

## **Utilização da concentração plasmática de fibrinogênio e velocidade de hemossedimentação como parâmetro prognóstico em cães com leucocitose**

**Use of plasma fibrinogen concentration and erythrocyte sedimentation rate as a prognostic parameter in dogs with leukocytosis**

**Uso de la concentración plasmática de fibrinógeno y la velocidad de sedimentación globular como parámetro pronóstico en perros con leucocitosis**

Recebido: 02/12/2020 | Revisado: 09/12/2020 | Aceito: 08/02/2021 | Publicado: 11/02/2021

### **Barbara Portas**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8437-6421>  
Universidade Estadual de Maringá, Brasil  
E-mail: [barbara.portas@outlook.com](mailto:barbara.portas@outlook.com)

### **Ana Flávia Alves de Souza**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1748-4526>  
Universidade Federal do Vale do Jequitinhonha e Mucuri, Brasil  
E-mail: [anafah.alves@yahoo.com.br](mailto:anafah.alves@yahoo.com.br)

### **Barbara Cristina Mazzucatto**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2672-0618>  
Universidade Estadual de Maringá, Brasil  
E-mail: [mazzucattobarbara@gmail.com](mailto:mazzucattobarbara@gmail.com)

### **Sheila Rezler Wosiacki**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3882-8327>  
Universidade Estadual de Maringá, Brasil  
E-mail: [srwosiacki@gmail.com](mailto:srwosiacki@gmail.com)

### **Marilda Onghero Taffarel**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6643-3461>  
Universidade Estadual de Maringá, Brasil  
E-mail: [mtafarel@yahoo.com.br](mailto:mtafarel@yahoo.com.br)

### **Michelly Fernandes de Macedo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9571-9816>  
Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Brasil  
E-mail: [michelly@ufersa.edu.br](mailto:michelly@ufersa.edu.br)

### **Natalie Bertelis Merlini**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0329-6594>  
Universidade Paranaense, Brasil  
E-mail: [natalie.merlini@gmail.com](mailto:natalie.merlini@gmail.com)

### **Paulo Fernandes Marcusso**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2677-4915>  
Universidade Federal do Vale do Jequitinhonha e Mucuri, Brasil  
E-mail: [paulomarcusso@gmail.com](mailto:paulomarcusso@gmail.com)

### **Resumo**

O processo inflamatório envolve várias mudanças vasculares controladas por mediadores da inflamação. Dentre elas, são aumento vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, diminuição do fluxo sanguíneo local. O processo inflamatório também induz a mobilização e a migração de leucócitos dos seus sítios de armazenamento para o local de ação. Durante o processo ocorre aumento do metabolismo hepático que leva a aumento dos níveis de proteínas de fase aguda: fibrinogênio, proteína C reativa, entre outros. Neste trabalho foram medidos parâmetros no hemograma como proteína plasmática total, fibrinogênio e VHS para mensurar o grau de inflamação, a série vermelha foi avaliada levando em consideração a presença de anemia e qual o seu tipo e a série branca classificando as leucocitoses e porque o surgimento de cada uma delas. Para chegar em tais resultados foi realizado hemograma, proteína plasmática total e a velocidade de hemossedimentação pelo método Westergren. O objetivo principal deste trabalho é mensurar a velocidade de hemossedimentação, fazendo uma comparação entre animais com VHS elevado e animais com VHS dentro dos valores de referência, observando o tempo de recuperação e grau de inflamação do paciente. Nos resultados, pudemos perceber singelas alterações no VHS com animais portadores de processos inflamatórios, fazendo que, num futuro próximo, este parâmetro também seja utilizado como exame complementar para auxiliar no diagnóstico de enfermidades que envolvem o processo inflamatório em si. Conclui-se que o VHS é um exame válido em processos inflamatórios, mesmo com sua baixa especificidade.

**Palavras-chave:** VHS; Inflamação; Proteína plasmática.

### **Abstract**

The inflammatory process involves several vascular changes controlled by inflammation mediators. Vascular changes are increased vasodilation, increased vascular permeability, decreased local blood flow. The inflammatory process also induces leukocyte mobilization and migration from its storage sites to the site of action. During the process there is an increase in hepatic metabolism that leads to increased levels of acute phase proteins: fibrinogen, C-reactive protein, among others. In this work, parameters in the blood count were measured, such as total plasma protein, fibrinogen and ESR to measure the degree of inflammation, the red series was evaluated taking into account the presence of anemia and its type and the white series classifying leukocytosis and why the appearance of each of them. To obtain these results, a complete blood count, total plasma protein and erythrocyte sedimentation rate were performed using the Westergren method. The main objective of this work is to measure the erythrocyte sedimentation rate, making a comparison between animals with high ESR and animals with ESR within the reference values, observing the recovery time and degree of inflammation of the patient. In the results, we were able to perceive simple changes in the ESR with animals with inflammatory processes, making that, in the near future, this parameter also be used as a complementary exam to assist in the diagnosis of diseases that involve the inflammatory process itself. It is concluded that the ESR is a valid test in inflammatory processes, even with its low specificity.

**Keywords:** ESR; Inflammation; Plasma protein.

### **Resumen**

El proceso inflamatorio implica varios cambios vasculares controlados por mediadores de la inflamación. Los cambios vasculares son aumento de la vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, disminución del flujo sanguíneo local. El proceso inflamatorio también induce la movilización y migración de leucocitos desde sus sitios de almacenamiento al sitio de acción. Durante el proceso se produce un aumento del metabolismo hepático que conduce a niveles elevados de proteínas de fase aguda: fibrinógeno, proteína C reactiva, entre otras. En este trabajo se midieron parámetros en el hemograma, como proteína plasmática total, fibrinógeno y VSG para medir el grado de inflamación, se evaluó la serie roja teniendo en cuenta la presencia de anemia y su tipo y la serie blanca clasificando la leucocitosis y por qué la aparición de cada uno de ellos. Para obtener estos resultados, se realizó un hemograma completo, proteínas plasmáticas totales y velocidad de sedimentación globular mediante el método de Westergren. El objetivo principal de este trabajo es medir la velocidad de sedimentación globular, realizando una comparación entre animales con VSG alta y animales con VSG dentro de los valores de referencia, observando el tiempo de recuperación y grado de inflamación del paciente. En los resultados, pudimos percibir cambios simples en la VSG con animales con procesos inflamatorios, haciendo que, en un futuro próximo, este parámetro también sea utilizado como examen complementario para ayudar en el diagnóstico de enfermedades que involucran al propio proceso inflamatorio. Se concluye que la VSG es una prueba válida en procesos inflamatorios, aún con su baja especificidad.

**Palabras clave:** VSG; Inflamación; Proteína plasmática.

## **1. Introdução**

Toda lesão de tecido vascularizado leva a um processo inflamatório. A resposta inflamatória aguda leva a respostas celulares e circulatórias importantes, como vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, diminuição do fluxo sanguíneo local e migração leucocitária do lúmen do vaso para o meio intersticial que levam à sinais locais e sistêmicos da inflamação. Tais alterações são coordenadas por mediadores inflamatórios liberados durante a resposta. No início do processo inflamatório as células derivadas do próprio local de lesão produzem os mediadores (mastócito, macrófagos e células endoteliais), a medida que o estímulo lesivo persista os mediadores podem ser derivados de leucócitos ativados que chegaram recentemente e de proteínas do complemento. Por vezes tal resposta pode induzir ao aumento sistêmico do número leucócitos, conhecida como leucocitose (Abbas et al., 2012).

Na ocorrência de um processo inflamatório ocorre o aumento da síntese hepática, levando ao aumento dos níveis séricos de proteínas de fase aguda. Dentro desta classe estão: fibrinogênio, ferritina, proteína C reativa, entre outros. Essas proteínas proporcionam a intensidade da agressão no local do processo inflamatório. O aumento das proteínas hepáticas (principalmente do fibrinogênio) neutralizam as cargas negativas da superfície da hemácia fazendo com que ocorra o empilhamento das hemácias, levando a um aumento da velocidade de hemossedimentação (Santos et al., 2000)

A verificação do processo inflamatório são medidos alguns parâmetros dentro do hemograma, como a contagem total e diferencial dos leucócitos, mensuração das proteínas das fases aguda, principalmente das proteínas plasmáticas (albuminas e

globulinas) e do fibrinogênio, e também a velocidade de hemossedimentação (VHS) (Santos et al., 2000). Contudo, na rotina da clínica médica de pequenos animais a dosagem de fibrinogênio e VHS são pouco utilizadas.

O presente trabalho tem como objetivo utilizar a dosagem de fibrinogênio e a velocidade de hemossedimentação como parâmetro prognóstico em cães com leucocitose.

## 2. Metodologia

Foram selecionados 20 cães de ambos os sexos que apresentaram leucocitose por diferentes causas, no período entre os meses de abril e agosto de 2017, junto com o Laboratório de Patologia Clínica do Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Maringá (UEM) em Umuarama-PR.

A contagem de Leucócitos totais foi realizada por meio de contador automático veterinário de células sanguíneas (Hemogram<sup>®</sup> Hemacounter 60), e a contagem diferencial foi realizada por meio de esfregaços sanguíneos frescos corados com panótico rápido<sup>®</sup>. A concentração de fibrinogênio foi realizada pelo método de precipitação de calor (KANEKO e SMITH, 1967), utilizando-se um refratômetro clínico para mensuração.

Para velocidade de hemossedimentação foi baseado no método de Westergren, sendo utilizado uma pipeta calibrada de tamanho padrão, uma proveta balão volumétrico de 50 ml e sangue total Ácido etilenodiaminotetracético tripotássico (EDTA K<sub>3</sub>). As leituras foram feitas após 1 e 2 horas. A mensuração do VHS foi feita entre o marco zero da pipeta e o limite do sangue sedimentado. O resultado foi expresso em mm/h.

## 3. Resultados e Discussão

No presente estudo, foram analisados 20 hemogramas de animais com leucocitose por diferentes causas, dos quais 6 (30%) apresentaram fraturas; 2 (10%) doença periodontal; 3 (15%) piometra; 2 (10%) cinomose; 1 (5%) tétano; 1 (5%) AHIM; 1 (5%) hemangioma; 1 (5%) orquiectomia; 1 (5%) cistite; 1 (5%) dermatopatia por demodicose.

Dentre as doenças observou-se maiores porcentagens relacionadas às fraturas, doença periodontal e piometra. No caso das fraturas, a leucocitose pode ter ocorrido pela lesão no tecido ósseo, desencadeando um processo inflamatório que leva a um aumento de permeabilidade vascular que permite o aumento do fluxo sanguíneo local e a vasodilatação, que ocorre devido à presença de mediadores químicos como a histamina e a diapedese e ativação de leucócitos para o foco da fratura, liberando mediadores inflamatórios que estimulando a liberação de novos leucócitos a nível medular (Thrall et al., 2015).

O primeiro leucócito a ter aumento de concentração em uma inflamação aguda é o neutrófilo, parte deste fica no compartimento medular, outra dica aderida no endotélio dos vasos (compartimento marginal) e outra parte fica na circulação (compartimento circulante). Quando é necessária uma demanda nos tecidos, os neutrófilos se separam das proteínas de adesão e caem na circulação, migrando para o local de injúria. Em processos inflamatórios agudos intensos ocorre uma necessidade maior de neutrófilos, para suprir essa deficiência ocorre à liberação de neutrófilos imaturos, os bastonetes, podendo correr o desvio à esquerda (Scott et al., 2011).

Na doença periodontal ocorre um conjunto de condições inflamatórias de caráter crônico de origem bacteriana. Aqui a leucocitose ocorre devido a um processo inflamatório provocado pelas bactérias e suas toxinas, levando o hospedeiro iniciar uma resposta de defesa, aumentando o número de neutrófilos na circulação (Bordalo et al., 2006)

A piometra é um processo inflamatório que ocorre no trato genital das fêmeas, que é caracterizada pelo acúmulo de secreção purulenta no lúmen uterino que é decorrente de uma hiperplasia endometrial cística juntamente com uma infecção bacteriana (Weiss et al., 2004). Essa alta carga bacteriana leva a um processo inflamatório intenso, levando a leucocitose e conseqüentemente a neutrofilia. Devido ao processo inflamatório agudo em alguns casos, dependendo do grau de comprometimento do útero e tempo de evolução da doença, pode ocorrer o desvio à esquerda. Também pode ocorrer

linfopenia inflamatória aguda pela saída dos linfócitos da margem dos vasos para a circulação, e monocitose, mediada por citocinas, tanto em processos agudos, quanto crônicos (Scott et al., 2011)

As leucocitoses foram classificadas em: leucocitose por neutrofilia pura (7 animais, 35%); leucocitose por neutrofilia e monocitose (3 animais, 15%); leucocitose por neutrofilia e linfopenia (2 animais, 10%); leucocitose por neutrofilia com desvio à esquerda (2 animais, 10%); leucocitose por neutrofilia e linfocitose (um animal, 5%); leucocitose por neutrofilia com desvio à esquerda e monocitose (um animal, 5%) animal; leucocitose por neutrofilia e eosinofilia (um animal, 5%) animal; leucocitose por neutrofilia com desvio à esquerda e linfopenia (um animal, 5%) e leucocitose por neutrofilia com desvio à esquerda, linfopenia e monocitose (um animal, 5%).

A leucocitose por neutrofilia pode ocorrer por várias causas. Um animal em condições normais possui parte dos neutrófilos temporariamente aderidos às paredes dos vasos no compartimento marginal. Também existe o compartimento circulante, onde neutrófilo circulam livremente no sangue. Existe um equilíbrio dinâmico entre os dois compartimentos. Quando a neutrofilia está presente, ocorre um desequilíbrio nessa dinâmica entre os compartimentos, fazendo com que os neutrófilos aderidos as paredes dos vasos se soltem e vão para a circulação para seguirem ao local da injúria (Scoot et al.,2011).

A produção dos neutrófilos ocorre na medula e são divididos em 3 compartimentos: compartimento proliferativo onde estão presentes mieloblastos, pró-mielócitos e mielócitos; compartimento de maturação que possuem metamielócitos e bastonetes e o compartimento reserva que inicialmente é composto de neutrófilos maduros e alguns bastonetes. Quando necessário, as células do compartimento reserva são mobilizadas para a demanda corpórea, seguindo em direção ao local de injúria. (Biondo et al.,2009).

A neutrofilia pode ocorrer mediante um processo inflamatório agudo, que é resultante da mudança na cinética dos neutrófilos mediante a ação de mediadores substâncias quimiotáticas como C5a, IL-8, PAF, que promovem a migração dos neutrófilos para os tecidos lesionados (Scoot et al.,2011).

O processo inflamatório é um mecanismo de defesa dos tecidos para que haja eliminação, neutralização e destruição do agente lesivo. Como resposta aguda a essa injúria o organismo manda a primeira linha de defesa, os neutrófilos. Dentro da inflamação ocorrem fenômenos vasculares e posteriormente exsudativos.

Os fenômenos vasculares são: vasoconstrição transitória mediada por tromboxanos para impedir uma possível hemorragia e para direcionar o sangue para onde há necessidade, vasodilatação mediada por aminas vasoativas (histamina), óxido nítrico, prostaglandinas, cininas, e fragmentos do sistema complemento (C3a e C5a) para que haja maior concentração de sangue e conseqüentemente maior número de leucócitos para o processo inflamatório.

Nos fenômenos exsudativos estão presentes a estase sanguínea, que vai permitir e favorecer a marginalização dos leucócitos na parede endotelial. A partir daí, há os fenômenos exsudativos. Em consequência da hiperemia, a velocidade sanguínea diminui (estase) e favorece a marginação dos leucócitos na parede endotelial. Quando o leucócito encontra a parede do endotélio, há o processo de rolamento no qual os leucócitos se ligam a moléculas selectinas e integrinas, e começam a rolar pelo endotélio até encontrarem um espaço entre as células endoteliais e passam ao processo de diapedese no qual o leucócito migra de dentro da parede vascular com o auxílio de mediadores como fragmentos do complemento que são responsáveis pela quimiotaxia, direcionando do leucócito para o agente lesivo. No momento da transmigração, uma rede de fibrina serve de sustentação para a migração. Uma vez fora do vaso sanguíneo, o leucócito vai ao encontro do agente lesivo. Para que essa célula do sistema imune reconheça o agente lesivo, anticorpos fazem opsonização do agressor. Com isso, o leucócito se aproxima, reconhece o agente e o engloba por endocitose formando, então, uma vesícula endocítica. É dentro dessa vesícula que o leucócito causará a morte do agressor e sua digestão por enzimas lisossomais. (Abbas et al.,2008)

Fisiologicamente há uma ordem de maturação e liberação dos neutrófilos na corrente sanguínea, na qual os neutrófilos segmentados são liberados primeiro e posteriormente os bastonetes, que são células imaturas. Contudo, em processos inflamatórios hiperagudos e/ou agudos é possível encontrar números de bastonetes além dos valores de referência, esse processo é conhecido como desvio à esquerda. (González et al.,2005). O desvio à esquerda ainda pode ser classificado em regenerativo e degenerativo. Um desvio à esquerda regenerativo acontece quando há um aumento do número de neutrófilos não segmentados acima dos valores de referência, mas o número de neutrófilos segmentados ainda é maior que os de bastonetes. Já um desvio à esquerda degenerativo ocorre quando o número de neutrófilos não segmentados excede o número de neutrófilos segmentados, nesses casos o prognóstico é reservado, haja vista que a demanda de neutrófilos é muito superior à capacidade do organismo de gerar novas células (Carneiro et al.,2009).

Há também a possibilidade de leucocitose por neutrofilia sem o desvio à esquerda. Para que ocorra esse aumento de neutrófilos sem o desvio, possivelmente ocorreu um estímulo inflamatório não muito intenso, ou ocorreu a agudização de processos já crônicos, não apresentando mais a presença de bastonetes na circulação (Carneiro et al.,2009). Neste estudo foi observado que 7 dos animais (35%) apresentaram leucocitose sem desvio à esquerda, onde os diagnósticos eram fraturas, doença periodontal, piometra, demodicose e uma suspeita de cinomose. Em contrapartida 5 (25%) dos animais apresentaram neutrofilia com o desvio à esquerda. Os animais que apresentaram o desvio à esquerda tinham as injúrias de: piometra, fratura completa transversa do terço médio distal de rádio e ulna esquerdo com desvio caudolateral do eixo ósseo, anemia hemolítica imunomediada e hemangioma. Observa-se que a piometra aparece tanto em animais com desvio à esquerda quanto nos sem desvio à esquerda, isso se deve pelo tipo de piometra e pelo tempo entre aparecimentos dos sinais clínicos e tratamento. Cadelas com piometra aberta possuem leucograma normal com uma leve alteração e cadelas com piometra fechada tender a ter leucocitose por neutrofilia com desvio a esquerda e monocitose (Chen et al., 2007). Também tem a ocorrência de animais fraturados nos grupos de animais com desvio e sem desvio à esquerda, isso pode ter ocorrido pelo tempo e tipo de fratura.

A monocitose pode ocorrer em processos agudos ou crônicos. Eles estão presentes na circulação quando o animal faz uso de esteroides, casos de neoplasias e em inflamações. Em casos de doenças inflamatórias ocorre a monocitose mediante a presença de citocinas, que são mediadores da inflamação. A presença de monócitos em um leucograma inflamatório é clássico, principalmente na fase de recuperação, pois os macrófagos, quando estão presentes em tecidos, tem a função de limpeza fagocitando microrganismos e debris celulares (SCOTT et al.,2011). No presente estudo foram observados 4 (20%) animais que apresentaram aumento de monócitos, onde os animais apresentaram piometra, cistite (15%) e fratura em L4 (15%). Dos 4 (20%) animais que apresentaram piometra, apenas 2 (10%) apresentaram monocitose. Isso pode ter ocorrido devido à demora do tratamento, onde a demanda do organismo por monócitos pode ter sido maior que a capacidade da medula de produzi-los. E dentro do grupo das duas cadelas com monocitose 1 (15%) apresentou complicações durante a ovariosalpingo histerectomia, tendo rompimento do útero e extravasamento do líquido purulento levando a uma peritonite.

Os linfócitos têm função de reconhecimento de células estranhas. Quando o organismo detecta presença de células anormais, desencadeia uma resposta a nível imunitário para eliminá-las. A variação da concentração de linfócitos ocorre de acordo com a injúria que está acometendo o organismo. A linfopenia ocorre com a presença de corticoides endógenos ou exógenos no paciente, por perda de linfa e em casos de inflamação aguda. No processo inflamatório agudo ocorre o retorno dos linfócitos mediado por citocinas para os linfonodos, diminuindo sua concentração no sangue. Já a linfocitose ocorre em processos inflamatórios crônicos onde há estimulação contínua do estímulo lesivo e das citocinas (Scoot et al.,2011). Tanto a linfopenia quanto a linfocitose ocorre em processos inflamatórios agudos, viroses imunossupressoras e em processos infecciosos graves (Carneiro et al.,2009). Neste estudo apenas 1 (5%) animal teve diagnóstico definitivo de cinomose, este apresentou leucocitose por neutrofilia e linfopenia. A linfopenia nos casos de cinomose ocorre devido à destruição dos linfócitos T e B e pela ocorrência de necrose nos tecidos linfáticos causado pela presença do vírus (Appel &Summers, 1995).

A eosinofilia por si só não tem um significado clínico importante. Ela pode se apresentar em casos de estresse e em inflamação aguda, porém, no leucograma de um animal sadio os eosinófilos podem se apresentar abaixo dos valores de referência, não apresentando assim um estado verdadeiramente patológico. (Scott et al., 2011). No estudo foi encontrado apenas 1 (5%) animal que apresentava a eosinofilia, este estava acometido com tétano. A eosinofilia é considerada uma resposta inespecífica. Ela normalmente ocorre com a presença de parasitas, hipersensibilidade e lesão incomum que leva a produção de quimiotáticos para eosinófilos (Thrall et al., 2005) que podem ser fragmentos do sistema complemento, linfocinas, produtos dos neutrófilos e histamina.

Associada a leucocitose 5 (25%) dos animais apresentaram anemia; sendo que 3 (60%) apresentavam anemia normocítica normocrômica, 1 (5%) anemia macrocítica hipocrômica e 1 (5%) anemia normocítica hipocrômica. A anemia normocítica normocrômica é caracterizada por eritrócitos uniformes, com Volume Corpuscular Médio (VCM) e Concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) dentro dos valores de referência. Ela ocorre devido à anemia por diminuição de eritropoiese; anemia por doença crônica; secundária a insuficiência renal crônica e anemias hemolíticas. Nesse estudo, os animais que apresentaram esse tipo de anemia foram diagnosticados 2 (40%) com piometra e 1 (20%) com AHIM, em ambas as doenças existe um processo inflamatório significativo que levou ao aumento da liberação de mediadores inflamatórios.

Os mediadores químicos são citocinas e moléculas mediadoras derivadas de células residentes no tecido (macrófagos, mastócitos e células epiteliais). Assim que ocorre a lesão, citocinas são liberadas pelas células teciduais. As citocinas mais importantes do sistema inato são: IL-1, IL-6 e TNF. O TNF e a IL-1 são mediadores de resposta inflamatória contra bactérias e agentes infecciosos, e são produzidos principalmente por macrófagos. Os dois apresentam a função de ativação de fibroblastos, promover adesão de leucócitos e quimiotaxia e causam efeitos sistêmicos como febre, perda de apetite e aumento da frequência cardíaca (Hochberg et al., 2003).

A IL-6 possui efeitos locais e sistêmicos, ela induz a produção de hepcidina que é um peptídeo regulador da homeostase do ferro, inibindo a absorção do ferro pelas células do intestino delgado e liberação de ferro pelos macrófagos. A hepcidina é estimulada não só pela IL-6 em processos inflamatórios e pela sobrecarga de ferro no organismo (Beutler et al., 2004).

A estimulação da hepcidina pode levar a um quadro conhecido como Anemias da Doença Crônica, que consiste em uma síndrome caracterizada pelo desenvolvimento de anemias em pacientes que apresentam doenças infecciosas crônicas, inflamatórias ou neoplásicas. Esta resposta que se inicia com a ativação dos macrófagos e pela secreção de citocinas, entre elas a IL-6, IL-1 e TNF. Um animal portador de Anemia de Doença Crônica, inicialmente tem eritropoiese normal, o que está diminuída é a secreção de eritropoetina (EPO) e a resposta da medula óssea à EPO. Em consequência disso ocorre a diminuição da eritropoiese pela menor oferta de ferro à medula óssea. Uma das explicações a essa respostas medular diminuída é a ativação de macrófagos e liberação de citocinas, que atuam diminuindo a proliferação de precursores eritrocitários (Chiattonne et al., 2002).

No presente estudo foi observado apenas 1 animal (5%) com anemia macrocítica hipocrômica, e esse teve o diagnóstico sugestivo de tétano. Esse tipo de anemia normalmente está relacionada com perda de sangue ou hemólise. Uma das explicações para esse tipo de manifestação clínica do tétano é a hemorragia digestiva, que ocorre perante lesão na mucosa (Correia, 2013), ou devido diminuição de função medular devido a invasão bactéria na medula espinhal, que leva a diminuição da eritropoiese (Batista et al., 2002)

Já anemia normocítica hipocrômica geralmente ocorre pela deficiência de ferro (Scott et al., 2011), contudo nesse caso o animal foi diagnosticado com hemangioma. A anemia normocítica hipocrômica geralmente está associada a estados hipofuncionais da glândula tireoide (Jannini., 1942), que leva a diminuição da concentração de tiroxina e conseqüentemente a uma diminuição do metabolismo, isso que leva a queda na sensibilidade à eritropoetina (Thrall et al., 2005).

As anemias ainda também ser classificadas em regenerativas e arregenerativas por meio de características observadas no esfregaço sanguíneo. Anemias regenerativas são comuns em doenças hemolíticas e hemorrágicas, nas quais podemos encontrar no esfregaço reticulose, anisocitose, policromasia, corpúsculo de howell-jolly e ponteados basofílicos (Naoum, 2015). No estudo foram encontrados 5 (25%) animais com anemia regenerativa, e estes apresentavam as seguintes afecções: Hemangioma, tétano e piometra, AHIM. Já anemias arregenerativas não apresentam alterações morfológicas significativas, sendo muitas vezes classificadas como normocítica e normocrômicas, como ocorreu em 3 (60%) casos dos animais com leucocitose, sugerindo que o processo inflamatório nesses animais foi intenso o suficiente para causar as alterações supracitadas na dinâmica das hemácias.

Na dosagem das concentrações de proteína plasmática total (PPT) e de fibrinogênio foi possível observar que 7 (35%) hiperproteinemia e 3 (15%) apresentaram hiperfibrinogenemia, sendo que 1(8,3%) apresentou aumento em ambas. A hiperproteinemia pode ocorrer, principalmente, por 2 processos, sendo eles a desidratação ou inflamação. Neste estudo foi possível observar o aumento das proteínas em alguns casos de doenças que induziam à inflamação. O processo inflamatório estimula a síntese das globulinas nos hepatócitos, e esse processo é regulado por citocinas inflamatórias como IL-1, IL-6, TNF (Scott et al.,2011).

O aumento das proteínas séricas não ocorre somente em casos de inflamação aguda. A medida que a resposta inflamatória se torna crônica, a produção de imunoglobulinas e proteínas aumentam, conseqüentemente leva ao aumento de algumas proteínas de fase aguda como o fibrinogênio (Thrall et al.,2005). Devido ao processo inflamatório e do aumento das proteínas plasmáticas, espera-se que o fibrinogênio também aumente. (Scott et al.,2011). Neste estudo foi observado o aumento de proteínas totais em 7 (35%) animais e ao aumento de fibrinogênio em 3 (15%) animais. Apenas em 1 (5%) animal houve o aumento de PPT e fibrinogênio juntos. O animal apresentava fratura de mandíbula por atropelamento.

Contudo nem todos os animais com leucocitose e possivelmente processos inflamatórios associados apresentaram aumento de fibrinogênio, tal fato pode ter ocorrido devido ao fato do teste utilizado para dosar o fibrinogênio ter baixa sensibilidade por alterações no índice de refração (Scott et al., 2011).

A velocidade de hemossedimentação, segundo o método de Fåhræus-Westergren, usado como marcador de processo inflamatório. Foi realizado em dois tempos, sendo que no primeiro após 1 hora, onde foi possível observar um aumento do VHS em 3 (15%) dos animais, que apresentavam doença periodontal e piometra. E no segundo tempo após 2 horas, mostrando que 5 (25%) dos animais apresentaram aumento do VHS, com os animais apresentando ferida por mordedura, piometra, anemia hemolítica imunomediada e fratura de fêmur e 3 (15%) animais apresentaram aumento em ambos os tempos estudados, sendo que os animais apresentavam ferida por mordedura e piometra. Estudos realizados mostram que fêmeas apresentam um maior VHS devido a diferenças hormonais, isso também deve ser levado em consideração já que a piometra ocorre em fêmeas por mudanças hormonais, levando a um alto nível de infecção provocando o aumento do VHS (Marcondes et al., 2007).

Um animal (5%) acometido por AHIM teve aumento de VHS apenas na segunda hora de observação. A doença consiste em destruição dos glóbulos vermelhos de forma prematura. Isso ocorre devido uma reação de hipersensibilidade tipo II, no qual anticorpos são produzidos contra as próprias hemácias normais ou contra hemácias que possuem algum tipo de alteração na sua membrana através de interação com causas secundárias como drogas, doenças infecciosas ou neoplasias (Daminet et al.,2010).

Outro animal (5%) teve uma lesão por mordedura de outro animal na região torácica e apresentou o aumento do VHS nas duas horas de observação, isso pode ter ocorrido pela alta carga bacteriana presente na cavidade do oral, levando a um processo inflamatório intenso e agudo no animal mordido ou mesmo e pela extensão da lesão (Mendes et al., 2013).

Um animal (5%) com fratura no fêmur após atropelamento apresentou aumento do VHS na segunda hora de observação, isso se dá pelo grau de lesão óssea e tecidual devido o trauma, com possível infecção bacteriana secundária, levando a um processo inflamatório e conseqüentemente aumento moderado do VHS (Moreira, 2013).

O prognóstico de uma inflamação está intimamente ligado com a causa inicial da lesão (Migliano, 1955). Fazendo um parâmetro entre o prognóstico e o VHS, observamos que quanto mais rápido ocorre o VHS, maior é o grau de inflamação no organismo, portanto o prognóstico é de reservado a ruim, isto ocorre quando o estímulo lesivo persiste levando a um quadro crônico. O contrário também ocorre; se o estímulo lesivo for cessado, ocorrerá a diminuição do fibrinogênio e do processo inflamatório, levando a uma diminuição do VHS e, portanto, a um prognóstico melhor (Azevedo, 2011).

O exame do VHS consiste na sedimentação das hemácias, levando a agregação dos glóbulos vermelhos e tendo a formação do rouleaux em processos inflamatórios. A presença de proteínas plasmáticas e proteínas de fase aguda fazem com que a formação do rouleaux seja mais e conseqüentemente eleva o VHS (Collares & Vidigal, 2014). Sabe-se que o tamanho das hemácias pode influenciar no VHS, sendo que hemácias macrocíticas aceleram o processo de rouleaux e hemácias de tamanhos diferentes (poquilocitos) diminuem o VHS (Collares & Vidigal, 2014). Neste estudo foi observado apenas 1 (5%) animal com hemácia macrocítica que não influenciou na velocidade de hemossedimentação.

Os cinco animais que apresentaram aumento de VHS ficaram hospitalizados entre 3 à 8 dias para tratamento. Dos outros 15 animais, 10 (50%) ficaram internados entre 2 à 10 dias e 5 (25%) fizeram tratamento em casa. Dos 20 animais estudados, 19 (95%) fizeram o tratamento para suas enfermidades e apresentaram melhora. Apenas 1 (5%) animal veio a óbito ainda internado, sem a causa da morte, todavia este não apresentou alterações no VHS ou na concentração de fibrinogênio.

Portanto neste trabalho não foi possível observar uma relação entre os valores de VHS e fibrinogênio com o prognóstico de cães com leucocitose. Talvez um estudo com um número maior de animais mostrasse melhores resultados. Assim como testes mais sensíveis e a padronização de alguma doença específica para ser estudada.

#### 4. Considerações Finais

Com este trabalho podemos concluir que o VHS é um exame valido em processos inflamatórios, mesmo com sua baixa especificidade, podemos perceber singelas alterações no VHS em animais portadores de processos inflamatórios, fazendo que, num futuro próximo, este parâmetro também seja utilizado como exame complementar para auxiliar no diagnóstico de enfermidades que envolvem o processo inflamatório em si.

É um exame fácil e de baixo custo e poderia ser introduzido na rotina laboratorial, mas não deve ser usado como único parâmetro para detectar processos inflamatórios pois constatamos que um VHS alto não significa uma recuperação demorada.

#### Referências

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2015). *Imunologia celular e molecular*. Guanabara Koogan.
- Cançado, R. D., & Chiattonne, C. S. (2002). Anemia de Doença Crônica. *Revista brasileira de hematologia hemoterapia*, 24, 127-128.
- Jannini, P. (1942). *As Anemias Hipocromicas e seus tratamentos*. 17. <<http://www.revistas.usp.br/revistadc/article/viewFile/48458/52320>>.
- Junior, L. B. (2015). *Efeitos da ativação da guanilil ciclase solúvel pelo bay 60-2770 sobre a inflamação alérgica pulmonar murina e atividade quimiotática de eosinófilos humanos isolados*. 2015. 111 p. Dissertação (Farmacologia)- UNICAMP.
- Junior, V. H., Campos Neto, M. F., & Mendes, A. L. (2013). Mordeduras de animais (selvagens e domésticos) e humanas. *Revista de Patologia Tropical*, 42, 13-19.
- Lee, P. (2017). Regulação da transcrição de hepcidina pela interleucina-1 e interleucina-6. *The National Academy of Sciences*, 102, 1906.
- Monteiro, M. V. B., Santos, M. P., Figueiredo, M. J. F. M., & Monteiro, F. O. B. (2008). Avaliação clínica e hematológica de cães com cinomose em belém, Pará. *Ciencia animal*, 18, 41-44

Nemeth, E., Valore, E. V., Territo, M., Schiller, G., Lichtenstein, A., & Ganz, T. (2003). Hepsidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood Journal*, 101, 2461-2463.

Nemeth, E., Rivera, S., Gabayan, V., Keller, C., Taudorf, S., Pedersen, B. K., & Ganz, T. (2004). IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *JCI The journal of Clinical Investigation*. 113, 1271-1276

Oliveira, T., Ebling, F. R., Lugocho, F. R., Noro, M., & Bicca, F. B. (2008). Associação entre as proteínas plasmáticas em cães revisão bibliográfica, *Medicina Veterinária- Unipampa*, 8, 2.

Paes, G., Veldeman, J., Paepe, D., Campos, M., & Daminet, S. Immune-mediated hemolytic anemia (IMHA) in cats part 1: A review (2010). *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*. 79, 415-423

Santos, V. M., Cunha, S. F., & Cunha, D. F. (2000). Velocidade de sedimentação das hemácias: utilidade e limitações. *Rev. Associação Médica Brasileira* 2000, 46, 3, 232-236.

Scott, M. A., & Stockham, S. L. (2011). *Fundamentos de Patologia Clínica Veterinária*. Guanabara Koogan

Thrall, M. A. et al. (2015). *Hematologia e Bioquímica. Clínica Veterinária*. Roca.