ADRIANE REINOLDES

**Avaliação dos níveis de glicose, insulina, cortisol e glucagon
em cães com sepse grave submetidos ao tratamento intensivo**

São Paulo
2010

ADRIANE REINOLDES

**Avaliação dos níveis de glicose, insulina, cortisol e glucagon em cães com
sepse grave submetidos ao tratamento intensivo**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Departamento:
Cirurgia

Área de Concentração:
Clínica Cirúrgica Veterinária

Orientadora:
Profª Drª Silvia Renata Gaido Cortopassi

São Paulo
2010

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da
Universidade de São Paulo)

T.2398
FMVZ

Reinoldes, Adriane

Avaliação dos níveis de glicose, insulina, cortisol e glucagon em cães com sepse grave submetidos ao tratamento intensivo / Adriane Reinoldes. -- 2010.

101 f. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Cirurgia, São Paulo, 2011.

Programa de Pós-Graduação: Clínica Cirúrgica Veterinária.
Área de concentração: Clínica Cirúrgica Veterinária.

Orientador: Profa. Dra. Sílvia Renata Gaido Cortopassi.

1. Sepse grave. 2. Glicose. 3. Glucagon. 4. Cortisol. 5. Insulina. I. Título.

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado: "Avaliação da glicose durante o período de internação de cães com sepse", protocolado sob o nº1578/2008, utilizando 60 (sessenta) cães, sob a responsabilidade da Profa. Dra. Silvia Renata Gaido Cortopassi, está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da Comissão de Bioética da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo e foi aprovado em reunião de 11/02/09.

(We certify that the Research "Evaluation of glucose during the intensive care period of dogs with sepsis", protocol number 1578/2008, utilizing 60 (sixty) dogs, under the responsibility Profa. Dra. Silvia Renata Gaido Cortopassi, agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by Bioethic Commission of the School of Veterinary Medicine and Zootechny of University of São Paulo and was approved in the meeting of day 02/11/09).

São Paulo, 12 de fevereiro de 2009

Prof. Dr. José Luis Bernardino Merusse
Presidente da Comissão de Bioética
FMVZ/USP

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: REINOLDES, Adriane

Título: Avaliação dos níveis de glicose, insulina, cortisol e glucagon em cães com sepse grave submetidos ao tratamento intensivo

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

***Aos meus Pais João Reinoldes e Maria Aparecida
Martins Reinoldes, ao meu querido esposo Victor
Ferauche por toda dedicação e amor.***

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Silvia Renata Gaido Cortopassi por ter me orientado.

Aos meus amigos Andreza Conti Patara, Bruno Gregnanin Pedron, Ewaldo Mattos Junior, Haley da Silva Carvalho, Juliana Caldeira, Kátia Yuri Fukuda, Marcelo Faustino, Marcelo Kitsis, Mariana Semião Franscisco e Tabatha do Amaral Kalenski, Diogo Gorayeb de Castro e Jakeline Paola Zanon fundamentais na realização de um projeto em equipe.

À Professora Doutora Clair de Matos Oliveira por toda colaboração no desenvolvimento deste estudo.

À Professora Doutora Ana Carolina Brandão de Campos Fonseca Pinto pela colaboração no desenvolvimento deste projeto.

À Professora Denise Saretta Schwartz pela colaboração no desenvolvimento deste projeto.

Aos enfermeiros do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia Elizabeth da Silva Martins, Laércio Antonio da Silva e Nelson de Jesus pelo auxílio e compreensão nas horas difíceis do projeto.

Aos Secretários Belarmino Ney Pereira e Alexandra Souza por toda compreensão a todos os pós-graduandos.

Aos meus amigos Kátia Cristina Kimura, Keila Regina Godoy, Leonardo Pinto Brandão, Márcia de Moraes Oliveira, que indiretamente me ajudaram com seu apoio e vibração positiva.

Aos animais que participaram do projeto no grupo controle Dandry, Ranny, Yume, Doris, Bela, Lilica, Vicky, Nana, Morena e Lilith, foram anjos de quatro patas, pois se doaram mesmo apesar de estarem saudáveis.

Aos proprietários do grupo controle Reginaldo Reinoldes, Luciana Ferreira Nunes, Tabatha do Amaral Kalenski, Keila Regina Godoy, Kátia Cristina Kimura, Maria Letícia Tescaro Piffer e Ludimila Moroz que confiaram em mim e deixaram seus animais participarem do projeto.

Aos animais que participaram do projeto no grupo de sepse Paola, Pantera, Tália, Preta, Sharona, kika, Monique, Babaloo, Moragana, Mel, Baby, Nina e Lessie.

Aos funcionários do Laboratório Clínico do HOVET – FMVZ/USP, Clara Satsuki Mori, Maria Luisa Franchini, Creide Donizete Costa, Edna Santana dos Santos, Marli Elizabete Ferreira de Castro, Maria Helena da Silva Pelissari, Samantha Ive Miyashiro e Claudia Regina Stricagnolo, por toda compreensão e paciência.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo pelo apoio financeiro.

RESUMO

REINOLDES, A. **Avaliação dos níveis de glicose, insulina, cortisol e glucagon em cães com sepse grave submetidos ao tratamento intensivo.** [Evaluation of glucose, insulin, cortisol and glucagon levels in dogs with severe sepsis submitted to intensive treatment]. 2011. 101 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

Com o objetivo de analisar a evolução dos níveis de glicose e dos hormônios insulina, glucagon e cortisol de cadelas com piometra e sepse grave durante o tratamento intensivo, foram estudadas 13 cadelas que apresentaram duas alterações na resposta inflamatória sistêmica e no mínimo uma disfunção orgânica. Antes do procedimento cirúrgico foram colhidas amostras para realização de exames laboratoriais e avaliação dos níveis dos hormônios insulina, glucagon e cortisol. Durante o período de internação, os animais foram avaliados diariamente por meio da análise de perfis bioquímicos renal e hepático, hemograma, sódio, potássio, insulina, glucagon e cortisol. O nível de glicose foi avaliado antes do procedimento cirúrgico, a cada 3 h nas primeiras 6 h e a cada 6 h até a alta ou óbito dos pacientes. Após o procedimento cirúrgico, os animais obtiveram a inserção do aparelho de CGMS no subcutâneo, para avaliação da glicose subcutânea. Um grupo controle com nove animais foram submetidos às mesmas dosagens de glicose do grupo sepse. Para a análise estatística da comparação dos valores obtidos para o grupo controle foi utilizado o teste não paramétrico Wilcoxon. Para avaliação da glicose, glucagon, cortisol, insulina, sódio e potássio para o grupo sepse, utilizou-se abordagem de modelos mistos com medidas repetidas. Os animais do grupo sepse apresentaram $7,37 \pm 1,66$ anos de idade e $23,88 \pm 8,5$ kg de peso corpóreo. No primeiro dia de internação, 23 % dos animais apresentaram hiperglicemia e estes animais permaneceram maior período de internação quando comparado com os demais animais. Nenhum animal apresentou hipoglicemia; apenas a técnica utilizada com Medsense Optium® apresentou valores superiores quando comparado com os valores de referência. Os animais apresentaram valores elevados de glucagon no primeiro dia quando comparado com o último dia de internação; o mesmo comportamento foi apresentado pelo cortisol e insulina. Como conclusão do estudo os animais com sepse grave apresentaram hiperglicemia e elevação dos hormônios glucagon, cortisol e insulina que tenderam a normalização na alta.

Palavras-chave: Cães. Sepses grave. Glicose. Glucagon. Cortisol. Insulina.

ABSTRACT

REINOLDES, A. **Evaluation of glucose, insulin, cortisol and glucagon levels in dogs with severe sepsis submitted to intensive treatment.** [Avaliação dos níveis de glicose, insulina, cortisol e glucagon em cães com sepse grave submetidos ao tratamento intensivo]. 2011. 101 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

Aiming the analysis of glucose, insulin, glucagon and cortisol hormones levels in female dogs with pyometra and severe sepsis during intensive treatment. It was studied 13 female dogs with pyometra diagnosis and severe sepsis, which, the animals presented two alterations on the systemic inflammation response and at least one organic dysfunction. Before surgical procedure, samples were collected to laboratory exams realization and evaluation of hormones levels (insulin, glucagon and cortisol). During the interning time, the animals were evaluated daily through the renal and hepatic biochemical profile analysis, hemogram, sodium, potassium, insulin, glucagon and cortisol. The level of glucose was evaluated before the surgical procedure, every 3 hours in the first 6 hours and every 6 hours until patient discharge or patient death. After the surgical procedure, the animals received the CGMS introduction in subcutaneous, for glucose subcutaneous evaluation. A control group of nine animals were submitted to the same dosages of glucose from sepsis group. For statistical analysis of values comparison obtained to the control group was utilized the non parametric testing of Wilcoxon. For glucose evaluation, glucagon, cortisol, insulin, sodium and potassium to the sepsis group, was utilized the mixed model approach with repeated measurements. The animals of sepsis group presented $7,37 \pm 1,66$ years and $23,88 \pm 8,5$ Kg of body weight. At the first interning day, 23% of animals presented hyperglycemia and these animals remained with a longer interning period when compared with other animals. None of animals presented hypoglycemia; there was a difference only related to the utilized technique (Medsense Optium® presented higher values when compared to the reference values). The animals presented high values if glucagon at the first day when compared to the last interning day; the same was noticed with cortisol and insulin. As conclusion to this study, the animals with severe sepsis presented hyperglycemia and increase of hormones levels of glucagon, cortisol and insulin, which tendered to normalization on their discharge.

Key – words: Dogs. Severe sepsis. Glucose. Glucagon. Cortisol. Insulin.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Representação gráfica dos valores médios da glicose em mg/dL da primeira, segunda e terceira mensurações da glicose obtidas por meio do Optium®, Accu-chek®, Guardian® e método de referência (Padrão).....	44
Figura 2 -	Representação gráfica da primeira mensuração da glicose (mg/dL) obtida pelo Medisense Optium® e método de referência (Padrão), demonstrando alta correlação linear e alta homogeneidade.....	45
Figura 3 -	Representação gráfica da segunda mensuração da glicose (mg/dL) obtida pelo Medisense Optium® e método de referência (Padrão), demonstrando que não há correlação linear e nenhuma homogeneidade.....	46
Figura 4 -	Representação gráfica da terceira mensuração da glicose (mg/dL) obtida pelo Medisense Optium® e método de referência (Padrão), demonstrando que há pouca correlação linear e fraquíssima homogeneidade.....	46
Figura 5 -	Representação gráfica da primeira mensuração da glicose (mg/dL) obtida pelo Accu-Chek® e pelo método de referência (Padrão), demonstrando que há moderada correlação linear e moderada homogeneidade.....	47
Figura 6 -	Representação gráfica da segunda mensuração da glicose (mg/dL) obtida pelo Accu-Chek® e pelo método de referência (Padrão) demonstrando que há pouca correlação linear e fraquíssima homogeneidade.....	47
Figura 7 -	Representação gráfica da terceira mensuração da glicose (mg/dL) obtida pelo Accu-Chek® e pelo método de referência (Padrão), demonstrando que há baixa correlação linear e baixa homogeneidade.....	48
Figura 8 -	Representação gráfica da primeira mensuração da glicose (mg/dL) obtida pelo Guardian® e pelo método de referência (Padrão), demonstrando que há pouca correlação linear e fraquíssima homogeneidade.....	49
Figura 9 -	Representação gráfica da segunda mensuração da glicose (mg/dL) obtida pelo Guardian® e pelo método de referência (Padrão) demonstrando que há alta correlação linear e alta homogeneidade.....	50
Figura 10 -	Representação gráfica da terceira mensuração da glicose (mg/dL) obtida pelo Guardian® e pelo método de referência (Padrão), demonstrando que há pouca correlação linear e fraquíssima homogeneidade.....	50
Figura 11 -	Representação gráfica dos valores médios das mensurações da glicose (mg/dL) do grupo sepse, obtidos com o método de referência (Padrão), Optium®, Accu-chek® e Guardian®, nos momentos (M0, M4, M6, M10, M12, M14, M16, M18, M20, M22, M24).....	51
Figura 12 -	Representação gráfica dos valores das médias das mensurações da glicose em mg/dL do grupo sepse, obtidos com o método de referência (Padrão), Optium®, Accu-chek® e Guardian®, nas primeiras 36h de internação (M0, M4, M6, M8, M10, M12, M14, M16).....	55
Figura 13 -	Representação gráfica dos valores das médias do glucagon (pg/mL) no primeiro dia (Dia1), segundo dia (Dia 2), terceiro dia (Dia 3), quarto dia (Dia 4) , no primeiro retorno (após 10 dias do procedimento cirúrgico - Retorno 1), segundo retorno (Retorno 2 – uma semana após o primeiro retorno).....	58

Figura 14 - Representação gráfica dos valores das médias do cortisol ($\mu\text{g/mL}$) no primeiro dia (Dia1), segundo dia (Dia 2), terceiro dia (Dia 3), quarto dia (Dia 4) , no primeiro retorno (após 10 dias do procedimento cirúrgico - Retorno 1), segundo retorno (Retorno 2 – uma semana após o primeiro retorno).....	60
Figura 15 - Representação gráfica dos valores das médias da insulina ($\mu\text{UI/mL}$) no primeiro dia (Dia1), segundo dia (Dia 2), terceiro dia (Dia 3), quarto dia (Dia 4) , no primeiro retorno (após 10 dias do procedimento cirúrgico - Retorno 1), segundo retorno (Retorno 2 – uma semana após o primeiro retorno).....	61
Figura 16 - Representação gráfica dos valores das médias da glicemia método padrão (mg/dL), colheita realizada no mesmo momento dos hormônios, no primeiro dia (Dia1), segundo dia (Dia 2), terceiro dia (Dia 3), quarto dia (Dia 4) , no primeiro retorno (após 10 dias do procedimento cirúrgico - Retorno 1), segundo retorno (Retorno 2 – uma semana após o primeiro retorno).....	63
Figura 17 - Representação gráfica dos valores médios do sódio (mEq/L) dos animais do grupo sepseno primeiro dia (Dia 1), segundo dia (Dia 2), terceiro dia (Dia 3), quarto dia (Dia 4) de internação.....	68
Figura 18 - Representação gráfica dos valores médios do potássio sérico (mEq/L) nos diversos momentos de avaliação dos animais do grupo sepse, ou seja, M0, M4, M6, M8, M10, M12, M14, M16, M18, M20, M22, M24.....	70
Figura 19 - Foto do endométrio mostrando presença de intensa quantidade de neutrófilos, alguns plasmócitos e debris celulares no lúmen endometrial e envolvendo o estroma. H&E 10x.....	71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características individuais dos animais do grupo controle quanto à raça, idade (anos) e peso (kg) - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010.....	37
Tabela 2 - Características individuais dos animais do grupo sepse quanto à raça, idade (anos) e peso (kg) - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010.....	38
Tabela 3 - Variáveis de resposta inflamatória sistêmica individuais, apresentadas pelos animais do grupo sepse - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010.....	40
Tabela 4 - Variáveis de disfunção orgânica, apresentadas pelos animais do grupo sepse - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010.....	41
Tabela 5 - Valores individuais, médias e desvios-padrão, mínimas, medianas e máximas das três mensurações de glicose do grupo controle, obtidas com o Medisense Optium®, Accu-Chek®, Guardian® e método de referência (Padrão) (mg/dl) - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010.....	43
Tabela 6 – Valores individuais, médias, desvios-padrão, valores mínimos, mediana e máximos da glicose nos diferentes momentos de avaliação (M0, M4, M6, M8, M10, M12, M14, M16, M18, M20, M22 e M24) dos animais do Grupo Sepse, obtidos com os métodos de referência (Padrão), Optium®, Accu-chek® e Guardian® - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010.....	52
Tabela 7 - Valores do p das três técnicas (Optium®, Accu-chek® e Guardian®) em relação ao valor referência (Padrão) na técnica de comparações múltiplas - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010.....	55
Tabela 8 – Valores individuais, médias, respectivos desvios-padrão, mínimo, mediana e máximo valores do glucagon (pg/mL), cortisol (µg/dL), insulina (µUI/mL) e relação Insulina: glucagon dos animais do grupo controle no primeiro dia - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010.....	56
Tabela 9 - Valores individuais, médias e respectivos desvios-padrão, mínimos, medianas e máximos das mensurações do glucagon (pg/mL) realizada a colheita no primeiro dia (Dia 1), no segundo dia (Dia 2), no terceiro dia (Dia 3), no quarto dia (Dia 4), no primeiro retorno do animal (após 10 dias do procedimento cirúrgico - Retorno 1), segundo retorno (Retorno 2 – uma semana após o primeiro retorno) - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010.....	57
Tabela 10 - Valores de comparações múltiplas do glucagon (pg/mL) dos animais do grupo sepse - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010.....	58
Tabela 11 - Valores individuais, médias e desvios-padrão, mínimos, medianas e máximos das mensurações do cortisol (µg/mL) realizado a colheita no primeiro dia (Dia 1), segundo dia (Dia 2), terceiro dia (Dia 3), quarto dia (Dia 4) de internação, no primeiro retorno do animal (após 10 dias do procedimento cirúrgico - Retorno 1), segundo retorno (Retorno 2 – uma semana após o primeiro retorno) - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010.....	59
Tabela 12 - Valores de comparações múltiplas do cortisol (µg/mL) dos animais do grupo sepse - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010.....	60

Tabela 13 - Valores individuais, médias e desvios-padrão, mínimos, medianas e máximos das mensurações da insulina ($\mu\text{UI/mL}$) no primeiro dia (Dia 1), segundo dia (Dia 2), terceiro dia (Dia 3), quarto dia (Dia 4) de internação, no primeiro retorno do animal (após 10 dias do procedimento cirúrgico - Retorno 1), segundo retorno (Retorno 2 – uma semana após o primeiro retorno) - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010.....	61
Tabela 14 - Valores médios e desvios-padrão, mínimos, medianas e máximos das mensurações da glicemia (mg/mL) no primeiro dia (M1), segundo dia (M2), terceiro dia (M3), quarto dia (M4) de internação, no primeiro retorno do animal (após 10 dias do procedimento cirúrgico - Retorno 1), segundo retorno (Retorno 2 – uma semana após o primeiro retorno) - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010.....	62
Tabela 15 - Valores de comparações múltiplas da glicemia (mg/mL) dos animais do grupo sepse - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010.....	63
Tabela 16 - Análise de correlação linear da insulina, glucagon, cortisol e glicemia dos animais do grupo sepse - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010.....	64
Tabela 17 - Valores individuais da relação entre Insulina:Glucagon dos animais do grupo sepse no primeiro dia (Dia1), segundo dia (Dia2), terceiro dia (Dia 3), quarto dia (Dia 4) de internação (após 10 dias do procedimento cirúrgico - Retorno 1), segundo retorno (Retorno 2 – uma semana após o primeiro retorno) - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010.....	65
Tabela 18 - Valores individuais da relação entre Insulina:Glicemia dos animais do grupo sepse no primeiro dia (Dia1), segundo dia (Dia2), terceiro dia (Dia 3), quarto dia (Dia 4) de internação (após 10 dias do procedimento cirúrgico - Retorno 1), segundo retorno (Retorno 2 – uma semana após o primeiro retorno) - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010.....	66
Tabela 19 - Valores médios e desvios-padrão, mínimos, medianas e máximos das mensurações do sódio sérico (mEq/L) no primeiro dia (Dia 1), segundo dia (Dia 2), terceiro dia (Dia 3), quarto dia (Dia 4) de internação e dez dias após o procedimento cirúrgico (Retorno) - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010.....	67
Tabela 20 - Valores de comparações múltiplas dos valores do sódio sérico (mEq/L) dos animais do grupo sepse no primeiro dia (Dia 1), segundo dia (Dia 2) e terceiro dia (Dia 3) de internação - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010.....	68
Tabela 21 - Valores individuais, médias, respectivos desvios-padrão, mínimos, medianas e máximos das mensurações de potássio (mEq/L) nos momentos M0, M4, M6, M8, M10, M12, M14, M16, M18, M20, M22, M24, M retorno (após 10 dias do procedimento cirúrgico) - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010.....	69

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	hormônio adrenocorticotrópico
ALT	alanina amino transferase
bpm	batimentos por minuto
BT	bilirrubina total
dL	decilitro
FA	fosfatase alcalina
FC	frequência cardíaca
FR	frequência respiratória
g	grama
HCO ₃ ⁻	concentração plasmática de bicarbonato
kg	kilograma
L	litro
mEq	miliequivalente
mg	miligrama
min	minuto
mL	mililitro
mm ³	mililitro cúbico
mmHg	milímetros de mercúrio
mpm	movimento por minuto
PaO ₂	pressão parcial do oxigênio no sangue arterial
PaCO ₂	pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial
PAS	pressão arterial sistêmica sistólica
pg	picograma
pH	potencial hidrogeniônico
PT	proteína total plasmática
SaO ₂	saturação da oxi-hemoglobina no sangue arterial
U	unidade
UTI	unidade de terapia intensiva
µg	micrograma
°C	graus celsius

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
2	REVISÃO DE LITERATURA	21
3	OBJETIVO	25
4	MATERIAL E MÉTODO	26
4.1	ANIMAIS	26
4.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	26
4.3	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	27
4.3.1	Avaliação Clínica	29
4.3.2	Avaliação Laboratorial	30
4.3.3	Tratamento	32
4.4	DELINEAMENTO EXPERIMENTAL	35
4.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	35
5	RESULTADOS	37
5.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS	37
5.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	38
5.3	AVALIAÇÃO DA GLICEMIA E DA GLICOSE SUBCUTÂNEA	42
5.3.1	Grupo controle	42
5.3.2	Grupo sepse	51
5.4	AVALIAÇÃO DOS VALORES DE GLUCAGON, CORTISOL E INSULINA	56
5.4.1	Grupo controle	56
5.4.2	Grupo sepse	57
5.5	AVALIAÇÃO DOS VALORES DE SÓDIO E POTÁSSIO	66

5.5.1	Sódio.....	66
5.5.2	Potássio.....	68
5.6	CULTURA E ANTIBIOGRAMA DA SECREÇÃO UTERINA.....	71
6	DISCUSSÃO	72
7	CONCLUSÃO	77
	REFERÊNCIAS	78
	APÊNDICES.....	82

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, na medicina humana, é cada vez maior o número de estudos envolvendo pacientes em estado grave, principalmente com relação ao controle da glicemia (VAN DEN BERGHE et al., 2001; VAN DEN BERGHE et al., 2003; KRINSLEY, 2004). Sabe-se que a hiperglicemia é comum no homem com sepse, doenças cardíacas, queimaduras e trauma craniano e estudos recentes têm demonstrado que o controle na glicemia tem reduzido a mortalidade em pacientes críticos (VAN DEN BERGHE et al., 2001; KRINSLEY, 2004; VAN DEN BERGHE et al., 2006;). Na medicina veterinária, um estudo demonstrou uma incidência de 16 % de cães com hiperglicemia, apresentando maior número de dias na unidade de cuidados intensivos, quando comparado com os cães que apresentaram controle glicêmico (TORRE; DELAFORCADE; CHAN, 2007). Apesar do aumento do número de pacientes veterinários em estado grave que necessita de cuidados intensivos, o número de estudos envolvendo este grupo de animais ainda é deficiente.

A hipoglicemia grave e prolongada pode resultar em lesão cerebral irreversível (NELSON, 2010). Da mesma forma, a hiperglicemia é associada com muitos fatores prejudiciais, incluindo redução da função imune, aumento da inflamação, alteração da coagulação e da função normal do endotélio (VAN DEN BERGHE, 2002). Assim sendo a avaliação criteriosa da glicemia poderia evitar todas estas alterações.

A monitoração da glicose em pacientes com sepse grave tem sido pouco estudada na medicina veterinária. Alguns animais em fase avançada da sepse não apresentam mais os sinais hiperdinâmicos da doença; observam-se sinais hipodinâmicos, estado catabólico avançado, caracterizando hipoglicemia. Desta forma, a monitoração acurada dos níveis de glicemia pode diminuir o tempo de internação promovendo assim a recuperação mais rápida destes animais.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A sepse é uma síndrome clínica causada por uma infecção que pode ser definida por uma invasão de microorganismos ou de suas toxinas na circulação sanguínea associada à síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) do organismo a esta invasão (KOGIKA et al., 2001; BARTON, 2005; BOLLER; OTTO, 2009). Diversas injúrias podem ocorrer no endotélio, e entre elas estão o aumento da ativação e adesão dos neutrófilos, levando ao aumento da permeabilidade vascular periférica, desenvolvimento de hipotensão, redução marcante do fluido intravascular e perfusão tecidual, isquemia e hipóxia de vários órgãos, podendo conduzir freqüentemente à morte do animal (KOGIKA et al., 2001; BARTON, 2005).

A sepse, nos cães, caracteriza-se por temperaturas acima de 39,7 °C ou abaixo de 37,5 °C, freqüência cardíaca acima de 120 batimentos por minuto, freqüência respiratória acima de 40 respirações por minuto ou PaCO₂ menor que 30 mmHg, contagem de leucócitos acima de 18.000/mm³ ou abaixo de 5000/mm³, tendo a presença de um foco infeccioso (BARTON, 2005).

A sepse grave é definida como a presença de sepse concomitante a uma ou mais disfunções orgânicas como plaquetopenia, falência renal, hepática ou cardíaca, lesão pulmonar aguda, distúrbio na cascata de coagulação e no sistema endócrino (BOLLER; OTTO, 2009; KENNEY et al., 2010).

A incidência da sepse grave em humanos nos Estados Unidos é de três casos para 1000. A mortalidade de aproximadamente 30% é devido a progressão do choque séptico e falência múltiplas de órgãos (BOLLER; OTTO, 2009). A taxa de mortalidade de animais com sepse com peritonite pode variar de 21% a 68 %. Esta taxa apresenta variação intensa devido a inúmeros fatores, incluindo a presença de doença pré-existente, o tipo de bactéria envolvida (gram positiva ou negativa), localização da infecção e desenvolvimento de disfunção orgânica (KENNEY et al., 2010). Em um estudo realizado com 30 cadelas com sepse grave e choque séptico, e submetidas à reposição volêmica agressiva durante as seis primeiras horas de tratamento, observou-se uma taxa de mortalidade de 36,7% (CONTI-PATARA, 2009).

A hipoglicemia é definida por níveis de glicemia menores que 60 mg/dl, podendo resultar do aumento da insulina, aumento da absorção periférica da glicose,

diminuição de estoque de glicogênio, diminuição de glicogenólise e diminuição de gliconeogênese. Os hormônios hiperglicemiantes (glucagon, cortisol, catecolaminas) são responsáveis pela prevenção da hipoglicemia (KNIERIEN; OTTO; MACINTIRE, 2007; KOENING, 2009).

O glucagon é um hormônio secretado pelas células alfa das ilhotas de Langerhans quando ocorre a hipoglicemia, este hormônio exerce diversas funções que são diametralmente opostas às da insulina. A mais importante dessas funções consiste em aumentar a glicose no sangue, efeito que é exatamente oposto ao da insulina. Por este motivo, este hormônio também é denominado hormônio hiperglicêmico (GUYTON; HALL, 2002b). A liberação deste hormônio ocorre em resposta à diminuição da glicose ou o aumento de aminoácido e concentração de cortisol. O glucagon estimula o fígado a glicogenólise e a gliconeogênese; em concentração elevada promove aumento da concentração de ácido graxo livre. Todos estes efeitos aumentam a disponibilidade da glicose para os outros órgãos do corpo (KNIERIEN; OTTO; MACINTIRE, 2007).

O cortisol é um hormônio liberado em resposta a secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). O cortisol estimula a gliconeogênese por mobilização de aminoácido no fígado (KNIERIEN; OTTO; MACINTIRE, 2007). O estresse induz o aumento do cortisol assim como procedimento cirúrgico, trauma e sepse estão associados com aumento da liberação do ACTH e conseqüentemente aumento do cortisol (VAN DEN BERGHE, 2002).

A glicose é o principal combustível utilizado no sistema nervoso central. As reservas de carboidratos no tecido nervoso são limitadas, e o funcionamento normal destas células depende do aporte contínuo de glicose, de fontes situadas fora do SNC. Se a concentração da glicose sanguínea é reduzida para valores abaixo de nível crítico, ocorrerá disfunção do sistema nervoso (HESS, 2010).

A entrada de glicose nos neurônios do SNC ocorre primariamente por difusão, não dependendo da insulina. Portanto, as concentrações sangüíneas de insulina não afetam a utilização da glicose pelos neurônios (GUYTON; HALL, 2002a). A hipoglicemia grave e prolongada pode resultar em lesão cerebral irreversível. A hipoglicemia é estímulo potente para a liberação dos hormônios diabetogênicos que funcionam antagonizando os efeitos da insulina e estimulam o aumento nas concentrações glicêmicas (HESS, 2010). Portanto, a hiperglicemia é resultante do

aumento dos glicocorticóide, catecolaminas e resistência à insulina em pacientes graves (GUYTON; HALL, 2002a).

A hiperglicemia em cães é definida como leve nos valores de 130-180 mg/dl e intensa com a concentração maior que 180 mg/dl (KNIERIEN; OTTO; MACINTIRE, 2007).

À medida que aumenta a concentração plasmática da glicose, é diminuída a capacidade de reabsorção das células tubulares renais para a glicose presente no filtrado glomerular, o que resulta em glicosúria (NELSON, 2010). Isto ocorre quando a concentração plasmática de glicose excede 180 a 220 mg/dl no cão. A glicosúria determina diurese osmótica, causando poliúria (FELDMAN; NELSON, 2004), podendo resultar em depleção dos líquidos e eletrólitos do corpo (GUYTON; HALL, 2002b).

O estresse, provavelmente, promove tais reações por originar impulsos nervosos que são transmitidos desde a periferia até o hipotálamo. O hipotálamo, então, secreta o fator liberador de corticotropina, que passa pelo sistema porta hipotálamo-hipofisário até a hipófise anterior. Chegando neste ponto, esse fator faz com que as células dessa glândula secretem o hormônio adrenocorticotrópico, que flui pelo sangue até o córtex supra-renal, onde vai estimular a secreção de cortisol. Este mobiliza a proteína e a gordura em todo o corpo, além de provocar a gliconeogênese (GUYTON; HALL, 2002a; KNIERIEN; OTTO; MACINTIRE, 2007).

O aumento dos hormônios hiperglicemiantes poderá levar à resistência insulínica, sendo caracterizado por adequado nível de insulina, mas com inabilidade de manter a normoglicemia (KNIERIEN; OTTO; MACINTIRE, 2007).

A hiperglicemia pode exercer grande quantidade de pressão osmótica no líquido extracelular, e, se a concentração de glicose aumentar para valores excessivos, isso pode causar considerável desidratação celular (GUYTON; HALL, 2002b).

A glicemia pode ser aumentada por alguns medicamentos como administração de alimentação total parenteral (CHAN et al., 2002), suplementação de glicose, cirurgia, administração de glicocorticóide, vasopressores e alguns anestésicos (KNIERIEN; OTTO; MACINTIRE, 2007).

Durante o procedimento cirúrgico, os animais podem receber fármacos que promovem alteração da glicemia como, por exemplo, a cetamina que estimula a liberação de adrenalina. Os agonistas alfa 2 adrenérgicos, xilazina e a

medetomidina, podem causar hiperglicemia por ligar-se aos receptores alfa 2 adrenérgicos na célula β do pâncreas, inibindo a liberação de insulina. A morfina estimula a liberação do hormônio de crescimento e ACTH (KNIERIEN; OTTO; MACINTIRE, 2007).

A hiperglicemia é comum em pessoas e em animais na fase inicial da sepse. Há controvérsia se a hiperglicemia ocorre devido à diminuição da glicose oxidase durante a sepse ou se pelo aumento da produção hepática de glicose (KNIERIEN; OTTO; MACINTIRE, 2007).

O paciente grave tem um estado catabólico que aumenta a demanda de energia, ocorrendo, desta forma, degradação de glicogênio. Esse estado é caracterizado por hiperglicemia, hiperlactatemia e aumento da demanda de oxigênio. No passado acreditava que este estado catabólico era benéfico para os tecidos glicose-dependente (cérebro, eritrócitos e leucócitos). Hoje se sabe que a hiperglicemia é muito prejudicial (KNIERIEN; OTTO; MACINTIRE, 2007).

A monitoração de glicose contínua (CGMS) foi introduzida recentemente na medicina veterinária. Há dois modelos desenvolvidos pela empresa Medtronic: o MiniMed Guardian e o Guardian REAL-Time. O sistema utiliza um eletrodo que deve ser inserido e fixado abaixo da pele, para mensuração da glicose do líquido intersticial. O sensor é conectado a um transmissor que envia as leituras de glicose por meio de um sistema de transmissão sem fio para o monitor, perfazendo, em média, 288 leituras diárias (REUSCH, 2010). Em um estudo prévio, onde foram empregados seis cães da raça Beagle, submetidos ao uso do CGMS e expostos a normoglicemia, hiperglicemia e hipoglicemia, demonstrou-se a acurácia deste aparelho quando comparado com a avaliação da glicose sanguínea (AFFENZELLER et al., 2010).

O mesmo equipamento foi empregado em 10 cães, submetidos a ovariossalpingohisterectomia ou orquiectomia, 18 horas prévias aos procedimentos cirúrgicos. A avaliação dos níveis de glicemia, com um analisador químico portátil, foi realizada desde a inserção do equipamento nos horários de calibração; no momento da indução da anestesia teve início a mensuração da glicemia, a qual foi comparada com a glicose intersticial a cada 15 minutos durante o procedimento cirúrgico, bem como após o término. Os resultados das concentrações de glicose sanguínea aferidos pelo CGMS apresentaram diferença quando comparados a um analisador químico portátil (BILICKI et al., 2010).

3 OBJETIVOS

Há poucos estudos em medicina veterinária que envolva a monitoração do paciente com sepse grave, principalmente com relação à análise da glicemia e sua relação com a taxa de mortalidade e tempo de internação na unidade intensiva. A sepse grave na fase inicial promove a liberação de hormônios hiperglicemiantes entre eles o cortisol e glucagon, promovendo o aumento da glicemia. Esta hiperglicemia é prejudicial causando redução da função imune, aumento do processo inflamatório e da função normal do endotélio. A hipoglicemia também pode ocorrer devido à evolução da sepse, sendo muito prejudicial ao animal, podendo levar a lesão cerebral. Assim faz-se necessária uma monitoração da glicose e dos hormônios hipoglicemiantes e hiperglicemiantes para melhor análise de sua evolução durante a sepse grave.

A hipótese foi que, durante o período de internação, a manutenção da normoglicemia reduziria o tempo de internação dos pacientes com sepse grave e diminuiria a taxa de mortalidade.

Desta forma, objetivou-se com este estudo:

- avaliar os níveis de glicose e dos hormônios insulina, glucagon e cortisol de cadelas com piometra e sepse grave durante o tratamento intensivo.

4 MATERIAL E MÉTODO

O estudo foi prospectivo e realizado de agosto de 2009 a setembro de 2010.

4.1 ANIMAIS

Foram avaliados 13 animais da espécie canina, fêmeas, com idade variando entre quatro e nove anos, com peso entre 10 a 41 kg e raças variadas, portadores de sepse grave secundária a infecção uterina e admitidos no Serviço de Obstetrícia e Ginecologia Departamento de Reprodução Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

Paralelamente foram analisados nove animais hígidos que constituíram o grupo controle. Foram selecionadas cadelas de raças variadas com idade entre quatro e 13 anos e peso variando entre 13 a 36 kg.

Foram excluídos do estudo, os animais portadores de *Diabetes mellitus* ou que tinham recebido glicocorticóide, cetamina, xilazina ou medetomidina.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo cadelas com sepse grave secundária a um quadro de infecção uterina. Todas as cadelas apresentaram, pelo menos, duas variáveis da resposta inflamatória sistêmica e no mínimo uma variável de disfunção orgânica, e necessitaram de intervenção cirúrgica.

Foram empregadas como variáveis da resposta inflamatória sistêmica, a presença de mucosas congestas; temperatura retal menor que 38,7°C ou maior que 39,5°C; taquicardia (frequência cardíaca maior que 120 batimentos por minuto); taquipnéia (frequência respiratória maior que 30 movimentos respiratórios por minuto) ou pressão parcial de dióxido de carbono menor que 32mmHg; alteração do nível de consciência; hipoalbuminemia (albumina menor que 2,5 g/dL); edema

significante ou balanço hídrico positivo maior que 20ml/kg após 24 horas; hiperglicemia na ausência de diabetes (glicemia acima de 130 mg/dL) ou hipoglicemia (glicemia abaixo de 60 mg/dL), número de leucócitos superior a 18.000/mm³ ou menor que 5.000/mm³, ou presença de fração neutrofílica maior que 5%.

Como variáveis de disfunção orgânica foram empregadas hipotensão arterial (pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg ou redução maior de 40mmHg do valor basal), hipoxemia arterial (relação PaO₂/FiO₂ inferior a 300), oligúria aguda (débito urinário menor que 2 mL/kg/h), aumento dos níveis séricos de creatinina (acima de 1,5 mg/dl), trombocitopenia (valores inferiores a 150.000 plaquetas/ μ L), hiperbilirrubinemia (valores acima de 0,5 mg/dL).

4.3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Grupo controle (GC): foram escolhidos animais com peso e idade semelhantes ao grupo sepse. Os mesmos foram submetidos a exames laboratoriais tais como análise de hemograma, de função hepática (alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, proteína total, albumina e bilirrubina), função renal (uréia e creatinina), eletrólitos (sódio e potássio) e glicemia. Foram colhidas amostras de sangue, que foram centrifugadas e congeladas a menos 20°C, para mensuração do cortisol, glucagon e insulina. Se os animais apresentassem os exames laboratoriais normais, eram submetidos à tricotomia da região torácica e a inserção do aparelho de monitoração de glicose contínua. Aguardava-se 2 horas para a primeira calibração e após uma hora da calibração era feita a primeira mensuração, onde foi realizada uma colheita de sangue venoso para avaliação imediata nos dois sensores portáteis. A sequência dos aparelhos foi alternada a cada amostra diferente. Após a determinação da glicemia pelos sensores, o restante do sangue foi acondicionado em tubo contendo fluoreto/EDTA e posteriormente centrifugado e separado o plasma para encaminhamento ao laboratório clínico.

Grupo Sepse (GS): após a descrição do histórico clínico e da anamnese, as cadelas foram submetidas ao exame clínico com avaliação da frequência cardíaca,

pressão arterial sistólica, auscultação pulmonar e frequência respiratória, temperatura retal, tempo de preenchimento capilar, coloração de mucosas e grau de hidratação. A análise da glicemia foi realizada no momento em que foram colhidas as amostras para avaliação laboratorial (uréia, creatinina, fosfatase alcalina, alanina aminotransferase, proteína total, albumina, bilirrubina, sódio, potássio, insulina, glucagon e cortisol). Após o exame físico, foi realizada a punção da artéria femoral para colheita de sangue arterial para obtenção dos valores de pH, da pressão parcial de oxigênio (PaO₂), da pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO₂), da saturação arterial de oxigênio (SaO₂), bicarbonato plasmático e excesso de base. Após a obtenção do acesso venoso periférico, iniciou-se a reposição volêmica com solução de Ringer Simples (20ml/kg/h). Após a realização da ultrassonografia abdominal e confirmação do diagnóstico de piometra, os animais receberam cefalotina¹ (22 mg/kg, a cada 8 horas) e metronidazol² (15 mg/kg a cada 12 horas) pela via intravenosa.

Após a avaliação pré-anestésica (avaliação da frequência e ritmo cardíacos, frequência respiratória, pressão arterial sistólica, tempo de preenchimento capilar, avaliação de hidratação e temperatura), os animais receberam a medicação pré-anestésica com cloridrato de tramadol³ (2 a 3 mg/kg) por via intramuscular. Decorridos 15 min, a indução da anestesia foi realizada com propofol⁴ (3-5 mg/kg, via intravenosa). Quando os animais apresentaram relaxamento mandibular e perda do reflexo laringotraqueal, receberam sonda endotraqueal e a anestesia foi mantida com isoflurano⁵ em oxigênio a 100%, por meio de sistema com reinalação⁶. Foi realizada a colocação do cateter na artéria auricular para avaliação da pressão arterial e colheita de sangue arterial. Todas as cadelas foram submetidas a ovariosalpingohisterectomia. Ao término do procedimento cirúrgico, foi introduzido o cateter central de duplo lúmen⁷ na veia jugular. Após a extubação orotraqueal os animais foram encaminhados para unidade de tratamento intensivo onde foram monitorados até a alta ou óbito.

¹ Cefalotina sódica – genérico

² Flagyl® - Aventis frama Ltda, São Paulo, SP, Brasil

³ Tramal® – Pfizer – São Paulo, SP, Brasil

⁴ Propovan® Cristália, São Paulo, SP, Brasil

⁵ Forane® – Abbot, São Paulo, SP, Brasil

⁶ Aparelho de anestesia – Samurai III, vaporkettle mod 1415 microprocessado, Takaoka, São Paulo, SP, Brasil

⁷ Cateter venoso central duplo lumen - Careflow®, BD, EUA

Ao término do procedimento cirúrgico foi colhida, com agulha e seringa descartável, uma amostra do fluido intra-uterino para realização de cultura e antibiograma e um fragmento do útero para exame histopatológico.

4.3.1 Avaliação clínica

a) Frequência cardíaca: foi realizada por meio da auscultação cardíaca e de monitoração com monitor multiparamétrico⁸.

b) Pressão arterial sistólica: foi avaliada por meio do Doppler vascular⁹, sendo o manguito empregado, com largura de aproximadamente 40% do diâmetro do membro torácico.

c) Frequência respiratória: foi avaliada por meio de auscultação pulmonar da observação dos movimentos torácicos.

d) Temperatura retal: foi avaliada por meio de termômetro instalado na ampola retal.

e) Coloração de mucosas e tempo de preenchimento vascular: com auxílio da pressão digital na mucosa da cavidade oral e a coloração de mucosas por observação subjetiva.

f) Grau de hidratação: a hidratação foi avaliada por meio de turgor de pele, ressecamento de mucosas, da avaliação do volume globular e dos níveis de proteína plasmática.

⁸ Monitor Multiparamétrico Dash 3000 – GE Healthcare Clinical Systems Equipamentos Médicos, Milwaukee, EUA.

⁹ Doppler vascular, modelo 811B-Parks Medical Ic, Aloha, EUA

g) Débito urinário: o volume urinário, produzido por hora, foi avaliado por meio de passagem de uma sonda uretral de tamanho apropriado ao porte do animal, sempre analisado após o esvaziamento completo da vesícula urinária.

4.3.2 Avaliação Laboratorial

a) Avaliação metabólica e da oxigenação: foi realizada por meio da colheita de sangue arterial, sendo a amostra imediatamente avaliada no analisador de gases e de pH sanguíneo¹⁰. Foram verificados os valores de pH, pressão parcial de oxigênio (PaO₂), saturação arterial de oxigênio (SaO₂), pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO₂), bicarbonato plasmático e excesso de base.

b) Avaliação da glicemia: foi colheita uma amostra de sangue venoso, e a análise de uma mesma amostra de sangue foi realizada, imediatamente após a colheita, em dois sensores portáteis¹¹. A sequência das análises foi alternada entre os equipamentos, a cada amostra. Ambos os equipamentos determinam a glicemia por amperometria, isto é, medem a variação elétrica gerada após a reação da glicose, presente na amostra sanguínea, com a enzima glicose desidrogenase, presente nas tiras reagentes. A corrente elétrica gerada por essa reação é proporcional à quantidade de glicose da amostra é medida pelos sensores. Após a determinação da glicemia pelos sensores as amostras foram acondicionadas em tubos contendo fluoreto/EDTA e centrifugadas. O plasma obtido foi encaminhado ao laboratório, utilizando o método da glicose oxidase em analisador bioquímico automático¹².

¹⁰ ABL5- Radiometer, Copenhagen, Dinamarca

¹¹ Aparelho Accu-chek® portátil, Roche, São Paulo, Brasil; Medisense Optium Xceed® portátil, Abbott Laboratories, Bedford, EUA

¹² Biosystems AS – Barcelona, Espanha

c) Avaliação da glicose subcutânea: após o término da cirurgia, os animais foram encaminhados para o tratamento intensivo, sendo instalado o aparelho de mensuração contínua da glicose. Após a realização da tricotomia na região torácica, foi inserido o sensor no espaço subcutâneo. Decorridos cinco minutos, acoplou-se, no sensor, o transmissor minilink e aguardou-se 1 min até o surgimento da luz no transmissor, que é um indicativo que o sensor está passando a informação adequada ao transmissor. Posteriormente, realizou-se um curativo com micropore, o monitor foi ligado e aguardou-se 2 horas até a primeira calibração.

d) Hemograma: foram colhidos três ml de sangue em tubo contendo EDTA 10%, sendo o material processado segundo método de impedância, rotineiramente empregada no Laboratório de Análises Clínicas do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

e) Avaliação de variáveis bioquímicas: foram colhidos três ml em tubo sem anticoagulante para a avaliação dos níveis de: uréia, creatinina, albumina, alanina aminotransferase, bilirrubina e proteína total, fosfatase alcalina por análise de amostras clínica por química úmida espectrofotometria e sódio sérico por eletrodo íon seletivo.

f) Avaliação dos níveis de potássio: foram avaliados por bioquímica seca¹³. Na vigência de valores alterados, a mensuração foi realizada a cada 90 minutos nas primeiras seis horas e a cada três horas até a normalização. Em caso de hipocalemia foi realizada a reposição de potássio conforme quadro 1. A suplementação de potássio foi realizada com solução de cloreto de potássio adicionada a fluido intravenoso. Em caso de hipercalemia foi administrada solução fisiológica até a normalização.

¹³ Aparelho de Reflotron®, Roche, São Paulo, SP, Brasil

Potássio sérico (mEq/L)	Quantidade de potássio a adicionar a cada 250 ml de fluido (mEq)	Velocidade máxima de infusão (ml/kg/h)
Menor 2	20	6
2,1 a 2,5	15	8
2,6 a 3	10	12
3,1 a 3,5	7	18
3,5 a 5,5	5	25

Fonte: (RIORDAN, SCHAEER, 2009)

Quadro 1 - Diretrizes para reposição de potássio

g) Avaliação dos níveis de insulina, glucagon e cortisol: foram avaliados pelo método de radioimunoensaio em fase sólida (WILLARD; NELSON; TURNWALD, 2004). As amostras de sangue venoso foram colhidas e acondicionadas em tubos sem anticoagulantes; na sequência procedeu-se a centrifugação e o soro obtido foi congelado a menos 20 °C. Posteriormente, foram processadas no Laboratório de Dosagens Hormonais do Departamento Reprodução Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

h) Cultura e antibiograma da secreção uterina: o material cultivado de acordo com o Laboratório de Microbiologia da Universidade de São Paulo e o antibiograma foi realizado pelo método de difusão do disco de acordo com o comitê estabelecido do NCCLS.

4.3.3 Tratamento

a) Administração de soluções cristalóides e colóides: a reposição volêmica dos animais foi realizada com bomba de infusão de fluido¹⁴ e o volume infundido nas primeiras horas foi de 20 ml/kg/hora da solução cristalóide Ringer simples¹⁵, após a normalização da hidratação e manutenção do débito urinário acima de 2,0 ml/kg. Este volume foi adequado de acordo com o quadro clínico do animal, podendo variar

¹⁴ Bomba de Infusão volumétrica ST 1000, Santronic, Socorro, SP, Brasil

¹⁵ Ringer Simples, JP Indústria Farmacêutica S.A, Ribeirão Preto, SP, Brasil

de 5 a 10 ml/kg/h. Se o animal apresentasse extremidades frias e edema periférico foi administrado colóide¹⁶ no volume de 20 ml/kg/30 min.

b) Administração de analgésicos: desde o momento da admissão dos animais no tratamento intensivo (M2) foram utilizados os seguintes analgésicos: tramadol³ (2 a 4 mg/kg a cada 8 horas) ou metadona¹⁷ (0,1 a 0,3 mg/kg a cada 4-6 horas) (dependendo da intensidade da dor) e dipirona¹⁸ (25 mg/kg a cada 8 horas).

c) Administração de antieméticos: os animais foram tratados com metoclopramida¹⁹ (0,5 mg/kg por via subcutânea a cada 8 horas) ou ondansetrona²⁰ (0,2 mg/kg a cada 8 horas).

d) Administração de antagonista do receptor H₂: utilizou cloridrato de ranitidina²¹ (2 mg/kg por via subcutânea a cada 8 horas) ou omeprazol²² (0,8 a 1 mg/kg a cada 12 horas).

e) Administração de antibióticos: inicialmente foram mantidos cefalotina¹ e metronidazol² até o resultado da cultura de secreção do útero; caso o antibiograma fosse resistente ou intermediário a estes dois antibióticos, foram trocados. Nos animais que apresentavam pneumonia, utilizou-se a gentamicina²³ (6-7 mg/kg diluído 1:3 em solução fisiológica por nebulização por 5 a 10 minutos a cada 8 horas).

¹⁶ Voluven®, Fresenius Kabi, Campinas, SP, Brasil

¹⁷ Metadon®, Cristália, São Paulo, SP, Brasil

¹⁸ Dipirona®, Hipolabor Farmacêutica, Belo Horizonte, MG, Brasil

¹⁹ Metoclopramida®, Ariston, São Paulo, SP, Brasil

²⁰ Ontrax®, Blausiegel, Cotia, SP, Brasil

²¹ Cloridrato de ranitidina®, Borges Sabará, MG, Brasil

²² Omeprazon®, Ariston, Cotia, SP, Brasil

²³ Gentamicina®, Neo Química, São Paulo, SP, Brasil

f) Administração de agentes vasoativos: para manutenção da pressão arterial foi realizada a reposição volêmica com objetivo de manter pressão arterial sistólica superior a 90 mmHg; se este objetivo não fosse atingido iniciava a infusão intravenosa de dopamina²⁴ na dose 5 a 10 µg/kg/min, com auxílio de bomba de infusão²⁵. As doses de dopamina foram reavaliadas durante a internação e a redução da dose foi gradativa quando necessária.

g) Administração de hemocomponentes: a transfusão de sangue foi avaliada pelos sinais clínicos, como coloração da mucosa, frequência cardíaca, respiratória, tempo de preenchimento capilar, albumina e acompanhamento laboratorial. Nos casos em que o volume globular estivesse menor que 21% e hemoglobina menor que 7 g/dl foi administrado concentrado de hemácias (10ml /kg para aumentar 10 % do hematócrito). Em caso de número de plaquetas inferior a 50×10^6 /µl foi utilizado concentrado de plaquetas (1 unidade para cada 10 kg) (HOHENHAUS; RENTKO, 2000).

h) Controle glicêmico: para a manutenção da normoglicemia, foi realizada a glicemia pelo aparelho portátil Medsense Opitum¹²; caso o animal apresentasse glicemia menor que 60 mg/dl, foi tratado com 1 ml/ kg de glicose a 25%, seguida de infusão de solução glicosada de 5%, até a sua normalização. Não houve intervenção em caso de hiperglicemia.

i) Oxigenioterapia: os animais que apresentavam hipoxemia arterial, receberam 2 a 5 L/min de oxigênio, por meio de máscara facial de tamanho apropriado.

²⁴ Revivan®, Zambon Labs Farms Ltda, São Paulo, SP, Brasil

²⁵ Bomba de infusão ST670, Santronic, Socorro, SP, Brasil

4.4 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Para o grupo controle (GC), as colheitas da glicose foram realizadas uma vez por dia até o término do sensor do aparelho de CGMS, que foi de 40 horas a 72 horas, de modo que todos os animais tivessem três colheitas durante o estudo.

Para o grupo sepse (GS), todas as avaliações clínicas e laboratoriais foram realizadas antes, durante e após o procedimento cirúrgico, e posteriormente a cada 90 minutos durante as seis primeiras horas de tratamento intensivo. Após este período as avaliações foram realizadas a cada três horas até a alta ou óbito.

Em relação à monitoração contínua da glicose, o aparelho foi instalado, após o término da cirurgia, sendo que este sistema tem um tempo de aquecimento de duas horas, solicitando a primeira calibração após duas horas, segunda calibração após seis horas, as demais após doze horas. As calibrações não coincidiram com as colheitas para a comparação dos quatro métodos e as mesmas foram realizadas antes do procedimento cirúrgico e a cada 3 horas nas primeiras seis horas após admissão na internação, após este período a cada 6 horas até a alta ou óbito.

Para análise dos níveis de uréia, creatinina, albumina, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, bilirrubina, proteína total, sódio, cortisol, insulina, glucagon e hemograma, as amostras de sangue foram colhidas antes do procedimento cirúrgico, a cada 24 horas até a alta ou óbito e após 10 dias da alta (Retorno 1), os animais que não apresentaram exames dentro da normalidade neste retorno, retornaram após 7 dias novamente (Retorno 2), onde os exames acima descritos foram refeitos.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para avaliação da glicose no grupo controle foi utilizada a análise descritiva destes dados. Na comparação dos valores obtidos para o grupo controle de cada uma das técnicas em relação à técnica padrão, utilizou-se o teste não paramétrico de Wilcoxon. Para verificar a existência ou não de correlação, foi utilizado o coeficiente de Pearson que aponta a correlação linear entre as variáveis. Para

avaliar a homogeneidade ou concordância foi utilizado o Coeficiente de Correlação Intraclass (ICC) que aponta a homogeneidade entre uma técnica em relação à padrão.

Para avaliação da glicose, glucagon, cortisol, insulina, sódio e potássio para o grupo sepse foram realizadas as comparações entre os tempos e utilizou-se a abordagem de Modelos Mistos com Medidas Repetidas. Nas situações em que, no teste, foram encontradas evidências estatisticamente significantes e houve necessidade de identificar categorias que se diferenciavam entre si, foram realizadas as comparações múltiplas (comparações duas a duas categorias) por meio do teste de Bonferroni. Para todos os testes considerou-se um nível de significância de 5%. Os cálculos foram realizados utilizando-se um software²⁶.

²⁶ SPSS 12.0 – Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago III. USA

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS

No grupo controle (GC), foram avaliados nove cães, fêmeas, sendo cinco animais sem raça definida (56%), dois da raça Boxer (22%), um Weimaraner (11%) e um Beagle (11%). Os animais apresentavam de $7,44 \pm 3,91$ anos de idade e pesavam $23,62 \pm 8,08$ kg (Tabela 1). Os exames laboratoriais colhidos no primeiro dia estão no apêndice A e B.

Tabela 1 - Características individuais dos animais do grupo controle quanto à raça, idade (anos) e peso (kg) - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010

Animal	Raça	Idade (anos)	Peso (kg)
1	SRD	13	17,5
2	Boxer	12	19,4
3	Boxer	4	23,3
4	SRD	4	15,3
5	Weimaraner	6	35,7
6	SRD	8	23,1
7	SRD	4	31,0
8	Beagle	4	13,8
9	SRD	12	33,7
Média	-	7,44	23,62
Desvio-padrão	-	3,91	8,08

SRD – sem raça definida

No grupo sepse (GS), foram incluídos 13 animais, sendo sete sem raça definida (54%), três da raça Labrador (23%), um Pittbull (0,8%), um Chow-chow (0,8%) e um Old English Sheepdog (0,8%). Os animais apresentavam $7,38 \pm 1,66$ anos de idade e pesavam $23,88 \pm 8,50$ kg (Tabela 2).

Tabela 2 - Características individuais dos animais do grupo sepse quanto à raça, idade (anos) e peso (kg) - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010

Animal	Raça	Idade (anos)	Peso (kg)
1	Old English Sheepdog	9	33,5
2	Pitbull	5	34,0
3	Labrador	7	31,3
4	SRD	8	20,5
5	SRD	5	22,0
6	Labrador	9	40,0
7	Labrador	8	41,0
8	Chow-chow	8	25,0
9	Labrador	4	17,8
10	SRD	8	21,0
11	SRD	9	21,4
12	SRD	8	28,0
13	SRD	8	14,0
Média	-	7,38	26,88
Desvio-padrão	-	1,66	8,50

SRD – sem raça definida

Os grupos foram homogêneos e não houve diferença entre os grupos quanto à idade ($p=0,96$) e peso ($p=0,37$).

5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

As variáveis de reposta inflamatória sistêmica dos animais do grupo sepse estão representadas na tabela 3.

O número de disfunções orgânicas no atendimento inicial variou de um até três. A disfunção renal foi caracterizada por aumento dos valores de creatinina (38%) e oligúria aguda (69%). A alteração nos valores de bilirrubina ocorreu em 46 %; a trombocitopenia foi verificada em 62 % e a hipotensão arterial em apenas um animal (8%) (Tabela 4).

Dentre os 13 animais que foram inseridos no grupo sepse, três vieram a óbito (23%) e foram submetidos à necropsia. O animal nº 1 apresentou no laudo de causa

mortis colapso cardiovascular; o diagnóstico morfológico principal foi coagulação intravascular disseminada e septicemia. No animal nº 3, o laudo da necropsia apresentou como *causa mortis*, choque endotoxêmico e no diagnóstico morfológico principal, falência orgânica múltipla. No animal nº 5, o laudo da necropsia apresentou como causa mortis, colapso cardiorrespiratório e o diagnóstico morfológico principal, septicemia.

O tempo de internação variou de duas horas até 65 horas, devido ao óbito de um animal nas primeiras 2 horas, portanto apresentou uma média de $40,4 \pm 20,2$. (Apêndice C).

Todas as avaliações clínicas individuais estão demonstradas nos apêndices D a I. Os valores hemogasométricos estão apresentados nos apêndices J a N. Os valores hematimétricos estão demonstrados nos apêndices O a S. Os perfis bioquímicos renal e hepático estão apresentados nos apêndices T a Z.

Tabela 3 - Variáveis de resposta inflamatória sistêmica individuais, apresentadas pelos animais do grupo sepse - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010

Animal	Mucosas	T°C retal	FC	FR	Nível de	Edema	Glicemia	PaCO ₂	Albumina	Leucócitos	
			(bpm)	(mpm)	Consciência		(mg/dl)	(mmHg)	(g/dl)	(x mm-3)	
1	Normocoradas	38,2	152	Taquipnéia	Alterado	Não	98,4	17	2,3	24.600	
2	Normocoradas	38,1	100	32	Alterado	Não	68,5		3	19.600	
3	Normocoradas	40,1	136	Taquipnéia	Alterado	Não	76,2	20	2,1	60.400	
4	Normocoradas	37,6	140	Taquipnéia	Alterado	Não	158,5	25	2,5	8.700	
5	Congestas	39,5	112	36	Alterado	Não	94,2	23	2,7	3.700	
6	Hipocoradas	40,2	132	Taquipnéia	Alterado	Não	63	18	2,1	23.000	
7	Hipocoradas	37,7	110	36	Alterado	Não	130,3	27	2,8	36.900	
8	Hipocoradas	40,2	164	60	Alterado	Não	73,3	29	2,5	40.300	
9	Hipocoradas	37,8	128	14	-	Não	155,9	34	1,4	110.600	
10	Congestas	39,8	156	22	Alterado	Não	91,3	26	2,2	40.300	
11	Hipocoradas	39,7	160	32	Alterado	Não	75,9	20	2,4	54.300	
12	Congestas	37,8	110	30	Alterado	Não	101,8	22	1,7	29.200	
13	Hipocoradas	39,2	120	24	-	Não	89,6	29	1,9	24.800	
Média		38,9	132,3	31,8			98,2	24,2	2,3	36646,2	
DP		1,1	21,2	12,8			31,4	5,1	0,4	27471,1	
Total de alterações		23%	85%	61%	77%	85%	0%	23%	85%	61%	92%

DP – desvio-padrão

Tabela 4 - Variáveis de disfunção orgânica, apresentadas pelos animais do grupo sepse - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010

Animal	PAS (mmHg)	PaO ₂ /FIO ₂	Débito Urinário (ml/kg/h)	Creatinina (mg/dl)	Plaquetas (xmm ⁻³)	Bilirrubina Total (mg/dl)	Lactato (mmol/L)
1	130	481	Anúria	1,8	433.000	< 0,50	3,8
2	60		5,29	1,55	457.000	0,28	4,9
3	130	352,4	1,25	1,7	101.000	0,61	2,2
4	140	485	2,3	2,8	134.000	< 0,50	2,2
5	127	442,9	0,2	1,1	31.000	< 0,50	2,4
6	130	476	1,25	0,88	74.000	0,73	3,8
7	120	376	0	5,5	402.000	< 0,50	2,5
8	120	561	0	1,3	92.000	<0,50	3,9
9	Não mensurável	385	0,22	1,2	27.000	3,29	0,9
10	150	585,7	0	0,78	314.000	1,14	1,7
11	140	528	1,2	1,4	52.000	0,57	2,4
12	130	393	3	2,75	236.000	0,92	2,4
13	120	423	2	0,85	39.000	< 0,50	1,8
Média	124,8	457,4	1,4	1,8	184000,0	1,1	2,7
DP	22,3	75,2	1,6	1,3	163329,4	1,0	1,1
Total de alterações	8%	0%	69%	38%	62%	46%	31%

DP – desvio-padrão

5.3 AVALIAÇÃO DA GLICEMIA E DA GLICOSE SUBCUTÂNEA

5.3.1 Grupo Controle

a) Análise descritiva

A seguir, serão apresentadas as estatísticas descritivas, que caracterizam os animais do grupo controle em cada uma das técnicas, isto é, Medisense Optium®, Accu-Chek®, Guardian® e o método de referência, denominado “Padrão” (mg/dL). Foram apresentados como resultados a média, o desvio-padrão, a mediana e valores mínimos e máximos para apontar a variabilidade dos dados (Tabela 5). A representação gráfica dos valores médios de glicose está apresentada na figura 1.

Tabela 5 - Valores individuais, médias e desvios-padrão, mínimas, medianas e máximas das três mensurações de glicose do grupo controle, obtidas com o Medisense Optium®, Accu-Chek®, Guardian® e método de referência (Padrão) (mg/dl) - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010

Animais	Primeira Mensuração				Segunda Mensuração				Terceira Mensuração			
	Optium®	Accu- Check®	Guardian®	Padrão	Optium®	Accu- Check®	Guardian®	Padrão	Optium®	Accu- Check®	Guardian®	Padrão
1	75	67	77	65,7	121	82	57	72,3	72	70	72	96,4
2	90	74	93	70,9	91	85	82	84,0	87	74	89	68,5
3	76	66	80	74,6	108	97	92	86,9	103	107	94	84,2
4	88	97	83	71,3	83	94	40	68,0	106	82	124	81,9
5	95	78	98	87,2	97	79	104	97,0	97	87	108	94,8
6	80	71	77	82,5	71	58	64	76,8	74	61	106	83,7
7	84	68	84	77,8	79	66	56	75,9	71	58	63	68,1
8	105	89	103	100,7	77	80	87	96,1	87	90	95	96,3
9	103	98	75	110,7	92	84	83	97,2	87	82	104	91,7
Média	88,44	78,67	85,56	82,38	91,00	80,56	73,89	83,80	87,10	79,00	95,0	85,07
DP	10,94	12,79	10,08	14,9	15,9	12,29	20,64	11,23	13,07	15,24	18,72	11,00
Mínima	75,0	66,0	75,0	65,7	71,0	58,0	40,0	68,0	71,0	58,0	63,0	68,1
Mediana	88,0	74,0	83,0	77,8	91,0	82,0	82,0	84,0	87,0	82,0	95,0	84,2
Máxima	105,0	98,0	103,0	110,7	121,0	97,0	104,0	97,2	106,0	107,0	124,0	96,4

Figura 1 - Representação gráfica dos valores médios da glicose em mg/dL da primeira, segunda e terceira mensurações da glicose obtidas por meio do Optium®, Accu-chek®, Guardian® e método de referência (Padrão)

b) Comparação dos valores obtidos para o grupo controle de cada uma das técnicas em relação à técnica padrão

- Padrão x Optium®

Pela comparação entre as medianas das medidas obtidas entre as duas técnicas por meio do teste não paramétrico de Wilcoxon, pode-se notar que não houve diferença, estatisticamente significativa, entre os resultados entre as três mensurações – padrão 1 x Optium® 1 ($p=0,066$), padrão 2 x Optium® 2 ($p=0,327$) e padrão 3 x Optium® 3 ($p=0,859$).

Por meio da correlação linear, pode-se observar que há uma alta correlação entre as pontuações dadas pelas duas técnicas na primeira mensuração, ou seja correlação Pearson (0,824). O resultado da avaliação da homogeneidade por meio

do coeficiente de correlação intraclass aponta que há alta homogeneidade entre os resultados das duas técnicas (ICC= 0,780) (Figura 2).

Figura 2 - Representação gráfica da primeira mensuração da glicose (mg/dL) obtida pelo Medisense Optium® e método de referência (Padrão), demonstrando alta correlação linear e alta homogeneidade

Nota-se que não há correlação linear entre as pontuações dadas pelas duas técnicas na segunda mensuração, ou seja, correlação de Pearson (-0,007) e nenhuma homogeneidade por meio do coeficiente de correlação intraclass (ICC= 0,007) (Figura 3).

Figura 3 - Representação gráfica da segunda mensuração da glicose (mg/dL) obtida pelo Medisense Optium® e método de referência (Padrão), demonstrando que não há correlação linear e nenhuma homogeneidade

Por meio do resultado da correlação de Pearson, pode-se observar que há pouca correlação linear entre as pontuações dadas pelas duas técnicas na terceira mensuração (0,124). O resultado da avaliação da homogeneidade com auxílio do coeficiente de correlação intraclass também mostra fraquíssima homogeneidade entre os resultados das duas técnicas (ICC= 0,122) (Figura 4).

Figura 4 - Representação gráfica da terceira mensuração da glicose (mg/dL) obtida pelo Medisense Optium® e método de referência (Padrão), demonstrando que há pouca correlação linear e fraquíssima homogeneidade

- Padrão x Accu-Chek®

Na comparação entre as medianas das medidas obtidas nas duas técnicas, com auxílio do teste não paramétrico de Wilcoxon, pode-se notar que não houve diferença significativa entre os resultados das três mensurações padrão 1 x Accu-Check® 1 ($p=0,214$), padrão 2 x Accu-Check® 2 ($p=0,441$) e padrão 3 x Accu-Check® 3 ($p=0,173$).

Através do resultado da correlação de Pearson, pode-se observar que há uma correlação linear moderada entre os resultados obtidos nas duas técnicas na primeira mensuração (0,607). O resultado da avaliação da homogeneidade através

do coeficiente de correlação intraclass aponta, também, uma moderada homogeneidade entre os resultados das duas técnicas ($ICC= 0,600$) (Figura 5).

Figura 5 - Representação gráfica da primeira mensuração da glicose (mg/dL) obtida pelo Accu-Chek® e pelo método de referência (Padrão), demonstrando que há moderada correlação linear e moderada homogeneidade

Através do resultado da correlação de Pearson, pode-se observar que há pouca correlação linear entre as pontuações dadas pelas duas técnicas na segunda mensuração (0,101). O resultado da avaliação da homogeneidade através do coeficiente de correlação intraclass também mostra que fraquíssima homogeneidade entre os resultados das duas técnicas ($ICC= 0,103$) (Figura 6).

Figura 6 - Representação gráfica da segunda mensuração da glicose (mg/dL) obtida pelo Accu-Chek® e pelo método de referência (Padrão) demonstrando que há pouca correlação linear e fraquíssima homogeneidade

Por meio do resultado da correlação de Pearson, pode-se observar que há baixa correlação linear entre as pontuações dadas pelas duas técnicas na terceira mensuração (0,410). O resultado da avaliação da homogeneidade através do coeficiente de correlação intraclass também mostra que há baixa homogeneidade entre os resultados das duas técnicas (ICC= 0,389) (Figura 7).

Figura 7 - Representação gráfica da terceira mensuração da glicose (mg/dL) obtida pelo Accu-Chek® e pelo método de referência (Padrão), demonstrando que há baixa correlação linear e baixa homogeneidade

- Padrão x Guardian®

Pela comparação entre as medianas das medidas obtidas entre as duas técnicas por meio do teste não paramétrico de Wilcoxon, pode-se notar que não houve diferença significativa entre os resultados ($p > 0,05$) na primeira e terceira mensuração. Entretanto, na segunda mensuração, pode-se notar que houve diferença significativa entre os resultados ($p = 0,038$) evidenciando que os valores obtidos na técnica padrão foram, em média, superiores aos obtidos com a técnica Guardian®.

Por meio do resultado da correlação de Pearson, pode-se observar que há pouca correlação linear entre as pontuações dadas pelas duas técnicas na primeira mensuração (0,179). A avaliação da homogeneidade por meio do coeficiente de correlação intraclass também mostra fraquíssima homogeneidade entre os resultados das duas técnicas (ICC= 0,167) (Figura 8).

Figura 8 - Representação gráfica da primeira mensuração da glicose (mg/dL) obtida pelo Guardian® e pelo método de referência (Padrão), demonstrando que há pouca correlação linear e fraquíssima homogeneidade

Apesar de haver diferença entre os resultados médios das duas técnicas, nota-se, por meio da correlação de Pearson, que há alta correlação linear entre as pontuações dadas pelas duas técnicas na segunda mensuração (0,906) e que há alta homogeneidade entre os resultados das duas técnicas (ICC= 0,761) (Figura 9).

Figura 9 - Representação gráfica da segunda mensuração da glicose (mg/dL) obtida pelo Guardian® e pelo método de referência (Padrão) demonstrando que há alta correlação linear e alta homogeneidade

Por meio da correlação de Pearson, pode-se observar que há pouca correlação linear entre as pontuações dadas pelas duas técnicas na terceira mensuração (0,280). A avaliação da homogeneidade, com auxílio do coeficiente de correlação intraclass, também mostra fraquíssima homogeneidade entre os resultados das duas técnicas (ICC= 0,245) (Figura 10).

Figura 10 - Representação gráfica da terceira mensuração da glicose (mg/dL) obtida pelo Guardian® e pelo método de referência (Padrão), demonstrando que há pouca correlação linear e fraquíssima homogeneidade

5.3.2 Grupo Seps

Todos os resultados individuais das mensurações da glicose, ou seja, Medisense Optium®, Accu-Chek®, Guardian® e método de referência (Padrão), com a média, desvios-padrão, valores mínimos, mediana e máximo de todas as mensurações (M0, M4, M6, M8, M10, M12, M14, M16, M18, M20, M22 e M24) encontram-se na tabela 6. A representação gráfica destes momentos está apresentada na figura 11.

Figura 11 - Representação gráfica dos valores médios das mensurações da glicose (mg/dL) do grupo seps, obtidos com o método de referência (Padrão), Optium®, Accu-chek® e Guardian®, nos momentos (M0, M4, M6, M10, M12, M14, M16, M18, M20, M22, M24)

Tabela 6 – Valores individuais, médias, desvios-padrão, valores mínimos, mediana e máximos da glicose nos diferentes momentos de avaliação (M0, M4, M6, M8, M10, M12, M14, M16, M18, M20, M22 e M24) dos animais do Grupo Sepse, obtidos com os métodos de referência (Padrão), Optium®, Accu-chek® e Guardian® - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010

(Continuação)

Animais	M0				M4				M6				M8			
	Optium	Accu-Check	Guardian	Padrão	Optium	Accu-Check	Guardian	Padrão	Optium	Accu-Check	Guardian	Padrão	Optium	Accu-Check	Guardian	Padrão
1	145	110	-	98,4	107	98	158	93,4	103	92	178	88,2	115	102	125	94,6
2	141	100	-	68,5	128	106	99	110	79	71	66	88,7	90	90	65	95,2
3	94	90	-	76,2												
4	160	130	-	158,5	145	108	137	108,4	121	92	133	97,7	129	100	83	101,6
5	92	79	-	94,2	105	88	127	80,6	92	81	127	79,6	85	72	96	68,6
6	75	63	-	63	108	79	159	83	99	73	152	77,4	102	80	89	81,9
7	123	110	-	130,3	163	112	176	116,6	104	74	95	80,2	91	75	65	65
8	77	67	-	73,3	65	45		64	208	166	93	162,8	94	63	72	59,6
9	204	167	-	155,9	141	105	126	111,4	121	103	165	111,5	114	87	123	93,5
10	101	78	-	91,3	86	84	89	85	87	71	101	70,7	78	60	70	62,5
11	69	73	-	75,9	89	75	65	75,5	77	71	59	75,1	58	63	53	57,7
12	96	81	-	101,8	71	60	64	77,3	80	71	65	74,2	89	82	61	81,8
13	89	78	-	89,6	117	94	100	93,9	88	74	100	89,1	107	89	112	95,2
Média	112,77	94,31		98,22	110,42	87,83	118,18	91,59	104,92	86,58	111,17	91,27	96,00	80,25	84,50	79,77
DP	39,67	29,19		31,45	30,10	20,50	37,95	16,82	35,71	27,20	39,85	25,25	18,91	14,09	24,69	16,25
Mínima	69	63		63	65	45	64	64	77	71	59	70,7	58	60	53	57,7
Mediana	96	81		91,3	107,5	91	126	89,2	95,5	74	100,5	84,2	92,5	81	77,5	81,85
Máxima	204	167		158,5	163	112	176	116,6	208	166	178	162,8	129	102	125	101,6

DP – desvio-padrão

(Continuação)

Animais	M10				M12				M14				M16			
	Optium	Accu-Check	Guardian	Padrão	Optium	Accu-Check	Guardian	Padrão	Optium	Accu-Check	Guardian	Padrão	Optium	Accu-Check	Guardian	Padrão
1	147	72	125	128,2												
2	91	81		88,1	92	98		102,5	106	82		89,2	104	77		85,3
3																
4	119	89	75	36,3	101	79		67,5	86	56		67	68	68		56,1
5	92	72	70	68,2	116	69		79,3								
6	78	66	129	64,7	90	74	84	77,2	89	70	83	73,3	80	70	71	65,6
7	79	63	45	72,8	77	96	80	76,5	48	49	57	41,1	99	91	129	90,1
8	101	80	76	69,5												
9	143	122	137	140,2	114	92	124	104,4	119	89	111	106,8				
10	91	76	56	76,9	81	72	62	71,3								
11	65	69	52	60,2	97	95	85	87,4	60	68	68	68,9	93	85	59	220,7
12	59	59	43	53,7	82	66	61	67,8	59	55	64	63,7	63	58	82	61,1
13	118	87	108	99,5	109	90	97	97,6	132	98	108	113,4	109	86	112	98
Média	98,58	78,00	83,27	79,86	95,90	83,10	84,71	81,54	87,38	70,88	81,83	77,93	88,00	76,43	90,60	96,70
DP	28,25	16,62	35,26	30,05	13,96	12,34	21,58	13,86	30,35	17,52	23,08	23,90	17,94	11,76	29,11	56,91
Mínima	59	59	43	36,3	77	66	61	67,5	48	49	57	41,1	63	58	59	56,1
Mediana	91,5	74	75	71,15	94,5	84,5	84	78,25	87,5	69	75,5	71,1	93	77	82	85,3
Máxima	147	122	137	140,2	116	98	124	104,4	132	98	111	113,4	109	91	129	220,7

DP – desvio-padrão

(Conclusão)

Animais	M18				M20				M22				M24			
	Optium	Accu-Check	Guardian	Padrão	Optium	Accu-Check	Guardian	Padrão	Optium	Accu-Check	Guardian	Padrão	Optium	Accu-Check	Guardian	Padrão
1																
2																
3																
4	51	55		45,7	67	59		52,5	45	44		42	67	59		60,1
5																
6	82	61	87	63,9	101	75	85	80,1								
7	92	80	112	71,9												
8																
9																
10																
11	79	76	47	75,8												
12	51	50	85	51	75	76	-	80								
13																
Média	71,00	64,40	82,75	61,66	81,00	70,00	85,00	70,87	45,00	44,00		42,00	67,00	59,00		60,10
DP	18,88	13,09	26,81	13,02	17,78	9,54		15,91								
Mínima	51	50	47	45,7	67	59	85	52,5	45	44		42	67	59		60,1
Mediana	79	61	86	63,9	75	75	85	80	45	44		42	67	59		60,1
Máxima	92	80	112	75,8	101	76	85	80,1	45	44		42	67	59		60,1

DP – desvio-padrão

A comparação dos valores da glicose em relação à técnica e ao tempo, notou-se que houve apenas efeito de técnica, ou seja, só foram encontradas diferenças entre as técnicas (p -valor = 0,001), com relação ao tempo não houve diferença estatística (p -valor = 0,117). O interesse do estudo em relação às técnicas foi comparar cada uma em relação à técnica padrão (Figura 12). Para identificar quais técnicas se diferenciava da técnica padrão foram realizadas as comparações múltiplas apresentadas a seguir.

Pelos resultados das comparações múltiplas, pode-se observar que apenas houve diferença da técnica padrão em relação ao Optium® ($p < 0,05$), evidenciando que, em média, o valor da técnica Optium® foi maior do que a técnica padrão, independente do momento avaliado (Tabela 7). As demais técnicas não apresentaram diferença significativa em relação à técnica padrão ($p > 0,05$).

Tabela 7 - Valores do p das três técnicas (Optium®, Accu-chek® e Guardian®) em relação ao valor referência (Padrão) na técnica de comparações múltiplas - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010

Técnica de referência		Técnica de comparação	p -valor
padrão	x	Optium	< 0,001
padrão	x	Accucheck	0,281
padrão	x	Guardiam	0,309

Figura 12 - Representação gráfica dos valores das médias das mensurações da glicose em mg/dL do grupo sepse, obtidos com o método de referência (Padrão), Optium®, Accu-chek® e Guardian®, nas primeiras 36h de internação (M0, M4, M6, M8, M10, M12, M14, M16)

5.4 AVALIAÇÃO DOS VALORES DE GLUCAGON, CORTISOL E INSULINA

5.4.1 Grupo Controle

Os animais do grupo controle apresentaram valores de glucagon, insulina e cortisol dentro dos valores de referência (Tabela 8).

Tabela 8 – Valores individuais, médias, respectivos desvios-padrão, mínimo, mediana e máximo valores do glucagon (pg/mL), cortisol (µg/dL), insulina (µUI/mL) e relação Insulina: glucagon dos animais do grupo controle no primeiro dia - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010

Animal	Glucagon pg/ml	Cortisol µg/dL	Insulina µUI/ml	Glicemia mg/dL	Relação Insulina:Glucagon	Relação Insulina:Glicemia
1	91,41	1,47	5,23	65,70	0,06	0,08
2	68,88	2,42	14,80	70,90	0,21	0,21
3	86,89	1,14	13,54	74,60	0,16	0,18
4	60,83	5,14	21,68	71,30	0,36	0,30
5	91,50	4,75	2,45	87,20	0,03	0,03
6	105,68	10,64	9,20	82,50	0,09	0,11
7	105,23	1,39	8,45	77,80	0,08	0,11
8	106,25	5,99	8,59	100,70	0,08	0,09
9	174,98	2,85	7,57	110,70	0,04	0,07
Média	99,07	3,98	10,17	82,38	0,16	0,13
DP	32,66	3,06	5,73	14,90	0,13	0,09
Mínima	60,83	1,14	2,45	65,70	0,03	0,07
Mediana	91,5	2,9	8,6	77,8	0,16	0,11
Máxima	174,98	10,64	21,68	110,70	0,36	0,3

5.4.2 Grupo Seps

- Glucagon

Houve diferença em relação aos valores de glucagon entre os momentos avaliados ($p=0,002$) (Tabela 9). A representação gráfica das médias de glucagon em relação aos dias de internação e retornos está demonstrada na figura 13.

Tabela 9 - Valores individuais, médias e respectivos desvios-padrão, mínimos, medianas e máximos das mensurações do glucagon (pg/mL) realizada a colheita no primeiro dia (Dia 1), no segundo dia (Dia 2), no terceiro dia (Dia 3), no quarto dia (Dia 4), no primeiro retorno do animal (após 10 dias do procedimento cirúrgico - Retorno 1), segundo retorno (Retorno 2 – uma semana após o primeiro retorno) - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010

Animal	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Retorno1	Retorno 2
1	298,2	320,6				
2	95,4	68,3	87,3		73,8	
3	232,0					
4	306,0	283,0	205,3	160,2	105,4	
5	248,7	219,6				
6	212,4	99,7	91,4		77,6	
7	271,5	162,2	187,5		238,5	
8	232,5	271,9			100,8	
9	300,6	340,3			108,1	88,1
10	315,4	115,4			110,8	
11	-	228,2	107,5		132,3	126,1
12	344,5	91,1	89,0		137,1	
13	177,5	222,4	153,9		95,12	
Média	252,9	201,9	131,7	160,2	120,5	107,1
DP	69,3	93,3	50,1		49,0	26,9
Mínima	95,4	68,3	87,3	160,2	73,8	88,1
Mediana	260,1	221,0	107,5	160,2	108,1	107,1
Máxima	344,5	340,3	205,3	160,2	238,5	126,1

Pelos resultados das comparações múltiplas abaixo, pode-se observar que houve diferença do primeiro em relação ao terceiro dia de internação (Dia 3) e aos retornos, evidenciando que, em média, o valor inicial foi maior do que os três momentos finais de avaliação. Houve, também, diferença entre o segundo dia e o segundo retorno, evidenciando que, em média, valor do segundo dia foi maior do que o retorno final (Tabela 10).

Tabela 10 - Valores de comparações múltiplas do glucagon (pg/mL) dos animais do grupo sepse - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010

Tempo de referência		Tempo de comparação	p-valor
M1	x	M2	0,54
M1	x	M3	0,001
M1	x	Retorno1	<0,001
M1	x	Retorno2	<0,001
M2	x	M3	0,177
M2	x	Retorno1	0,101
M2	x	Retorno2	0,02
M3	x	Retorno1	0,937
M3	x	Retorno2	0,179
Retorno1	x	Retorno2	>0,999

Figura 13 - Representação gráfica dos valores das médias do glucagon (pg/mL) no primeiro dia (Dia1), segundo dia (Dia 2), terceiro dia (Dia 3), quarto dia (Dia 4) , no primeiro retorno (após 10 dias do procedimento cirúrgico - Retorno 1), segundo retorno (Retorno 2 – uma semana após o primeiro retorno)

- Cortisol

Em relação aos valores de cortisol, observou-se diferença entre os momentos avaliados ($p=0,005$) (Tabela 11) e a representação gráfica está demonstrada na figura 14.

Tabela 11 - Valores individuais, médias e desvios-padrão, mínimos, medianas e máximos das mensurações do cortisol ($\mu\text{g/mL}$) realizado a colheita no primeiro dia (Dia 1), segundo dia (Dia 2), terceiro dia (Dia 3), quarto dia (Dia 4) de internação, no primeiro retorno do animal (após 10 dias do procedimento cirúrgico - Retorno 1), segundo retorno (Retorno 2 – uma semana após o primeiro retorno) - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010

Animal	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Retorno 1	Retorno 2
1	5,12	4,48				
2	1,87	1,62	0,05		1,99	
3	8,28					
4	4,70	6,16	4,31	2,85	1,06	
5	3,63	1,21				
6	13,17	2,7	1,52		3,16	
7	9,25	2,08	1,88		7,74	
8	26,28	7,08			4,43	
9	4,87	1,92			3,13	6,45
10	11,14	1,04			4,51	
11	4,49	4,48	1,64		3,46	6,21
12	3,77	1,87	2,28		4,06	
13	4,30	2,20	3,30		10,7	
Média	7,76	3,07	2,14	2,85	4,43	6,33
DP	6,46	2,00	1,36		2,84	0,17
Mínima	1,87	1,04	0,05	2,85	1,06	6,21
Mediana	4,87	2,16	1,88	2,85	3,76	6,33
Máxima	26,28	7,08	4,31	2,85	10,70	6,45

Pelos resultados das comparações múltiplas abaixo, pode-se observar que apenas houve diferença do 2º retorno em relação ao segundo e terceiro dia de internação, evidenciando que, em média, o valor no 2º retorno é maior do que os demais (Tabela 12).

Tabela 12 - Valores de comparações múltiplas do cortisol ($\mu\text{g/mL}$) dos animais do grupo sepse - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010

Tempo de referência		Tempo de comparação	p-valor
Dia 1	x	Dia 2	0,146
Dia 1	x	Dia 3	0,131
Dia 1	x	Retorno1	>0,999
Dia 1	x	Retorno2	>0,999
Dia 2	x	Dia 3	0,436
Dia 2	x	Retorno1	>0,999
Dia 2	x	Retorno2	0,001
Dia 3	x	Retorno1	0,244
Dia 3	x	Retorno2	<0,001
Retorno1	x	Retorno2	0,526

Figura 14 - Representação gráfica dos valores das médias do cortisol ($\mu\text{g/mL}$) no primeiro dia (Dia1), segundo dia (Dia 2), terceiro dia (Dia 3), quarto dia (Dia 4) , no primeiro retorno (após 10 dias do procedimento cirúrgico - Retorno 1), segundo retorno (Retorno 2 – uma semana após o primeiro retorno)

- Insulina

Os valores de insulina não apresentaram diferença significativa entre os momentos avaliados ($p=0,445$) (Tabela 13) e a representação gráfica está demonstrada na figura 15.

Tabela 13 - Valores individuais, médias e desvios-padrão, mínimos, medianas e máximos das mensurações da insulina ($\mu\text{UI/mL}$) no primeiro dia (Dia 1), segundo dia (Dia 2), terceiro dia (Dia 3), quarto dia (Dia 4) de internação, no primeiro retorno do animal (após 10 dias do procedimento cirúrgico - Retorno 1), segundo retorno (Retorno 2 – uma semana após o primeiro retorno) - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010

Animal	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Retorno 1	Retorno 2
1	22,45	22,00				
2	10,81	12,68	1,97		55,93	
3	29,39					
4	193,92	88,66	95,21	14,12	9,63	
5	15,54	7,44				
6	43,07	3,80	15,34		9,63	
7	9,17	15,85	18,79		21,2	
8	31,02	17,47			14,25	
9	20,02	13,83			3,12	19,73
10	2,37	73,91			2,22	
11	23,62	33,7	26,38		7,40	28,16
12	72,80	33,52	14,25		4,28	
13	18,80	10,00	94,7		19,20	
Média	37,92	27,74	38,09	14,12	14,68	23,95
DP	50,13	26,82	39,52		15,87	5,96
Mínima	2,37	3,80	1,97	14,12	2,22	19,73
Mediana	22,50	27,70	38,10	14,12	14,70	23,90
Máxima	193,92	88,66	95,21	14,12	55,93	28,16

Figura 15 - Representação gráfica dos valores das médias da insulina ($\mu\text{UI/mL}$) no primeiro dia (Dia1), segundo dia (Dia 2), terceiro dia (Dia 3), quarto dia (Dia 4) , no primeiro retorno (após 10 dias do procedimento cirúrgico - Retorno 1), segundo retorno (Retorno 2 – uma semana após o primeiro retorno)

- Glicemia

Os valores de glicemia apresentaram diferença entre os momentos ($p=0,008$) (Tabela 14) e a demonstração gráfica está apresentada na figura 16. Para identificar quais momentos se diferenciavam entre si foram realizadas as comparações múltiplas apresentadas na tabela 15.

Tabela 14 - Valores médios e desvios-padrão, mínimos, medianas e máximos das mensurações da glicemia (mg/mL) no primeiro dia (M1), segundo dia (M2), terceiro dia (M3), quarto dia (M4) de internação, no primeiro retorno do animal (após 10 dias do procedimento cirúrgico - Retorno 1), segundo retorno (Retorno 2 – uma semana após o primeiro retorno) - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010

Animal	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Retorno 1	Retorno 2
1	98,4	94,6				
2	68,5	95,2	85,3		98,2	
3	76,2					
4	158,5	101,6	56,1	60,1	86,8	
5	94,2	68,6				
6	63	81,9	65,7		100,8	
7	130,3	72,8	71,9		157,7	
8	73,3	69,5			95,5	
9	155,9	124,9			100,1	88
10	91,3	76,9			105,8	
11	75,9	60,2	75,8		95,8	75
12	101,8	53,7	51		74	
13	89,6	99,5	98,0		129,2	
Média	98,2	83,3	72,0	60,1	104,4	81,5
DP	31,4	20,4	16,3		23,4	9,2
Mínima	63,0	53,7	51,0	60,1	74,0	75,0
Mediana	91,3	79,4	71,9	60,1	99,2	81,5
Máxima	158,5	124,9	98,0	60,1	157,7	88,0

DP – desvio-padrão

Pelos resultados das comparações múltiplas abaixo, pode-se observar que apenas houve diferença do 1º retorno em relação ao terceiro dia de internação,

evidenciando que, em média, o valor no 1º retorno foi superior em relação ao observado no terceiro dia (Tabela 15).

Tabela 15 - Valores de comparações múltiplas da glicemia (mg/mL) dos animais do grupo sepse - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010

Tempo de referência		Tempo de comparação	p-valor
Dia 1	x	Dia 2	0,383
Dia 1	x	Dia 3	0,126
Dia 1	x	Retorno1	>0,999
Dia 1	x	Retorno2	>0,999
Dia 2	x	Dia 3	>0,999
Dia 2	x	Retorno1	0,255
Dia 2	x	Retorno2	>0,999
Dia 3	x	Retorno1	0,015
Dia 3	x	Retorno2	>0,999
Retorno1	x	Retorno2	>0,999

Figura 16 - Representação gráfica dos valores das médias da glicemia método padrão (mg/dL), colheita realizada no mesmo momento dos hormônios, no primeiro dia (Dia1), segundo dia (Dia 2), terceiro dia (Dia 3), quarto dia (Dia 4) , no primeiro retorno (após 10 dias do procedimento cirúrgico - Retorno 1), segundo retorno (Retorno 2 – uma semana após o primeiro retorno)

- Análise de Correlação para Insulina, Glucagon, Cortisol e Glicemia

Para verificar a correlação linear entre as variáveis insulina, glucagon, cortisol e glicemia em cada momento foram utilizadas o coeficiente de Pearson. Os

resultados dos coeficientes de correlação estão apresentados na tabela 16 apontando uma forte correlação linear entre medidas para valores do coeficiente maior ou igual 0,7 e correlação moderada para coeficiente de Pearson entre 0,5 e menor 0,7.

Tabela 16 – Análise de correlação linear da insulina, glucagon, cortisol e glicemia dos animais do grupo sepe - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010

Dia 1				
	Glucagon (pg/mL)	Cortisol (µg/dL)	Insulina (µUI/mL)	Glicemia (mg/dL)
Glucagon (pg/mL)	1			
Cortisol (µg/dL)	0,009	1		
Insulina (µUI/mL)	0,33	-0,11	1	
Glicemia (mg/dL)	0,58	-0,29	0,5	1
Dia 2				
	Glucagon (pg/mL)	Cortisol (µg/dL)	Insulina (µUI/mL)	Glicemia (mg/dL)
Glucagon (pg/mL)	1			
Cortisol (µg/dL)	0,54	1		
Insulina (µUI/mL)	0,05	0,27	1	
Glicemia (mg/dL)	0,47	-0,02	-0,0002	1
Dia 3				
	Glucagon (pg/mL)	Cortisol (µg/dL)	Insulina (µUI/mL)	Glicemia (mg/dL)
Glucagon (pg/mL)	1			
Cortisol (µg/dL)	0,72	1		
Insulina (µUI/mL)	0,69	0,89	1	
Glicemia (mg/dL)	-0,03	-0,25	0,18	1
Retorno1				
	Glucagon (pg/mL)	Cortisol (µg/dL)	Insulina (µUI/mL)	Glicemia (mg/dL)
Glucagon (pg/mL)	1			
Cortisol (µg/dL)	0,37	1		
Insulina (µUI/mL)	-0,14	-0,01	1	
Glicemia (mg/dL)	0,61	0,73	0,22	1

- Relação Insulina e Glucagon

Abaixo foi realizado a relação entre a insulina e o glucagon dos animais com sepse no primeiro dia (Dia 1), segundo dia (Dia 2), terceiro dia (Dia 3), quarto dia (Dia 4) de internação, retorno 1 (dez dias após a cirurgia) e retorno 2 (uma semana após o primeiro retorno) (Tabela 17)

Tabela 17 – Valores individuais da relação entre Insulina:Glucagon dos animais do grupo sepse no primeiro dia (Dia1), segundo dia (Dia2), terceiro dia (Dia 3), quarto dia (Dia 4) de internação (após 10 dias do procedimento cirúrgico - Retorno 1), segundo retorno (Retorno 2 – uma semana após o primeiro retorno) - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010

Animal	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Retorno 1	Retorno 2
1	0,08	0,07				
2	0,11	0,19	0,02		0,76	
3	0,13					
4	0,63	0,31	0,46	0,09	0,09	
5	0,06	0,03				
6	0,20	0,04	0,17		0,12	
7	0,03	0,10	0,10		0,09	
8	0,13	0,06			0,14	
9	0,07	0,04			0,03	0,22
10	0,01	0,64			0,02	
11	-	0,15	0,25		0,06	0,22
12	0,21	0,37	0,16		0,03	
13	0,11	0,04	0,62		0,20	
Média	0,15	0,17	0,25	0,09	0,15	0,22
DP	0,16	0,19	0,21		0,22	
Mínima	0,01	0,03	0,02	0,09	0,02	0,22
Mediana	0,11	0,08	0,17	0,09	0,09	0,22
Máxima	0,63	0,64	0,62	0,09	0,20	0,22

- Relação Insulina e Glicemia

Abaixo foi realizado a relação entre a insulina e o glicemia dos animais com sepse no primeiro dia (Dia 1), segundo dia (Dia 2), terceiro dia (Dia 3), quarto dia (Dia 4) de internação, retorno 1 (dez dias após a cirurgia) e retorno 2 (uma semana após o primeiro retorno) (Tabela 18). Valores considerados normais desta relação será menor 0,30.

Tabela 18 – Valores individuais da relação entre Insulina:Glicemia dos animais do grupo sepse no primeiro dia (Dia1), segundo dia (Dia2), terceiro dia (Dia 3), quarto dia (Dia 4) de internação (após 10 dias do procedimento cirúrgico - Retorno 1), segundo retorno (Retorno 2 – uma semana após o primeiro retorno) - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010

Animal	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Retorno 1	Retorno 2
1	0,23	0,23				
2	0,16	0,13	0,02		0,57	
3	0,39					
4	1,22	0,87	1,70	0,23	0,11	
5	0,16	0,11				
6	0,68	0,05	0,23		0,10	
7	0,07	0,22	0,26		0,13	
8	0,42	0,25			0,15	
9	0,13	0,11			0,03	0,22
10	0,03	0,96			0,02	
11	0,31	0,56	0,35		0,08	0,38
12	0,72	0,62	0,28		0,06	
13	0,21	0,10	0,97		0,15	
Média	0,36	0,35	0,54	0,23	0,14	0,30
DP	0,34	0,32	0,59		0,16	
Mínima	0,01	0,03	0,02	0,09	0,02	0,22
Mediana	0,23	0,23	0,28	0,23	0,10	0,30
Máxima	0,63	0,64	0,62	0,09	0,20	0,22

5.5 AVALIAÇÃO DOS VALORES DE SÓDIO E POTÁSSIO

5.5.1 Sódio

Os resultados de todas as mensurações do sódio sérico, ou seja, primeiro dia (Dia 1), segundo dia (Dia 2), terceiro dia (Dia 3) e quarto dia (Dia 4) de internação, com média desvios-padrão, mínimo, mediana e máximo (Tabela 19). A representação gráfica (Figura 17). Os valores de sódio sérico apresentaram diferença entre os momentos avaliados ($p=0,004$). Para identificar quais momentos se diferenciavam entre si foram realizadas as comparações múltiplas apresentadas a seguir (Tabela 20).

Tabela 19 – Valores médios e desvios-padrão, mínimos, medianas e máximos das mensurações do sódio sérico (mEq/L) no primeiro dia (Dia 1), segundo dia (Dia 2), terceiro dia (Dia 3), quarto dia (Dia 4) de internação e dez dias após o procedimento cirúrgico (Retorno) - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010

Animal	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Retorno
1	141,6	153			
2	144,7	148,1	149,9		145,9
3	146,4				
4	138,3	152,7	148	144,8	145,4
5	138,5	150,3			
6	149,9	153,5	147,1		144,9
7	129,2	147,4	147,8		149,5
8	139,4	147,5			145,1
9	139,6	144,5	145,7		133,9
10	144,9				143,2
11	153,7	147,8	150,1		143
12	144,2	158,1	155,8		145,5
13	145,7	152,5	152,8		134
Média	142,78	150,49	149,65	144,80	143,04
DP	6,11	3,87	3,30		5,10
Mínima	129,2	144,5	145,7	144,8	133,9
Mediana	144,2	150,5	149,9	144,8	145,0
Máxima	153,7	158,1	155,8	144,8	149,5

Pelos resultados das comparações múltiplas abaixo, pode-se observar que houve diferença nos valores de sódio sérico no primeiro dia de internação em

relação aos demais dias avaliados, evidenciando que, em média, o valor inicial foi menor do que os demais momentos avaliados (Dia 2 e Dia 3) (Tabela 20).

Tabela 20 – Valores de comparações múltiplas dos valores do sódio sérico (mEq/L) dos animais do grupo sepse no primeiro dia (Dia 1), segundo dia (Dia 2) e terceiro dia (Dia 3) de internação - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010

Tempo de referência		Tempo de comparação	p-valor
Dia 1	x	Dia 2	0,003
Dia 1	x	Dia 3	0,006
Dia 2	x	Dia 3	>0,999

Figura 17 - Representação gráfica dos valores médios do sódio (mEq/L) dos animais do grupo sepse no primeiro dia (Dia 1), segundo dia (Dia 2), terceiro dia (Dia 3), quarto dia (Dia 4) de internação

5.5.2 Potássio

Os resultados individuais de todas as mensurações do potássio, ou seja, (M0, M4, M6, M8, M10, M12, M14, M16, M18, M20, M22, M24, M retorno) se encontram na tabela 21 e a representação gráfica das médias dos valores de potássio se encontra na figura 18. Os valores de potássio não apresentaram diferença significativa entre os momentos de avaliação ($p=0,828$).

Tabela 21 - Valores individuais, médias, respectivos desvios-padrão, mínimos, medianas e máximos das mensurações de potássio (mEq/L) nos momentos M0, M4, M6, M8, M10, M12, M14, M16, M18, M20, M22, M24, M retorno (após 10 dias do procedimento cirúrgico) - São Paulo – setembro 2009 a outubro 2010

Animal	Momentos de Avaliação												
	M0	M4	M6	M8	M10	M12	M14	M16	M18	M20	M22	M24	M Retorno
1	3,8	4	3,9	3,9	4,48								
2	4,45	2	3,59	4,2	4,22	4,2	3,6	4					5,5
3	4												
4	3,5	4,3	4,2	3,7	3,47	2	5,1	3,1	3,17	3,57	4,07	4,88	6,8
5	3,9	3,86	4,56	5	4,23	5,09							
6	4	4,85	4,74	3,1	4,43	2,73	4,45	3,5	3,54	4,52			5,8
7	6,8	6,08	5,8	4,8	4,2	4,36	4,11	5,37	3,6				4,6
8	4,3	4,19	4,25	3,9									5,3
9	3,3	3,8	3,07	3,5	3,54	4,19	3,98						4,9
10	3,8	4,54	4,54	3,18	3,18	3,63							5,7
11	3,6	3,8	5,02	4,7	4,53	4,1	3,46	3,1	3,4				6
12	3,5	3,84	3,77	3,51	2	3,5	4,11	3,5	3,5	3,93			4,1
13	4,1	4,49	3,87	5,08	4,69	4,8	3,62	3,2					
Média	4,08	4,15	4,28	4,05	3,91	3,86	4,05	3,68	3,44	4,01	4,07	4,88	5,41
DP	0,88	0,93	0,72	0,70	0,80	0,93	0,54	0,81	0,17	0,48			0,80
Mínima	3,30	2,00	3,07	3,10	2,00	2,00	3,46	3,10	3,17	3,57	4,07	4,88	4,10
Mediana	3,90	4,10	4,23	3,90	4,21	4,15	4,05	3,50	3,50	3,93	4,07	4,88	5,50
Máxima	6,80	6,08	5,80	5,08	4,69	5,09	5,10	5,37	3,60	4,52	4,07	4,88	6,80

Figura 18 - Representação gráfica dos valores médios do potássio sérico (mEq/L) nos diversos momentos de avaliação dos animais do grupo sepse, ou seja, M0, M4, M6, M8, M10, M12, M14, M16, M18, M20, M22, M24

5.6 CULTURA E ANTIBIOGRAMA DA SECREÇÃO UTERINA

A cultura e antibiograma da secreção uterina apresentaram crescimento de *Escherichia coli* (60%), *Staphylococcus aureus* (8%), *Citrobacter* (8%), *Klebsiella pneumoniae* (8%), *Edwardsiella sp* (8%), *Streptococcus* (8%) e os resultados pormenorizados estão apresentados no apêndice Aa.

O exame histopatológico dos fragmentos do útero teve como resultado uma hiperplasia endometrial cística associada a endometrite aguda condizente com piometra nos 13 animais. A figura 19 representa uma lâmina deste exame.

Figura 19 - Foto do endométrio mostrando presença de intensa quantidade de neutrófilos, alguns plasmócitos e debris celulares no lúmen endometrial e envolvendo o estroma. H&E 10x

6 DISCUSSÃO

A hiperplasia cística endometrial é uma doença de elevada incidência em cadelas não castradas adultas a idosas (CRANE, 2009). Da mesma forma, as cadelas incluídas no presente estudo apresentaram $7,38 \pm 1,66$ anos. Em um estudo realizado previamente no mesmo serviço, 30 cadelas com sepse grave ou choque séptico em decorrência da piometra e submetidas à reposição volêmica agressiva, observou-se idade mais avançada ($9,5 \pm 2,7$ anos) (CONTI-PATARA, 2009).

A taxa de mortalidade encontrada no presente estudo foi de 26 %, semelhante a descrita na literatura que relata valores de 20 a 68% em animais com sepse grave (BOLLER; OTTO, 2009).

Em relação à análise da glicose sanguínea e tecidual no grupo controle, observou-se que os métodos Optium® e Accu-Chek® não apresentaram diferenças em relação ao método padrão. Na comparação de duas marcas de sensores portáteis para a mensuração de glicemia em 79 cães diabéticos e 14 cães tratados para outras enfermidades, foram avaliadas 161 amostras. A glicemia de uma mesma amostra de sangue foi mensurada, imediatamente após a colheita, em três sensores portáteis da marca Accu-Chek Advantage® e três da marca Medisense Optium®, onde os autores observaram excelente correlação entre os resultados obtidos nos sensores e aqueles determinados pelo método de referência (BLUWOL et al., 2007).

Os dados obtidos com o aparelho Guardian® apresentaram diferença na segunda mensuração, ou seja, no segundo dia de análise. Neste momento, os animais apresentaram valores inferiores a 40 mg/dL na leitura do CGMS, porém nos demais exames não se constatou hipoglicemia. Isso pode ter ocorrido em função dos animais estarem descansando no momento da colheita tendo em vista que já foi observado em crianças e em jovens adultos com diabetes tipo 1 controlada durante o período da madrugada. Especula-se que como o CGMS faz a leitura da glicose intersticial, e a diferença entre a glicose intersticial e a glicose no plasma não é constante, essa disparidade pode ser decorrente do fato das pessoas não se alimentarem e estarem inativas durante o sono, ou, eventualmente, devido erro de calibração do equipamento (MCGOWAN; THOMAS; MORAN, 2002).

Em relação à análise da glicose nos animais do grupo sepse, observou-se que os métodos Guardian® e Accu-Chek® não apresentaram diferenças em relação

ao método padrão. O equipamento Optium® apresentou diferença com tendência a superestimar os valores da glicemia. Este resultado deve ser decorrente do paciente com sepse grave apresentar alterações hematológicas como anemia, leucocitose ou leucopenia, trombocitopenia e alterações bioquímicas como hiperbilirrubinemia e hipoalbuminemia devido à falência hepática, e provavelmente estas alterações podem interferir nos valores da glicemia (SACKS et al., 2002).

Dos pacientes inseridos no presente estudo, 23% (n=3) apresentaram, no momento inicial, hiperglicemia (superior a 130 mg/dL). De modo geral, os animais permaneceram em tratamento intensivo durante $40,4 \pm 20,2$ horas; entretanto, os animais com hiperglicemia na admissão, permaneceram por tempo mais prolongado na internação ($56,7 \pm 14,4$ horas). De acordo com Torre, Delaforcade e Chan (2007), ao avaliarem a glicemia dos cães com afecções variadas (com exceção de diabetes *mellitus*) que necessitavam de tratamento intensivo, a taxa de hiperglicemia foi de 16% e os animais também apresentaram prolongado tempo de internação devido a elevada incidência de complicações, entre elas a ocorrência de quadros sépticos. Em felinos sob tratamento intensivo, o mesmo grupo de pesquisa verificou hiperglicemia em 54 % dos animais (CHAN et al., 2006).

No homem, a hiperglicemia aumenta o estresse oxidativo, a susceptibilidade à infecção e a liberação de mediadores pró-inflamatórios (VAN DEN BERGHE et al., 2006). Estudos em animais de laboratório e no homem com diabetes *mellitus* têm demonstrado que a resposta inflamatória é prejudicada pela hiperglicemia; além disso, a migração e habilidade das células polimorfonucleares são dificultadas, as imunoglobulinas são inativadas e ambas levam ao aumento da proliferação bacteriana (KNIERIEM; OTTO; MACINTRIRE, 2007). Além de promover inflamação e coagulação, a hiperglicemia interfere com a função endotelial normal (SIROEN et al., 2005). Tendo em vista que a ativação local do endotélio é necessária para a migração e adesão de leucócitos para o sítio da inflamação e a hiperglicemia ativa o endotélio, sugere-se que a hiperglicemia é prejudicial para o endotélio (KNIERIEM; OTTO; MACINTRIRE, 2007).

A hiperglicemia pode ser resultado do aumento do hormônio glucagon, cortisol e de catecolaminas ou da resistência insulínica em pacientes graves (KNIERIEM; OTTO; MACINTRIRE, 2007). O glucagon estimula a glicogenólise e a gliconeogênese; em concentração elevada, aumenta a concentração de ácido graxo livre, podendo levar ao aumento da glicemia (GUYTON; HALL, 2002b). No presente

estudo, os animais apresentaram, no primeiro dia, valores elevados de glucagon e cortisol quando comparados com os obtidos no último dia de internação, sendo essa redução progressiva.

O cortisol é liberado em resposta a secreção do ACTH e estimula a gliconeogênese por mobilizar o aminoácido intra-hepático (GUYTON; HALL, 2002a). No presente estudo, os animais apresentaram valores elevados de cortisol no primeiro dia que foram reduzindo até a alta. Entretanto, no retorno aos 10 dias, houve aumento significativo, devido, provavelmente, ao comportamento de estresse pelo fato de retornar ao hospital.

Em relação aos valores de insulina, os animais, do presente estudo, apresentaram valores elevados no primeiro dia que foram se normalizando até a alta. Um dos animais (8%) hiperglicêmicos no primeiro dia também apresentou os valores mais elevados de insulina, sugerindo a ocorrência de resistência insulínica. Esta se desenvolve como resultado do processo metabólico associado com pacientes graves por um aumento dos hormônios glucagon, cortisol e hormônio do crescimento, esta resposta pode causar a resistência insulínica, um estado clínico caracterizado por adequado nível de insulina, mas com incapacidade de manter a normoglicemia, levando a hiperglicemia. O mecanismo de resistência insulínica ocorre em função da diminuição da proteína transportadora de glicose nos tecidos, redução esta que é ativada pelo aumento do cortisol e glucagon. Existe também uma deficiência da insulina estimular o movimento da proteína transportadora de glicose nos tecidos nas vesículas intracelulares para a membrana plasmática, apesar de uma concentração normal da proteína (KNIERIEM; OTTO; MACINTYRE, 2007). Outro mecanismo de resistência insulínica é a diminuição da atividade da enzima muscular glicogênio sintetase e o piruvato desidrogenase, estas enzimas normalmente convertem a glicose em glicogênio e piruvato respectivamente.

Variações intensas, ou relevantes, dos níveis séricos de sódio não são frequentemente relatadas na sepse, provavelmente devido ao fato da maior disponibilidade desse íon no meio intravascular (BOLLER, 2009). No presente estudo, os animais apresentaram, no período pré-operatório, valores normais de sódio sérico ($142,78 \pm 6,11$ mEq/L) que diferiram em relação ao segundo dia de internação, tendo em vista que os valores apresentaram incremento considerável ($150,49 \pm 3,87$ mEq/L). Em relação à fluidoterapia empregada, o Ringer simples

apresenta 900 mg de cloreto de sódio por mL, porém nenhum animal apresentou hipernatremia, ou seja, valores superiores a 160 mEq/l.

A hipocalemia é o distúrbio eletrolítico mais comum em cães com sepse. As manifestações clínicas da hipocalemia resultam de alterações na condução elétrica das membranas celulares, como fraqueza muscular, arritmias cardíacas, paralisia e letargia (RIORDAN, SCHAER, 2009). Desta forma, no presente estudo, os valores de potássio foram avaliados e repostos, caso necessário, a cada 3 horas. Desta forma, devido a acurácia na análise, os valores não apresentaram variações durante o período de internação.

A bactéria mais freqüentemente encontrada em casos de piometra é a *Escherichia coli* (59 a 96 %) (CRANE, 2009). Eventualmente, outros agentes também estão associados à afecção: *Klebsiella*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, bactérias anaeróbicas e *Pseudomonas* (CRANE, 2009). Na presente avaliação, os resultados são semelhantes ao citado pela literatura, com exceção da verificação de *Citrobacter* e *Edwardsiella*. A *Citrobacter* é uma bactéria gram-negativa da família das enterobactérias e a *Edwardsiella* é uma bactéria gram-negativa, anaeróbica facultativa da família das enterobactérias e bioquimicamente é semelhante à *Escherichia coli* (CRANE, 2009).

Limitações do estudo

Uma limitação importante deste estudo refere-se ao pequeno número de cães incluídos no grupo de estudo. Muitas das análises envolvendo comparações dos níveis da glicose podem não ter atingido diferença estatística devido ao número reduzido dos animais.

Outra limitação foi a falta de colaboração dos proprietários, a partir do momento que os animais receberam alta da internação, pois os animais precisavam receber os medicamentos nos horários certos, alguns proprietários não tiveram esta dedicação, outra dificuldade foi a responsabilidade dos proprietários com relação aos retornos, como o primeiro retorno foi realizado com 10 dias após o procedimento cirúrgico e os animais precisavam retirar os pontos, os proprietários não se

ausentaram deste retorno, mas quando os animais ainda não tinham condições de receber alta definitiva, alguns proprietários não compareceram no segundo retorno.

7 CONCLUSÃO

Apesar da amostragem pequena de animais avaliados, observou-se uma correlação dos níveis da glicemia com o tempo de internação; a hiperglicemia no primeiro dia de avaliação determinou aumento do período de internação dos animais.

Nenhum animal apresentou hipoglicemia no momento inicial do tratamento.

Os níveis dos hormônios glucagon, cortisol e insulina apresentaram-se elevados na admissão e foram-se normalizando até a alta da internação.

Como conclusão do estudo os animais com sepse grave apresentaram hiperglicemia e elevação dos hormônios glucagon, cortisol e insulina no início da afecção e normalização no decorrer do tratamento intensivo.

REFERÊNCIAS

AFFENZELLER, N.; BENESCH, T.; THALHAMMER, J. G.; WILLMANN, M. A pilot study to evaluate a novel subcutaneous continuous glucose monitoring system in healthy Beagle dogs. **The Veterinary Journal**, v. 184, n. 1, p. 105-110, 2010.

BARTON, L. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**. 6th ed. Toronto: W.B. Saunders, 2005. p. 452-454.

BILICKI, K. L.; SCHERMERHORN, T.; KLOCKE, E. E.; MCMURPHY, R. M.; ROUSH, J. K. Evaluation of a real-time, continuous monitor of glucose concentration in healthy dogs during anesthesia. **American Journal of Veterinary Research**, v. 71, n. 1, p. 11-16, 2010.

BOLLER, E. M.; OTTO, C. M. Septic shock. In: SILVERSTEIN, D. C.; HOOPER, K. **Small animal critical care medicine**. St. Louis: Saunders, 2009. p. 454-458.

BLUWOL, K.; DUARTE, R.; LUSTOZA, M. D.; SIMÕES, D. M. N.; KOGIKA, M. M.; Avaliação de dois sensores portáteis para mensuração da glicemia em cães. **Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 59, n. 6, p. 1408-1411, 2007.

CHAN, D. L.; FREEMAN, L. M.; LABATO, M. A.; RUSH, J. E. Retrospective evaluation of partial parenteral nutrition in dogs and cats. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v. 16, n. 4, p. 440-445, 2002.

CHAN, D. L.; FREEMAN, L. M.; ROZANSKI, E. A.; RUSH, J. E. Alterations in carbohydrate metabolism in critically ill cats. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 16, n. 2, p. S7-S13, 2006.

CONTI-PATARA, A. **Evolução dos valores de saturação venosa central de oxigênio, lactato e déficit de base em cães com sepse grave e choque séptico submetidos a reposição volêmica precoce: estudo clínico**. 2009. 103 f. Tese (Doutorado em Clínica Cirúrgica Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

CRANE, M. B. Pyometra In: SILVERSTEIN, D. C.; HOOPER, K. **Small animal critical care medicine**. St. Louis: Saunders, 2009. p. 607-611.

FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. Canine Diabetes Mellitus. In: FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. **Canine and feline endocrinology and reproduction**. 3. ed. Philadelphia: W B Saunders, 2004. p. 486-538.

GUYTON, M. D.; HALL, J. E. Insulin, glucagon, and diabetes mellitus. In: GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Textbook of medical physiology**. Philadelphia: Saunders, 2002b. p. 884-897.

GUYTON, M. D.; HALL, J. E. Metabolism of carbohydrates, and formation of adenosine triphosphate. In: GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Textbook of medical physiology**. Philadelphia: Saunders, 2002a. p. 772-780.

HESS, R. S. Insulin-secreting islet cell neoplasia. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Text book of veterinary internal medicine**. 7th ed. Philadelphia: W B Saunders, 2010. p. 1779-1782.

HOHENHAUS, A. E.; RENTKO, V. Blood transfusions and blood substitutes. In: DIBARTOLA, S. P. **Fluid therapy in small animal practice**. Philadelphia: W. B. Saunders, 2000. p. 451-464.

KENNEY, E. M.; ROZANSKI, E. A.; RUSH, J. E.; BURESS, A. M. D.; BERG, J. R.; SILVERSTEIN, D. C.; MONTEALEGRE, C. D.; JUTKOWITZ, L. A.; ADAMANTOS, S.; OVBEY, D. H.; BOYSEN, S. R.; SHAW, S. P. Association between outcome and organ system dysfunction in dogs with sepsis: 114 cases (2003-2007). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 236, n. 1, p. 83-87, 2010.

KNIERIEN, M.; OTTO, C. M.; MACINTIRE, D. Hyperglycemia in critically ill patients. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 29, n. 6, p. 360-372, 2007.

KRINSLEY, J. S. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 79, n. 8, p. 992-1000, 2004.

KOENING, A. Hypoglycemia. In: SILVERSTEIN, D. C.; HOOPER, K. **Small animal critical care medicine**. St. Louis: Saunders, 2009. p. 295-299.

KOGIKA, M. M.; BRANDÃO, L. P.; JERICÓ, M. M.; HAGIWARA, M. K.; SIMÕES, D. M. N.; MENDONÇA, B. Determinação das concentrações séricas de glicose e insulina de cães em choque endotóxico. **Ciência Rural**, v. 31, n. 5, p. 813-817, 2001.

MCGOWAN, K.; THOMAS, W.; MORAN, A. Spurious Reporting of Nocturnal Hypoglycemia by CGMS in Patients With Tightly Controlled Type 1 Diabetes. **Diabetes Care**, v. 25, n. 9, p. 1499–1503, 2002.

NELSON, R. W. Canine diabetes mellitus. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Text book of veterinary internal medicine**. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2010. p. 1782-1796.

REUSCH, C. Feline diabetes mellitus. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Text book of veterinary internal medicine**. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2010. p. 1796-1816.

RIORDAN, L. L.; SCHAER, M. Potassium disorders. In: SILVERSTEIN, D. C.; HOOPER, K. **Small animal critical care medicine**. St. Louis: Saunders, 2009. p. 229-233.

SACKS, D. B.; BRUNS, D. E.; GOLDSTEIN, D. E.; MACLAREN, N. K.; MCDONALDS, J. M.; PARROTT, M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. **Clinical Chemistry**, v. 48, n. 3, p. 436-472, 2002.

SIROEN, M. P.; VAN LEEUWEN, P. A.; NIJVELDT, R. J.; TEERLINK, T.; WOUTERS, P. J.; VAN DEN BERGHE, G. Modulation of asymmetric dimethylarginine in critically ill patients receiving intensive insulin treatment: A possible explanation of reduced morbidity and mortality? **Critical Care Medicine**, v. 33, n. 3, p. 504–510, 2005.

TORRE, D. M.; DELAFORCADE, A. M.; CHAN, D. L. Incidence and clinical relevance of hyperglycemia in critically ill dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, p. 971-975, 2007.

VAN DEN BERGHE, G.; WILMER, A.; HERMANS, G.; MEERSSEMAN, W.; WOUTERS, P. J.; MILANTS, I.; VAN WIJNGAERDEN, E.; BOBBAERS, H.; BOUILLON, R. Intensive insulin therapy in the medical ICU. **The New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 5, p. 449–461, 2006.

VAN DEN BERGHE, G.; WOUTERS, P. J.; BOUILLON, R.; WEEKERS, F.; VERWASEST, C.; SCHETZ, M.; VLASSELAERS, D.; FERDINANDE, P.; LAUWERS, P. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. **Critical Care Medicine**, v. 31, n. 2, p. 359–366, 2003.

VAN DEN BERGHE, G.; WOUTERS, P. J.; WEEKERS, F.; VERWASEST, C.; BRUYNINCKX, F.; SCHETZ, M.; VLASSELAERS, D.; FERDINANDE, P.; LAUWERS, P.; BOUILLON, R. Intensive insulin therapy in critically ill patients. **The New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 19, p. 1359–1367, 2001.

VAN DEN BERGHE, G. Dynamic neuroendocrine responses to critical illness. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 23, n. 4, p. 370-391, 2002.

WILLARD, M. D.; NELSON, R. W. H.; TURNWALD, G. H. Endocrine, metabolic, and lipid disorders. In: WILLARD, M. D.; TVEDTEN, H.; TURNWALD, G. H. **Small animal clinical diagnosis by laboratory methods**. 3. ed. St. Louis: Saunders, 2004. p. 165-207.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Características individuais dos cães inseridos no projeto do grupo controle com valores de hemácias (mm^3), hematócrito (%), hemoglobina (g%), leucócitos e plaquetas (mm^3)

Animais	Hemácias	Hematócrito	Hemoglobina	Leucócitos	Plaquetas
1	6,7	48	15,7	7300	378000
2	6,2	42	14	4.700	331.000
3	7,9	53	16,8	9.300	277.000
4	6,9	50	16,4	8.500	269.000
5	7,1	45	15,3	6.300	391.000
6	6,8	50	16,9	8800	241.000
7	6,8	39	12,9	11.500	281.000
8	7,2	52	18	12.000	382.000
9	6,2	40	12,9	5.500	257.000
Média	6,87	46,56	15,43	8211	311889
DP	0,52	5,2	1,8	2523,6	59117

APÊNDICE B – Características individuais dos cães inseridos no projeto do grupo controle com valores de uréia (mg/dL), creatinina (mg/dL), proteína total (g/dL), albumina (g/dL), ALT (U/L), fosfatase (U/L), sódio (mEq/L) e potássio (mEq/L)

Animais	Uréia	Creatinina	Prot. Total	Albumina	ALT	Fosfatase	Sódio	Potássio
1	33,8	0,61	7	2,8	17,5	36,9	144	4,4
2	29,8	0,45	6,7	2,5	32,1	59,3	144	4,5
3	24,7	1,09	7,1	2,8	42,2	44	140	5,1
4	46,9	1,33	7,2	3,1	30,8	13	146	5,1
5	26,5	0,869	8	2,8	44,4	17,5	147,5	4,6
6	43,2	1,17	7,4	3,1	28,1	20,8	148,6	4,1
7	46,9	1,16	8,3	2,8	18,6	41,7	145,6	4,6
8	27	0,983	7,34	3,14	21,8	36,1	144,8	4,2
9	65,5	0,708	7	3,1	28,8	22,5	146,5	5,37
Média	38,26	0,93	7,34	2,90	29,37	32,42	145,22	4,66
DP	13,5	0,3	0,5	0,2	9,5	15,0	2,5	0,4

APÊNDICE C – Características individuais dos cães inseridos no projeto nome, raça, idade, peso, numero de disfunções, desfecho e tempo na internação

Animais	Nome	Raça	Idade (anos)	Peso (Kg)	Nº de disfunções orgânicas	Desfecho	UTI (h)
1	Paola	Old English Sheepdog	9	33,5	2	Óbito	24
2	Pantera	Pittbull	5	34,45	2	Alta	63
3	Talia	Labrador	7	31,3	3	Óbito	2
4	Preta	SRD	8	20,5	3	Alta	65
5	Sharona	SRD	5	22	2	Óbito	27
6	Kika	Labrador	9	40	2	Alta	61
7	Monique	Labrador	8	41	2	Alta	65
8	Babaloo	Chow-chow	8	25	1	Alta	19
9	Morgana	SRD	4	17,8	2	Alta	40
10	Mel	SRD	8	21	1	Alta	24
11	Baby	SRD	9	21,4	3	Alta	48
12	Nina	SRD	8	28	1	Alta	45
13	Lessie	SRD	8	14	1	Alta	43

APÊNDICE D – Valores individuais, médias e respectivos desvios-padrão da frequência cardíaca (batimentos por minutos) em todos os momentos de avaliação

Animal	Momentos																									
	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	M17	M18	M19	M20	M21	M22	M23	M24	M25
1	152	165	124	142	150	214	152	160	160	168	240	180														
2	100	104	82	77	69	78	72	60	64	57	55	54	80	111	90	87	80	64	48	80	52	100				
3	136	111	120	115	116																					
4	144	137	96	120	96	75	80	86	90	60	64	57	65	52	80	72	74	96	88	100	112	104	104	96	88	84
5	112	113	136	112	123	110	140	126	118	110	117	112	92	96												
6	132	142	124	122	120	107	93	85	90	104	81	79	74	77	82	85	122	100	102	109	117	112	122			
7	110	130	110	99	80	79	81	78	93	77	83	100	105	107	155	152	136	136	132							
8	164	135	164	170	128	132	140	140	138	166	208															
9	128	110	116	87	106	93	90	97	90	86	104	89	79	76	77	77	63	87								
10	160	91	102	77	91	95	87	80	88	84	107	88	80													
11	160	123	116	110	95	101	99	97	80	132	82	75	72	61	79	71	64	90	86	69	140					
12	110	112	114	93	100	93	65	83	70	63	54	56	80	65	50	77	60	47	61	60						
13	120	114	105	92	91	101	100	85	67	76	64	77	76	60	96	80	68	74	86							
Média	132,92	122,08	116,08	108,92	105,00	106,50	99,92	98,08	95,67	98,58	104,92	87,91	80,30	78,33	88,63	87,63	83,38	86,75	86,14	83,60	105,25	105,33	113,00	96,00	88,00	84,00
DP	21,78	19,37	19,92	26,34	21,88	37,34	28,59	29,03	29,11	38,70	59,57	35,63	11,11	21,55	30,00	26,61	29,12	26,61	27,22	20,60	37,54	6,11	12,73			

APÊNDICE E – Valores individuais, médias e respectivos desvios-padrão da pressão arterial sistólica (mmHg) em todos os momentos de avaliação

Animal	Momentos																									
	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	M17	M18	M19	M20	M21	M22	M23	M24	M25
1	130	122	110	114	110	104	130	110	120	90	80	90														
2	60	100	120	100	130	130	90	110	100	95	90	80	90	100	120	110	90	100	130	110	100	100				
3	130	100	110	120	132																					
4	140	85	140	120	140	110	140	140	95	140	120	110	100	90	100	130	85	140	140	150	130	140	140	130	135	140
5	130	85	110	100	130	120	120	120	130	120	130	120	125	140												
6	130	130	140	140	140	140	140	140	140	125	120	120	140	135	140	130	140	130	130	140	125	140	120			
7	120	90	130	140	130	160	130	140	160	130	130	120	140	130	160	180	150	120	160							
8	120	90	120	110	135	95	100	160	100	110	135															
9		80	130	110	120	110	110	120	110	100	130	105	110	140	120	110	115	110								
10	150	115	110	120	130	140	130	140	155	130	120	140	140													
11	140	100	135	110	115	110	115	100	80	120	140	130	110	105	130	136	110	130	125	120	125					
12	140	127	140	110	110	110	120	110	110	120	110	120	125	130	130	120	150	140	120	110						
13	120	110	130	110	150	145	145	140	110	110	110	110	120	135	170	140	160	130	120							
Média	125,83	102,62	125,00	115,69	128,62	122,83	122,50	127,50	117,50	115,83	117,92	113,18	120,00	122,78	133,75	132,00	125,00	125,00	132,14	126,00	120,00	126,67	130,00	130,00	135,00	140,00
DP	22,75	16,83	12,25	12,57	12,00	19,79	16,72	18,15	24,45	15,20	18,02	17,07	17,48	19,06	22,64	22,37	28,91	14,14	14,10	18,17	13,54	23,09	14,14			

APÊNDICE F – Valores individuais, médias e respectivos desvios-padrão da frequência respiratória (movimentos respiratórios por minutos) em todos os momentos de avaliação

Animal	Momentos																									
	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	M17	M18	M19	M20	M21	M22	M23	M24	M25
1	taquip.	65	72	80	77	52	48	50	28	24	44	24														
2	32	24	24	24	16	taquip.	16	16	16	24	20	36	18	15	20	18	40	20	28	25	20	32				
3	taquip.	13	14	13	20																					
4	30	16	24	20	20																					
5	36	12	20	16	20	20	20	20	9	20	24	32	40	36												
6	taquip.	12	56	44	44	40	40	20	20	20	48	taquip	84	90	taquip	taquip	taquip	44	taquip	taquip	taquip	taquip	taquip			
7	32	12	32	35	15	16	16	18	16	12	16	16	20	20	20	24	16	24	20							
8	60	10	taquip.	taquip.	taquip.	taquip.	taquip	32	16	taquip.	taquip.															
9	14	16	16	16	16	20	20	20	20	16	18	36	54	52	32	28	24	24								
10	24	12	24	10	20	24	12	16	20	16	16	20	16													
11	32	16	28	28	24	24	28	28	20	20	20	20	32	32	28	32	32	36	40	40	taquip.					
12	30	16	27	24	20	24	20	24	20	16	20	12	16	16	12	16	16	8	12	16						
13	24	20	16	16	18	20	16	12	16	20	16	20	16	20	12	12	12	16	24							
Média	31,40	18,77	29,42	27,17	25,83	26,40	23,64	23,33	19,42	20,73	24,73	24,40	32,40	34,56	22,29	27,14	22,86	25,50	25,33	35,25	24,00	32,00	32,00	36,00	32,00	34,00
DP	11,82	14,41	17,34	19,25	17,82	11,03	11,09	10,03	5,95	7,34	11,32	8,32	22,05	23,87	8,60	16,08	9,99	11,50	9,35	19,24	5,66	0,00				

APÊNDICE G – Valores individuais, médias e respectivos desvios-padrão da temperatura retal (°C) em todos os momentos de avaliação

	Momentos																									
Animal	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	M17	M18	M19	M20	M21	M22	M23	M24	M25
1	38,2	39,4	39	39,1	38,1	37,5	38	38,2	37,2	37,7	38,2	39,1														
2	37,1	33,9	33,9	35	35,2	36,2	35,2	35,4	35,6	35,2	34,4	35,5	35,9	37,3	37,2	37	36,7	37,1	37,5	37,1	37	37,6				
3	40,1	36,2	36,6	37,8	38,1	38,8																				
4	37,6	36,3	37,1	37,3	37,2	37,2	37,2	37,7	37,8	38,2	37,7	38,1	37,6	37,6	38,3	38,2	37,7	38,2	37,9	37,9	38,2	38,1	38	38	38,1	38
5	39,5	37,3	36,4	35,9	36,2	36,2	36,3	36,4	37,2	37,3	37,2	37,2	37,6	38												
6	40,2	37	37,1	36,4	36,4	36,3	36,6	36,4	36,8	36,4	36,5	36,7	36,7	36,7	36,6	36,6	36,9	36,9	37	36,9	37					
7	37,7	35,7	34,9	34,9	35,3	35,7	35,6	35,3	35,7	35,5	36	36,2	36,5	36,2	36,4	36,5	36,9	36,8	36,8							
8	40,2	37,4	37	37,4	37,1	37,1	37	37	37,2	37	37,6															
9	37,8	36	35,9	36,9	37,3	37,6	37,3	37,3	37,4	37,5	37,2	37,4	37,5	37,4	37,6	37,5	37,3	37,3								
10	38,9	35,8	34,6	35,2	36	35,5	34,7	35,1	35,6	34,6	35,5	35,3	35,6													
11	39,1	37,7	37,1	36,4	36,2	36,2	36	36	35,9	35,5	36	35,1	35,9	36,3	36,5	36,5	36,5	36,9	37,3	37	39					
12	37,8	37,1	37,2	36,4	36,2	36,5	36,2	36,3	35,3	35,9	36,1	36,4	36,1	36,4	36,2	36,4	36,4	36	36,5	36,4						
13	39,2	37,5	35,3	35	33,9	34,1	34,9	34,6	33,8	34,5	35,4	36	35,7	35,7	35,1	35,5	36,3	36	37,5							
Média	38,66	36,72	36,32	36,44	36,40	36,53	36,25	36,31	36,29	36,28	36,48	36,64	36,51	36,84	36,74	36,78	36,84	36,90	37,21	37,06	37,80	37,85	38,00	38,00	38,10	38,00
DP	1,11	1,31	1,37	1,26	1,19	1,16	1,03	1,10	1,16	1,25	1,12	1,23	0,80	0,76	0,97	0,81	0,47	0,71	0,48	0,54	0,98	0,35				

APÊNDICE H – Valores individuais, médias e respectivos desvios-padrão do volume infundido (mL) em todos os momentos de avaliação

	Momentos																							
Animal	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	M17	M18	M19	M20	M21	M22	M23
1	15	15	15	20	40	40	10	10	10	20	20	30												
2	40	40	40	15	5	5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5			
3	40	20	20	20	20	20																		
4	40	40	20	10	10	10	5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	5	5	5	5	5	5	5	10	5
5	20	10	5	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5											
6	20	40	30	20	15	20	20	15	15	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
7	10	10	10	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5								
8	10	10	5	5	5	5	5	5	5															
9	20	10	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	3	3	3	5							
10	10	10	20	20	10	10	10	10	20	5	5	10	5											
11	10	20	5	7,5	10	10	10	5	5	5	5	5	3	3	3	3	3	5	5	5				
12	20	20	5	5	10	7,5	5	5	5	5	5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5					
13	10	10	20	20	20	20	15	10	10	7,5	7,5	7,5	5	5	5	5	5	5						
Média	20,38	19,62	15,38	12,50	12,69	12,88	8,54	7,08	7,92	6,82	6,82	7,95	4,80	4,50	4,50	4,81	5,07	5	5,5	5	5	6,25	8,75	5
DP	11,98	12,33	11,08	6,77	9,71	9,99	5,05	3,82	5,31	4,89	4,89	7,65	1,78	2,10	2,10	1,94	1,95	1,58	2,09	2,04	2,5	1,77	1,77	

APÊNDICE I – Valores individuais, médias e respectivos desvios-padrão do débito urinário (mL/h) em todos os momentos de avaliação

	Momentos																							
Animal	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	M17	M18	M19	M20	M21	M22	M23
1	0,5	0,5	0,5	0,89	0,89	4,19	2,09	2,1	1,6	0,44	1,5	0												
2	5,29	5,22	5,44	3,5	3,5	9,9	14	13,97	3,7	2,9	2,1	2,1	2,9	2,5	2,94	4,36	3,7	5,4	3,6	4,4	2,5	3,4		
3	1,25	4,6		12		12,9																		
4	2,3	3,6	8,5	3,47	11,3	10,03	8,5	16,2	13,59	7,57	10,96	3,33	6,22	5,1	2,4	4,5	3,8	4	4,6	5	4,84	5,49	3	5,83
5	0,2	3,6	35	10,9	1,6	1,9	6,96	3,9	3,5	2,3	5,6	5,3	5,8	3,5										
6	1,25	1,2	1,2	3,7	2,6	1,3	3,5	4,35	12,5	25	8,87	3,25	2,25	3,1	2,4	3,9	2,9	3,5	3,9	3,3	4,04	3,33	13,9	
7	0	0,5	4,5	4,75	5,25	4,75	2,1	2,1	2,7	3,1	3,6	4,4	5	5,2	4,16	3,75								
8	0	13	sem sonda																					
9	0,22	8,4	33,7	36,9	23	15	3,88	2,5	2,5	3,3	9,4	7,14	9,3	6,09	7,6	7,5	4,1							
10			1	1	1,6	3,5	7	0,58	0,35	28,3	2,25	3	3,8											
11	1,2	1,2	1,2	0,8	1,2	1,8	1,8	1,06	4,2	2,2	2,6	1,8	10	12,2	2,91	2,63	2,58	1,38	3,2	3,9				
12				3,5	4,7	5,9	4,2	3,3	2,8	2,6	1,9	3,6	3,3	3,6	6,4	7,4	7,1	6,41	7,7					
13	2	2	2	2,38	1,6	2,9	2,25	2,6	4,6	3,3	20	7,1	4	17,85										
Média	1,29	3,98	9,30	6,98	5,20	6,17	5,12	4,79	4,73	7,36	6,25	3,73	5,26	6,57	4,12	4,86	4,03	4,14	4,60	4,15	3,79	4,07	8,45	5,83
DP	1,54	3,83	13,44	10,09	6,61	4,64	3,74	5,23	4,28	9,71	5,69	2,17	2,63	5,12	2,09	1,87	1,61	1,92	1,81	0,72	1,19	1,23	7,71	

APÊNDICE J – Valores individuais, médias e respectivos desvios-padrão pH arterial em todos os momentos de avaliação

Animal	Momentos																								
	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	M17	M18	M19	M20	M21	M22	M23	M24
1	7,42	7,24	7,36	7,34	7,31	7,27		7,3	7,24			7,03													
2		7,25	7,3	7,22	7,27	7,38	7,31	7,34	7,42	7,25	7,22	7,33	7,37	7,33	7,44	7,39	7,34	7,42	7,44	7,42	7,4				
3	7,4	6,88	7,01	7,17	7,11	6,73																			
4	7,39	7,25	7,21	7,25	7,25	7,29	7,32	7,32	7,34	7,32	7,41	7,38	7,39	7,35	7,4	7,37	7,4	7,36	7,38	7,37	7,4		7,42		7,4
5	7,48	7,22	7,32	7,28	7,27	7,26	7,29	7,29	7,27	7,25	7,33	7,35	7,32	7,22											
6	7,52	7,29	7,23	7,25	7,24	7,25	7,18	7,27	2,28	7,28	7,35	7,37	7,37	7,36	7,35	73,2		7,41	7,37	7,34	7,35	7,35	7,33		
7	7,39	7,29	7,25	7,27	7,17	7,24	7,25	7,23	7,24	7,37	7,3	7,2	7,3												
8	7,41	7,32	7,27	7,4	7,34	7,31	7,33	7,38	7,32	7,31	7,31														
9	7,37	7,29	7,4	7,39	7,42	7,43	7,43	7,44	7,41	7,41	7,41	7,42	7,39	7,44	7,49	7,38									
10	7,31	7,28	7,22	7,22	7,23	7,2	7,22	7,29	7,26	7,29	7,31	7,33	7,31												
11	7,54	7,28	7,38	7,36	7,33	7,3	7,29	7,26	7,25	7,24	7,26	7,27	7,31	7,34				7,35			7,48				
12	7,45	7,37	7,35	7,35	7,35	7,32	7,35	7,3	7,32	7,3	7,3	7,31	7,35	7,31	7,31	7,31	7,22	7,25	7,28						
13	7,4	7,25	7,25	7,27	7,25	7,26	7,26	7,31	7,28	7,26	7,31	7,3	7,29	7,3	7,27	7,32	7,3	7,32							
Média	7,42	7,25	7,27	7,29	7,27	7,25	7,29	7,31	6,89	7,30	7,32	7,30	7,34	7,33	7,38	18,33	7,32	7,35	7,37	7,38	7,41	7,35	7,38		7,4
DP	0,06	0,12	0,10	0,07	0,08	0,17	0,07	0,06	1,45	0,05	0,06	0,11	0,04	0,06	0,08	26,88	0,08	0,06	0,07	0,04	0,05		0,06		

APÊNDICE K – Valores individuais, médias e respectivos desvios-padrão da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (mmHg) em todos os momentos de avaliação

Animal	Momentos																								
	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	M17	M18	M19	M20	M21	M22	M23	M24
1	101	404	354	103	94	90	59	103				128													
2		123	282	101	65	35	219	330	323	98	334	116	68	84	67	62	273	71	61	79	147				
3	352	161	241	221	90	59																			
4	102	325	94	87	87	88	68	58	107	124	72	94	120	154	151	153	76	89	84	81	90		87		79
5	93	278	78	180	204	171	92	84	91	81	73	66	65	147											
6	100	390	85	87	94	92	86	99	78	114	62	68	79	83	108	67		93	69	130	81	88	84		
7	79	348	72	71	210	85	82	78	82	141	89	81,4	77												
8	118	386	125	114	131	89	96	100	92	101	93														
9	81	174	96	71	66	70	94	67	75	78	71	80	81	81	83	73									
10	123	306	87	94	87	99	98	106	88	123	89	86	87												
11	111	328	89	86	89	89	86	89	86	78	78	60	67	128				75			89				
12	87	393	75	92	87	109	101	91	93	99	114	96	81	84	95	82	75	79	106	99					
13	89	441	93	100	99	81	82	99	86	74	39	91	87	75	74	96	90	79							
Média	120	312	136	108	108	89	97	109	109	101	101	88	81	105	96	89	129	81	80	97	102	88	86		79
DP	74	102	93	43	47	31	40	71	71	22	80	21	16	33	31	34	97	8	20	24	30		2		

APÊNDICE L – Valores individuais, médias e respectivos desvios-padrão da pressão parcial de dióxido de carbônico no sangue arterial (mmHg) em todos os momentos de avaliação

Animal	Momentos																								
	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	M17	M18	M19	M20	M21	M22	M23	M24
1	17	28	27	21	23	24		24				42													
2		29	26	33	32	24	27	24	24	42	48	30	29	28	25	31	37	29	31	32	45				
3	20	79	47	32	41	151																			
4	25	50	25	29	27	30	26	26	24	29	25	30	29	30	29	32	29	31	30	30	26		22		24
5	23	37	26	28	29	26	22	24	25	23	25	24	26	29											
6	18	33	33	21	28	25	27	24	26	31	29	28	23	25	18	27		24	25	27	29	21	25		
7	27	33	37	32	40	34	33	32	33	21	28	31,2	30												
8	29	36	31	24	28	28	36	22	26	26	26														
9	34	41	32	38	33	35	34	34	35	35	35	33	34	31	31	24									
10	26	25	32	26	28	19	10	18	27	19	24	25	25												
11	20	40	31	30	30	30	28	28	25	23	22	20	22	22				24			24				
12	22	22	31	33	30	30	29	31	28	28	26	27	24	26	23	24	23	20	23	23					
13	29	38	33	28	26	13	21	16	16	22	24	21	23	23	22	24	28	28							
Média	24	38	32	29	30	36	27	25	26	27	28	28	27	27	25	27	29	26	27	28	31	21	24		24
DP	5,1	14,4	5,8	5,0	5,2	35,0	7,2	5,4	4,9	6,8	7,4	6,1	3,9	3,3	4,8	3,7	5,8	4,0	3,9	3,9	9,6		2,1		

APÊNDICE M – Valores individuais, médias e respectivos desvios-padrão do bicarbonato plasmático (mmol/L) em todos os momentos de avaliação

Animal	Momentos																								
	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	M17	M18	M19	M20	M21	M22	M23	M24
1	10	11	14	11	11	11		11				10													
2		12	13	13	14	14	13	13	16	18	20	16	17	14	17	18	19	18	21	20	25				
3	12	14	11	11	12	18																			
4	15	13	11	11	11	13	12	13	12	14	16	17	17	16	17	18	18	17	18	16	16		14		14
5	16	14	14	13	13	11	10	11	11	10	13	13	13	11											
6	14	16	14	9	12	11	10	11	12	14	16	16	13	14	10	14		15	14	14	16	11	13		
7	16	15	16	15	15	14	14	14	14	12	14	14,1	14												
8	17	18	14	14	15	14	13	13	13	13	12														
9	19	20	19	22	21	23	22	22	22	21	22	21	20	21	23	14									
10	12	12	13	11	11	7	4	9	12	9	12	13	12												
11	17	18	17	17	16	15	13	12	11	10	10	9	11	12				13			17				
12	15,4	13	17	18	16	15	13	16	15	14	12	13	13	15	12	12	9	9	10						
13	17	16	14	13	11	6	10	8	7	10	12	10	11	11	10	12	14	14							
Média	15	15	14	14	14	13	12	13	13	13	14	14	14	14	15	15	15	14	16	17	19	11	14		14
DP	2,6	2,7	2,3	3,6	2,9	4,4	4,3	3,6	3,8	3,7	3,7	3,5	3,0	3,3	5,1	2,7	4,5	3,2	4,8	3,1	4,4		0,7		

APÊNDICE N – Valores individuais, médias e respectivos desvios-padrão da saturação da oxi-hemoglobina no sangue arterial (%) em todos os momentos de avaliação

Animal	Momentos																								
	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	M17	M18	M19	M20	M21	M22	M23	M24
1	98	100	100	97	96	96		97				96													
2		98	100	97	92	71	100	100	100	97	100	98	94	95	94	92	100	94	91	96	99				
3	92	98	99	99	93	47																			
4	97	100	96	95	95	95	92	87	98	98	94	97	98	99	99	99	95	96	96	96			96		95
5	97	100	95	99	99	99	97	96	96	94	94	92	91	99											
6	98	100	95	96	96	96	95	97	94	98	91	93	96	96	93	92		97	93	99	95	96	96		
7	95	100	94	94	99	96	95	95	95	99	96	95	94												
8	98	100	98	98	99	96	97	98	96	97	96														
9	95	99	98	94	93	94	97	93	95	95	94	96	95	96	97	94									
10	98	100	96	97	96	97	98	98	96	99	97	97	97												
11	98	100	97	97	97	96	96	96	96	95	95	91	93	99				95				97			
12	96	100	96	97	97	98	98	97	97	97	98	97	96	96	97	96	93	95	98	97					
13	96	100	97	98	98	96	96	98	97	95	96	97	96	95	95	97	97	95							
Média	97	100	97	97	96	91	96	96	96	97	96	95	95	97	96	95	96	95	95	97	97	96	96		95
DP	1,8	0,8	1,9	1,6	2,4	14,9	2,1	3,3	1,6	1,7	2,4	2,3	2,1	1,8	2,2	2,8	3,0	1,0	3,1	1,4	1,7			0,0	

APÊNDICE O – Valores individuais, médias e respectivos desvios-padrão dos leucócitos(mm^3), no primeiro dia (Dia 1), no segundo dia (Dia 2), terceiro dia (Dia 3), quarto dia (Dia 4) e aos 10 dias após o procedimento cirúrgico

Animal	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Retorno
1	24.600	32.400			
2	19.600	21.900	20.300		7.200
3	60.400				
4	8.700	9.200	19.800	36.000	9.800
5	3.700	13.700			
6	23.000	30.400	36.400		14.800
7	36.900	37.700	38.300		40.800
8	40.300	47.500			16.200
9	110.600	61.500	26.900		19.100
10	40.300	48.500			28.300
11	54.300	57.700	81.100	67.100	16.600
12	29.200	42.000	40.000	15.700	8.700
13	24.800	29.100	22.800		9.000
Média	36.646	35.967	35.700	39.600	17.050
DP	27.471	16.390	20.074	25.888	10.461

APÊNDICE P – Valores individuais, médias e respectivos desvios-padrão das hemácias (milh/mm^3), no primeiro dia (Dia 1), no segundo dia (Dia 2), terceiro dia (Dia 3), quarto dia (Dia 4) e aos 10 dias após o procedimento cirúrgico

Animal	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Retorno
1	5,1	4,4			
2	4,6	5,4	4,5		5,1
3	3,7				
4	5,8	4,2	3,8	3,9	4,6
5	6,4	3,7			
6	5,4	4,3	3,6		5,1
7	5,2	3,5	3,5		2,3
8	5,1	3,4			3,9
9	2,8	3,7	3,4		4,1
10	5,3	4,3			3,8
11	7,5	4,9	5,4	4,5	7,5
12	5,5	4,9	4,7	6,7	5,5
13	5,8	3,6	3,2		4,9
Média	5,25	4,19	4,01	5,03	4,68
DP	1,15	0,64	0,77	1,47	1,35

APÊNDICE Q – Valores individuais, médias e respectivos desvios-padrão do hematócrito (%), no primeiro dia (Dia 1), no segundo dia (Dia 2), terceiro dia (Dia 3), quarto dia (Dia 4) e aos 10 dias após o procedimento cirúrgico

Animal	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Retorno
1	33	30			
2	31	35	29		32
3	24				
4	38	28	25	26	32
5	43	25			
6	31	26	21		32
7	34	23	23		19
8	31	20			25
9	18	24	23		28
10	37	29			28
11	46	31	35	29	50
12	34	32	32	41	35
13	37	23	20		31
Média	33,62	27,17	26,00	32,00	31,20
DP	7,31	4,41	5,42	7,94	8,01

APÊNDICE R – Valores individuais, médias e respectivos desvios-padrão hemoglobina (g%) realizada a colheita no primeiro dia (Dia 1), no segundo dia (Dia 2), terceiro dia (Dia 3), quarto dia (Dia 4), retorno do animal após 10 dias do procedimento cirúrgico

Animal	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Retorno
1	11,9	9,9			
2	10,0	11,0	9,6		10,6
3	8,8				
4	12,5	9,0	9,2	9,1	11,0
5	14,5	8,4			
6	11,2	9,0	7,4		10,4
7	12,1	8,0	7,7		6,1
8	11,3	7,0			8,3
9	6,0	8,6	7,6		9,5
10	13,4	9,3			9,4
11	16,7	10,6	11,7	10,3	15,7
12	12,1	10,3	10,5	14,1	11,7
13	12,3	7,6	6,8		10,3
Média	11,75	9,10	8,81	11,17	10,30
DP	2,60	1,28	1,72	2,61	2,47

APÊNDICE S – Valores individuais, médias e respectivos desvios-padrão de Plaquetas (mm^3) realizada a colheita no primeiro dia (Dia 1), no segundo dia (Dia 2), terceiro dia (Dia 3), quarto dia (Dia 4), retorno do animal após 10 dias do procedimento cirúrgico

Animal	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Retorno
1	433.000	345.000			
2	457.000	331.000	297.000		618.000
3	101.000				
4	134.000	138.000	118.000	267.000	996.000
5	31.000	58.000			
6	74.000	104.000	189.000		928.000
7	402.000	360.000	423.000		338.000
8	92.000	129.000			534.000
9	27.000	34.000	343.000		998.000
10	314.000	300.000			1.339.000
11	52.000	74.000	89.000	147.000	708.000
12	236.000	275.000	277.000	317.000	331.000
13	39.000	36.000	47.000		648.000
Média	184.000	182.000	222.875	243.667	743.800
DP	163.329	129.375	133.044	87.369	320.034

APÊNDICE T – Valores individuais, médias e respectivos desvios-padrão de Uréia (mg/dL) realizada a colheita no primeiro dia (Dia 1), no segundo dia (Dia 2), terceiro dia (Dia 3), quarto dia (Dia 4), retorno do animal após 10 dias do procedimento cirúrgico

Animal	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Retorno
1	51,1	47			
2	46,6	11,7	18,2		24,1
3	96,2				
4	85,4	48,6	34,4	14,4	100,6
5	66,9	43,5			
6	24,8	12,2	8		18,7
7	225,5	147,4	60	55	83,5
8	50,3	37,8			27,2
9	75,4	34,9	35,8		27,1
10	57,1	30,9			33,6
11	61,5	40,4	19,6	52	45
12	193,7	62,1	25,4	77	39,8
13	44,5	15,8	11,9		45,7
Média	83,00	44,36	26,66	49,60	44,53
DP	59,49	35,93	16,67	25,98	26,86

APÊNDICE U – Valores individuais, médias e respectivos desvios-padrão de creatinina (mg/dL) realizada a colheita no primeiro dia (Dia 1), no segundo dia (Dia 2), terceiro dia (Dia 3), quarto dia (Dia 4), retorno do animal após 10 dias do procedimento cirúrgico

Animal	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4
1	1,8	2		
2	1,55	0,9	0,77	
3	1,7			
4	2,8	2	1,5	1
5	1,1	0,99		
6	0,88	0,64	0,47	
7	5,5	3,3	1,9	1,5
8	1,3	1,2		
9	1,2	0,59		
10	0,78	0,42		
11	1,4	0,72	0,85	0,82
12	2,75	1,1	0,8	0,93
13	0,85	0,41	0,36	
Média	1,82	1,19	0,95	1,06
DP	1,28	0,85	0,56	0,30

APÊNDICE V – Valores individuais, médias e respectivos desvios-padrão Alanina Aminotransferase (U/L) realizada a colheita no primeiro dia (Dia 1), no segundo dia (Dia 2), terceiro dia (Dia 3), quarto dia (Dia 4), retorno do animal após 10 dias do procedimento cirúrgico

Animal	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Retorno
1	57,6	45,1			
2	13,6	18,3	31,8		51,9
3	11,9				
4	7,2	13,5	26,7	27,1	16,3
5	13,6	26,0			
6	10,9	9,0	15,0	23,6	20,2
7	6,4	4,2	8,0	9,3	19,5
8	5,7	9,2			47,1
9	38,7	33,3	27,6		37,5
10	15,8	19,0			43,1
11	16,0	9,8	34,0	121,9	58,5
12	8,9	13,0	22,6	149,1	55,1
13	9,7	5,4	7,2		35,9
Média	16,62	17,15	21,61	66,20	38,51
DP	14,89	12,23	10,40	64,34	15,44

APÊNDICE X – Valores individuais, médias e respectivos desvios-padrão Fosfatase Alcalina (U/L) realizada a colheita no primeiro dia (Dia 1), no segundo dia (Dia 2), no terceiro dia

(Dia 3), no quarto dia (Dia 4), retorno do animal após 10 dias do procedimento cirúrgico

Animal	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Retorno
1	111,15	136,4			
2	16,3	18,0	31,3		21,1
3	100,4				
4	51,7	95,0	228,0	275,7	34,5
5	130,1	102,2			
6	117,4	226,6	360,0	420,0	130,1
7	40,9	33,6	34,8	37,1	44,5
8	100,1	90,2			82,6
9	146,4	122,8	108,9		56,2
10	198,0	310,9			131,8
11	205,6	111,0	160,4	292,0	60,6
12	164,5	161,1	195,3	218,4	125,4
13	157,3	116,4	120,0		87,6
Média	118,45	127,02	154,84	248,64	77,44
DP	57,80	79,19	108,30	139,32	40,82

APÊNDICE Y – Valores individuais, médias e respectivos desvios-padrão de proteína total (d/dL) realizada a colheita no primeiro dia (Dia 1), no segundo dia (Dia 2), no terceiro dia (Dia 3), no quarto dia (Dia 4), retorno do animal após 10 dias do procedimento cirúrgico

Animal	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Retorno
1	6,40	4,1			
2	7,9	5,5	6,4		8,0
3	8,2				
4	7,3	5,3	5,9	5,8	7,5
5	7,7	3,6			
6	8,3	6,8	6,4	8,3	7,9
7	9,2	5,9	5,6	5,6	6,8
8	7,9	5,5			7,4
9	5,3	5,0	7,2		7,4
10	7,6	5,5			7,1
11	6,4	2,9	4,3	5,1	6,7
12	6,7	5,5	5,2	7,3	6,2
13	7,7	4,6	5,1		7,8
Média	7,43	5,02	5,76	6,42	7,28
DP	1,01	1,07	0,91	1,33	0,58

APÊNDICE W – Valores individuais, médias e respectivos desvios-padrão de albumina (g/dL) realizada a colheita no primeiro dia (Dia 1), no segundo dia (Dia 2), no terceiro dia

(Dia 3), no quarto dia (Dia 4), retorno do animal após 10 dias do procedimento cirúrgico

Animal					
	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Retorno
1	2,30	1,5			
2	3,0	2,2	2,4		3,3
3	2,1				
4	2,5	1,9	2,1	2,0	2,8
5	2,7	1,3			
6	2,1	1,7	1,6	2,1	2,5
7	2,8	1,7	1,6	1,6	2,1
8	2,5	2,0			3,0
9	1,4	1,5	2,1		2,5
10	2,2	1,6			2,5
11	2,4	1,1	1,6	1,9	2,9
12	1,7	1,3	1,3	2,1	2,2
13	1,9	1,2	1,3		2,3
Média	2,28	1,58	1,75	1,94	2,61
DP	0,45	0,34	0,40	0,21	0,38

APÊNDICE Z – Valores individuais, médias e respectivos desvios-padrão de bilirrubina total (mg/dL) realizada a colheita no primeiro dia (Dia 1), no segundo dia (Dia 2), no terceiro dia (Dia 3), no quarto dia (Dia 4), retorno do animal após 10 dias do procedimento cirúrgico

Animal					
	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Retorno
1	SNI	1,01			
2	SNI	0,28	SNI		SNI
3	0,61				
4	SNI	1,88	3,20	SNI	SNI
5	SNI	SNI			
6	0,73	1,35	0,78	0,71	SNI
7	SNI	SNI	SNI	SNI	0,38
8	SNI	SNI			SNI
9	3,29	1,50	0,95		SNI
10	1,14	1,62			SNI
11	0,57	1,13	0,48	1,12	SNI
12	0,92	0,76	SNI	SNI	SNI
13	SNI	SNI	0,30		SNI
Média	1,21	1,19	1,14	0,92	0,38
DP	1,04	0,51	1,18	0,29	

APÊNDICE Aa – Resultado individual de hitopatológico do fragmento do útero, cultura e antibiograma da secreção uterina

Exame	Cultura Secreção	Cultura Secreção	Cultura Secreção	Cultura Secreção	Cultura Secreção	Cultura Secreção	Cultura Secreção	Cultura Secreção	Cultura Secreção	Cultura Secreção	Cultura Secreção	Cultura Secreção	Cultura Secreção
Animal	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Histopatológico	Piometra	Piometra	Piometra	Piometra	Piometra	Piometra	Piometra	Piometra	Piometra	Piometra	Piometra	Piometra	Piometra
Cultura Secreção Colonias Isoladas	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Citrobacter</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Streptococcus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Edwardsiella sp</i>
Presença Leucócitos		+++	+++	+++		++	++	+++	++	+	+	+	+
Bacilos Gran Positivo	++								++				
Bacilos Gran Negativo		+++	+++	+++	+++	++	+++	+++		+++	++	++	++
Antibiograma													
Amoxicilina	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Ampicilina	S	R	R	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S
Acido Clavulonico	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Cefalexina	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	I	I	S
Cefalotina	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Ceftiofur	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Cloranfenicol	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Ciprofloxacino	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S
Doxiciclina	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S
Estreptomicina	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Enrofloxacin	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	I
Gentamicina	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Norfloxacina	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S
Neomicina	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Oxacilina	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Penicilina	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Sulfa-trimetropin	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S
Tetraciclina	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Orbifloxacin	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Amicacina	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT