- Montealegre, F., & Lyons, B. M. (2021). Fluid Therapy in Dogs and Cats With Sepsis. In *Frontiers in Veterinary Science* (Volume 8). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.622127>
- Mooney, E., Raw, C., & Hughes, D. (2014). Plasma lactate concentration as a prognostic biomarker in dogs with gastric dilation and volvulus. *Topics in Companion Animal Medicine*, 29(3), 71–76. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2014.09.005>
- Moskowitz, A., Patel, P. V., Grossestreuer, A. V., Chase, M., Shapiro, N. I., Berg, K., Cocchi, M. N., Holmberg, M. J., & Donnino, M. W. (2017). Quick sequential organ failure assessment and systemic inflammatory response syndrome criteria as predictors of critical care intervention among patients with suspected infection. *Critical Care Medicine*, 45(11), 1813–1819. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002622>
- Napolitano, L. M. (2018). Sepsis 2018: Definitions and Guideline Changes. *Surgical Infections*, 19(2), 117–125. <https://doi.org/10.1089/sur.2017.278>
- Nevill, A., Kuhn, L., Thompson, J., & Morphet, J. (2021). The influence of nurse allocated triage category on the care of patients with sepsis in the emergency department: A retrospective review. *Australasian Emergency Care*, 24(2), 121–126. <https://doi.org/10.1016/j.auec.2020.09.002>
- Oikonomidis, I. L., Theodorou, K., Papaioannou, E., Xenoulis, P. G., Adamama-Moraitou, K. K., Steiner, J. M., Kritsepi-Konstantinou, M., Suchodolski, J. S., Rallis, T., & Soubasis, N. (2021). Serial measurement of thyroid hormones in hospitalised dogs with canine parvoviral enteritis: Incidence of non-thyroidal illness syndrome and its association with outcome and systemic inflammatory response syndrome. *Veterinary Journal*, 274. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2021.105715>
- Oron, L. D., Klainbart, S., Bruchim, Y., McMurray, J., Boysen, S., Saar, M., & Kelmer, E. (2018). Comparison of saphenous and cephalic blood lactate concentrations in dogs with gastric dilatation and volvulus: 45 cases. *Canadian Journal of Veterinary Research = Revue Canadienne de Recherche Veterinaire*, 82(4), 271–277. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30363379>

- Ortolani, J. M., & Bellis, T. J. (2021). Evaluation of the quick sequential organ failure assessment score plus lactate in critically ill dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 62(10), 874–880. <https://doi.org/10.1111/jsap.13381>
- Osgood, A. M., Hollenbeck, D., & Yankin, I. (2022). Evaluation of quick sequential organ failure scores in dogs with severe sepsis and septic shock. *Journal of Small Animal Practice*, 63(10), 739–746. <https://doi.org/10.1111/jsap.13522>
- Pan, J., Peng, M., Liao, C., Hu, X., Wang, A., & Li, X. (2019). Relative efficacy and safety of early lactate clearance-guided therapy resuscitation in patients with sepsis; A meta-analysis. In *Medicine (United States)* (Volume 98, Issue 8). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014453>
- Pierini, A., Gori, E., Lippi, I., Lubas, G., & Marchetti, V. (2020). Are leukocyte and platelet abnormalities and complete blood count ratios potential prognostic markers in canine sepsis? *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 1–7. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.578846>
- Purcarea, A., & Sovaila, S. (2020). Sepsis, a 2020 review for the internist. *Romanian Journal of Internal Medicine = Revue Roumaine de Medecine Interne*, 58(3), 129–137. <https://doi.org/10.2478/rjim-2020-0012>
- Quinten, V. M., Van Meurs, M., Wolffensperger, A. E., Ter Maaten, J. C., & Ligtenberg, J. J. M. (2018). Sepsis patients in the emergency department: Stratification using the Clinical Impression Score, Predisposition, Infection, Response and Organ dysfunction score or quick Sequential Organ Failure Assessment score? *European Journal of Emergency Medicine*, 25(5), 328–334. <https://doi.org/10.1097/MEJ.0000000000000460>
- 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*, 317(3), 290. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.20328>
- Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., Kumar, A., Sevransky, J. E., Sprung, C. L., Nunnally, M. E., Rochwerg, B., Rubenfeld, G. D., Angus, D. C., Annane, D., Beale, R. J., Bellinghan, G. J., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Coopersmith, C., ... Dellinger, R. P. (2017). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Medicine*, 43(3), 304–377. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>

- Ripanti, D., Dino, G., Piovano, G., & Farca, A. M. (2012). Anwendung des Sequential Organ Failure Assessment Score zur Beurteilung kritisch erkrankter Hunde: Erste Ergebnisse. *Schweizer Archiv Fur Tierheilkunde*, 154(8), 325–330. <https://doi.org/10.1024/0036-7281/a000356>
- Rodrigues Rosa, K., de Lira Silva, M., Livia Silva Fonsêca Moreira de Medeiros, R., & Carlos de Oliveira Júnior, F. (2019). A aplicação da pontuação rápida de avaliação de falha de órgãos sequenciais (qsofa) como marcador diagnóstico na sepse: revisão integrativa. *Revista Interdisciplinar Em Saúde*, 6(5), 153–171. <https://doi.org/10.35621/23587490.v6.n5.p153-171>
- Romanelli, D., & Farrell, M. W. (2023). AVPU Scale. In *StatPearls*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25290953>
- Rosenstein, P. G., Tennent-Brown, B. S., & Hughes, D. (2018). Clinical use of plasma lactate concentration. Part 1: Physiology, pathophysiology, and measurement. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 28(2), 85–105. <https://doi.org/10.1111/vec.12708>
- Salomão, R., Ferreira, B. L., Salomão, M. C., Santos, S. S., Azevedo, L. C. P., & Brunialti, M. K. C. (2019). Sepsis: Evolving concepts and challenges. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 52(4). <https://doi.org/10.1590/1414-431x20198595>
- Sartelli, M., Kluger, Y., Ansaloni, L., Hardcastle, T. C., Rello, J., Watkins, R. R., Bassetti, M., Giamarellou, E., Coccolini, F., Abu-Zidan, F. M., Adesunkanmi, A. K., Augustin, G., Baiocchi, G. L., Bala, M., Baraket, O., Beltran, M. A., Jusoh, A. C., Demetrashvili, Z., De Simone, B., ... Catena, F. (2018). Raising concerns about the Sepsis-3 definitions. *World Journal of Emergency Surgery*, 13(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s13017-018-0165-6>
- Seymour, C. W., Liu, V. X., Iwashyna, T. J., Brunkhorst, F. M., Rea, T. D., Scherag, A., Rubenfeld, G., Kahn, J. M., Shankar-Hari, M., Singer, M., Deutschman, C. S., Escobar, G. J., & Angus, D. C. (2016). Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. *JAMA*, 315(8), 762. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0288>
- Sharp, C. R., Rozanski, E. A., Finn, E., & Borrego, E. J. (2020). The pattern of mortality in dogs with gastric dilatation and volvulus. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 30(2), 232–238. <https://doi.org/10.1111/vec.12932>
- Shetty, A., Macdonald, S. P. J., Keijzers, G., Williams, J. M., Tang, B., de Groot, B., Thompson, K., Fraser, J. F., Finfer, S., Bellomo, R., & Iredell, J. (2018). Review article: Sepsis in the emergency department – Part 2:

- Investigations and monitoring. In *EMA - Emergency Medicine Australasia* (Volume 30, Issue 1, pp. 4–12). Blackwell Publishing. <https://doi.org/10.1111/1742-6723.12924>
- Shetty, A., MacDonald, S. P., Williams, J. M., van Bockxmeer, J., de Groot, B., Esteve Cuevas, L. M., Ansems, A., Green, M., Thompson, K., Lander, H., Greenslade, J., Finfer, S., & Iredell, J. (2017). Lactate ≥ 2 mmol/L plus qSOFA improves utility over qSOFA alone in emergency department patients presenting with suspected sepsis. *Emergency Medicine Australasia*, 29(6), 626–634. <https://doi.org/10.1111/1742-6723.12894>
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Coopersmith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., Poll, T. Der, Vincent, J. L., & Angus, D. C. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Volume 315, Issue 8, pp. 801–810). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Sinto, R., Suwanto, S., Lie, K. C., Harimurti, K., Widodo, D., & Pohan, H. T. (2020). Prognostic accuracy of the quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA)-lactate criteria for mortality in adults with suspected bacterial infection in the emergency department of a hospital with limited resources. *Emergency Medicine Journal*, 37(6), 363–369. <https://doi.org/10.1136/emered-2018-208361>
- Smith, D., & Bowden, T. (2017). Using the ABCDE approach to assess the deteriorating patient. *Nursing Standard*, 32(14), 51–63. <https://doi.org/10.7748/ns.2017.e11030>
- Song, J. U., Sin, C. K., Park, H. K., Shim, S. R., & Lee, J. (2018). Performance of the quick Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment score as a prognostic tool in infected patients outside the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-018-1952-x>
- Spiegel, R., Gordon, D., & Marik, P. E. (2020). The origins of the Lacto-Bolo reflex: The mythology of lactate in sepsis. In *Journal of Thoracic Disease* (Volume 2, pp. S48–S53). AME Publishing Company. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.11.48>
- Spillane, A. M., Haraschak, J. L., Gephard, S. E., Nerderman, B. E., Fick, M. E., & Reinhart, J. M. (2023). Evaluating the clinical utility of the systemic inflammatory response syndrome criteria in dogs and cats presenting to

- an emergency department. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 33(3), 315–326. <https://doi.org/10.1111/vec.13293>
- Stastny, T., Koenigshof, A. M., Brado, G. E., Chan, E. K., & Levy, N. A. (2022). Retrospective evaluation of the prognostic utility of quick sequential organ failure assessment scores in dogs with surgically treated sepsis (2011-2018): 204 cases. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 32(1), 68–74. <https://doi.org/10.1111/vec.13101>
- Stephens, E. H., Epting, C. L., Backer, C. L., & Wald, E. L. (2020). Hyperlactatemia: An Update on Postoperative Lactate. In *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery* (Volume 11, Issue 3, pp. 316–324). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/2150135120903977>
- Suetrong, B., & Walley, K. R. (2016). Lactic acidosis in sepsis: It's Not All anaerobic: Implications for diagnosis and management. In *Chest* (Volume 149, Issue 1, pp. 252–261). American College of Chest Physicians. <https://doi.org/10.1378/chest.15-1703>
- Swales, H., Batchelor, D. J., & O'Connell, E. M. (2020). Evaluation of serum cortisol concentration as a prognostic indicator for nonsurvival to hospital discharge in critically ill dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 256(9), 1034–1040. <https://doi.org/10.2460/javma.256.9.1034>
- Tiwari-Heckler, S., Robson, S. C., & Longhi, M. S. (2022). Mitochondria Drive Immune Responses in Critical Disease. In *Cells* (Volume 11, Issue 24). MDPI. <https://doi.org/10.3390/cells11244113>
- Van Wyngene, L., Vandewalle, J., & Libert, C. (2018). Reprogramming of basic metabolic pathways in microbial sepsis: therapeutic targets at last? *EMBO Molecular Medicine*, 10(8). <https://doi.org/10.15252/emmm.201708712>
- Wang, C. H., Huang, C. H., Chang, W. T., Tsai, M. S., Yu, P. H., Wu, Y. W., Hung, K. Y., & Chen, W. J. (2015). Monitoring of serum lactate level during cardiopulmonary resuscitation in adult in-hospital cardiac arrest. *Critical Care*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1058-7>
- Wang, J., Strich, J. R., Applefeld, W. N., Sun, J., Cui, X., Natanson, C., & Eichacker, P. Q. (2020). Driving blind: Instituting SEP-1 without high quality outcomes data. In *Journal of Thoracic Disease* (Volume 2, pp. S22–S26). AME Publishing Company. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.12.100>

- Wasyluk, W., Wasyluk, M., & Zwolak, A. (2021). Sepsis as a pan-endocrine illness—endocrine disorders in septic patients. In *Journal of Clinical Medicine* (Volume 10, Issue 10). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jcm10102075>
- Wasyluk, W., & Zwolak, A. (2021). Metabolic alterations in sepsis. *Journal of Clinical Medicine*, 10(11). <https://doi.org/10.3390/jcm10112412>
- Yang, H., Du, L., & Zhang, Z. (2020). Potential biomarkers in septic shock besides lactate. In *Experimental Biology and Medicine* (Volume 245, Issue 12, pp. 1066–1072). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/1535370220919076>
- Zhang, H., Sun, Y., An, X., & Ma, X. (2021). Unfractionated Heparin Improves the Intestinal Microcirculation in a Canine Septic Shock Model. *Mediators of Inflammation*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/9985397>
- Zhang, Y., Luo, H., Wang, H., Zheng, Z., & Ooi, O. C. (2020). Validation of prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among cardiac-, thoracic-, and vascular-surgery patients admitted to a cardiothoracic intensive care unit. *Journal of Cardiac Surgery*, 35(1), 118–127. <https://doi.org/10.1111/jocs.14331>
- Zhou, H., Lan, T., & Guo, S. (2020). Prognostic Prediction Value of qSOFA, SOFA, and Admission Lactate in Septic Patients with Community-Acquired Pneumonia in Emergency Department. *Emergency Medicine International*, 2020, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2020/7979353>

Anexo 1 – ORBEA



Órgão Responsável pelo Bem-Estar dos Animais do Instituto Politécnico de Portalegre
ORBEA – IPPortalegre

PARECER 04/2023

O Órgão Responsável pelo Bem-Estar dos Animais do Instituto Politécnico de Portalegre (ORBEA – IPPortalegre), designado pelo Despacho 06/2023 do Sr. Presidente do Instituto Politécnico de Portalegre, avaliou no dia 16 de fevereiro de 2023 o pedido de avaliação do projeto/atividade intitulado/a: **Aplicação de dois marcadores de prognóstico qSOFA e LqSOFA3: Um estudo em cães em estado crítico nas 48h de permanência na UCI**, cujo promotor é **Paula Rute Rodrigues Gomes**, e analisou a proposta tendo em consideração os pressupostos previstos no Decreto-Lei nº 113/2013, de 7 de agosto, designadamente:

- Envolvimento de procedimentos com animais, conforme a definição prevista na alínea h) do art.º 3º do Decreto-Lei nº 113/2013, de 7 de agosto e, em caso afirmativo:
- Grau de severidade dos mesmos e adequação do perfil da pessoa responsável pela sua execução;
- Objetivos previstos e seu enquadramento;
- Justificação da realização dos procedimentos, tendo em conta os princípios dos 3R (*replace, reduce, refine*);
- Envolvimento da ocorrência de animais;
- Utilização de espécies animais sujeitas a restrições especiais e requisitos específicos;
- Realização de procedimentos excluídos do âmbito de aplicação do Decreto-Lei n.º 113/2013, de 7 de agosto;

Na sequência da análise produzida por um painel de 2 avaliadores sobre a documentação submetida, o ORBEA - IPPortalegre decidiu emitir **PARECER FAVORÁVEL** à proposta, sendo que a mesma dispensa a submissão de pedido de autorização à Direção Geral de Alimentação e Veterinária.

A Diretora do ORBEA – IPPortalegre,



Praça do Município, 11 | 7300-110 Portalegre | T +351 245 301 500 | F +351 245 330 353 | E geral@ipportalegre.pt

www.ipportalegre.pt

IPP.GER.4-Rev.5

Anexo 2 - Sistema ABCDE (Airway, Breathing, Circulation, Disability, Examination/ Exposure)

A Airway (Vias Aérea)	• Observar qualquer som anormal das vias aéreas que possa estar associado ao fluxo de ar turbulento e sinalizar uma obstrução parcial das vias aéreas. Esses sons incluem ronco, gorgolejo, engasgo ou estridor.
B Breathing (Respiração)	• Avaliar frequência, profundidade e padrão respiratório; • Observar a parede torácica quanto à forma, expansão e simetria; • Observar a presença de cicatrizes cirúrgicas ou quaisquer outras anormalidades; • Observar se o paciente está a utilizar músculos acessórios como pescoço, ombro e abdominais; • Medir as saturações de oxigênio (SpO2) da hemoglobina por meio de pulsoximetro; • Observar evidências de cianose; • Observar existência de tosse, se tosse produtiva observar a secreção; • Auscultar a presença de sons adventício por exemplo, borborigmos intestinais; • Considerar a necessidade de observações adicionais por exemplo, pico expiratório.
C Circulation (Circulação)	• Avaliar frequência cardíaca, ritmo e volume; • Medir a pressão arterial; • Avaliar a cor e a temperatura da pele; • Medir o tempo de repleção capilar; • Registrar a produção de urina; • Avaliar o equilíbrio hídrico; • Avaliar a presença ou a necessidade de um acesso vascular; • Avaliar a necessidade de colher sangue; • Avaliar a necessidade realizar eletrocardiograma.
D Disability (Função neurológica)	• Avaliação rápida do nível de consciência por exemplo usando a ferramenta AVPU; • Avaliar a necessidade do uso da Escala de Coma de Glasgow; • Avaliar a sensibilidade dos membros e o reflexo pupilar; • Verifique a administração de medicamentos/drogas que possam diminuir o nível de consciência.
E Examination (Avaliação completa)	• Realizar uma inspeção completa, procurar evidências de hemorragia, erupção cutânea, hematomas ou edema, entre outras anormalidades; • Observar evidências de trombose venosa profunda; • Medir a temperatura, indicativo de hipertermia ou hipotermia.

Anexo 3 - Consentimento informado



DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Ao participante/representante:

Por favor, leia com atenção todo o conteúdo deste documento. Não hesite em solicitar mais informações caso não estiver completamente esclarecido.

Exm^{da}(^a) Senhor(a)

No âmbito do projeto do Mestrado em Enfermagem Veterinária de Animais de Companhia a investigadora Paula Gomes, pretende realizar um estudo/projeto de investigação com o tema “Aplicação de dois marcadores de prognóstico qSOFA e LqSOFA: um estudo em cães em estado crítico nas 48h de permanência na unidade de cuidados intensivos” e cujo objetivo principal é aplicar e comparar as escalas qSOFA e LqSOFA em pacientes internados de forma a verificar a sua utilidade na deteção de pacientes críticos, na monitorização da evolução do estado clínico e no prognóstico do paciente.

A evolução dos conhecimentos científicos, nos mais diversos domínios, tem sido possível graças ao contributo da investigação, por isso reveste-se de elevada importância a sua colaboração através da sua participação.

A sépsis é uma resposta desregulada que um hospedeiro apresenta a uma infeção, levando a uma disfunção orgânica potencialmente fatal. O seu diagnóstico e avaliação da sua gravidade é complexa, uma vez que possui sintomas bastante inespecíficos.

A escala Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) permite identificar pacientes com suspeita de infeção e possui um alto valor preditivo de mortalidade, no entanto, apresenta baixa sensibilidade. O aumento do lactato, resultante do metabolismo anaeróbio celular, está relacionado com o aumento do risco de mortalidade.

A combinação de um biomarcador, como o lactato, com escalas pré-existentes, como qSOFA, podem melhorar a rapidez no reconhecimento da sépsis, melhorando a mortalidade geral dos pacientes e a morbilidade.

Deste modo, solicita-se a colaboração de V. Exa para a doação de três amostra de sangue do seu animal de companhia, a primeira no momento da admissão, a segunda após 24h e a terceira após 48h, bem como a recolha e o registo de parâmetros vitais e a aplicação de escalas.

Mais se informa que tais práticas são isentas de riscos e que ao participar pode beneficiar do conhecimento sobre o estado clínico do seu animal de companhia, sem que, no entanto, lhe seja atribuído qualquer benefício financeiro ou encargo.

As amostras biológicas serão estudadas logo após a recolha no Hospital Veterinário Muralha de Évora e todos os dados recolhidos serão tratados com confidencialidade, pelo que a sua privacidade será respeitada e a sua identidade não será revelada. Os resultados serão comunicados, aos tutores que colaboraram no estudo pela Médica Veterinária responsável pelo internamento do Hospital Veterinário Muralha de Évora, sempre que esta o considere pertinente.

É ainda de salientar que os voluntários deste estudo estarão a contribuir para o avanço do conhecimento científico no que respeita à sépsis e a monitorização/reconhecimento de pacientes críticos. A sépsis é a décima causa de morte mais comum em todo o mundo e a causa mais comum de morte em pacientes com infeções, especialmente quando não é identificada e tratada rapidamente.

Informa-se que a participação é voluntária, podendo V. Exa. desistir a qualquer momento, sem qualquer consequência prejudicial discriminatória na relação com o Hospital Veterinário Muralha de Évora e na prestação de cuidados de saúde ao seu animal, e que o anonimato e a confidencialidade dos dados serão mantidos, sendo que todos os dados recolhidos serão apenas acessíveis aos profissionais de saúde experientes, pois os investigadores consagram como obrigação e dever o sigilo profissional.

Importa ainda lembrar que os investigadores deste projeto não têm qualquer benefício financeiro, mas têm suporte para realizar este estudo científico.

Declaração de participante:

-Declaro ter compreendido os objetivos, riscos e benefícios do estudo, explicados pelo investigador que assina este documento;

-Declaro ter-me sido dada a oportunidade de fazer todas as perguntas sobre o assunto e para todas elas ter obtido resposta esclarecedora;

-Declaro ter-me sido assegurado que toda a informação obtida neste estudo será estritamente confidencial e que a minha identidade nunca será revelada em qualquer relatório ou publicação, ou a qualquer pessoa não relacionada diretamente com este estudo, a menos que eu venha a autorizar por escrito;

-Declaro ter-me sido garantido que não haverá prejuízo dos meus direitos se não consentir ou desistir a qualquer momento;

Assim, depois de devidamente informado(a) e esclarecido(a) autorizo a participação neste estudo:

Data: __/__/__

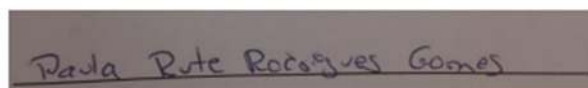
Nome: _____

ASSINATURA DO TUTOR

Declaro que prestei a informação adequada e me certifiquei que a mesma foi entendida, ficando o participante informado e esclarecido:

Investigador principal Paula Gomes

Data: 01 Fevereiro 2023

A rectangular box containing a handwritten signature in dark ink. The signature reads "Paula Rute Rodrigues Gomes".

Escola Superior Agrária de Elvas, Instituto Politécnico de Portalegre

Edifício Quartel do Trem - Avenida 14 de janeiro nº 21 7350-092 Elvas, Portugal

Anexo 4 – Folha de registo de dados

Número do Paciente: _____



FOLHA DE REGISTO DE DADOS

Paciente: _____ Tutor: _____

Idade: _____ Sexo: _____ Raça: _____

Data: _____ Hora: _____ Data: _____ Hora: _____ Data: _____ Hora: _____

Recolha de dados	Admissão	24H	48H
Frequência respiratória (rpm)			
Estado mental*			
Pressão arterial sistólica (mmHg)			
Lactato			

*A- (Alerta) – o paciente está alerta e responsivo a estímulos externos; V -(Verbal) – o paciente está prostrado mas responde a estímulos verbais; P- (Dor) – o paciente está em estupor e apenas responde a estímulos dolorosos; U- (Sem resposta) – o paciente está em coma, não responsivo a estímulos

Óbito ☐ Eutanásia ☐ Alta ☐ Data: ____/____/____ Hora: ____:____

Classificação do paciente na admissão:

Parâmetros do paciente	Grupo SIRS	Grupo Sépsis	Grupo outras emergências
	2/4 Critérios	2/4 Critérios SIRS	Sem critérios SIRS ou Sépsis
	Temperatura <38,1°C ou >39,2°C		Paciente em situação crítica com risco iminente de vida.
	Fr. Cardíaca >120bpm	+	História /diagnóstico:
	Fr. Respiratória >20rpm	Infeção documentada ou altamente suspeita.	
	Contagem leucócitos <6,0x10 ⁹ L ou >16,0x10 ⁹ L; >3% Neutrófilos	Local da infeção:	

Critérios SOFA apenas pacientes sépticos:

PaO ₂ /FiO ₂		PAM	
Plaquetas		Escala de Glasgow	
Bilirrubina		Creatinina	

Anexo 5 - Escala AVPU (Alert, Verbal, Pain, Unresponsive)

A Alert (Alerta)	O paciente está alerta e responsivo a estímulos externos, está ciente do examinador e do ambiente que o rodeia de forma independente, consegue seguir comandos, abre os olhos espontaneamente e segue objetos.
V Verbally (Verbal)	O paciente está prostrado mas responsivo a estímulos verbais, os olhos do paciente abrem apenas em resposta a um estímulo verbal dirigido a ele, consegue reagir a esse estímulo verbal de forma direta e significativa.
P Painfully (Dor)	O paciente está em estupor e apenas responde a estímulos dolorosos, consegue-se mover, gemer ou garrir em resposta a esses estímulos dolorosos.
U Unresponsive (Sem resposta)	O paciente está em coma, não responsivo a estímulos, verbais ou dolorosos.