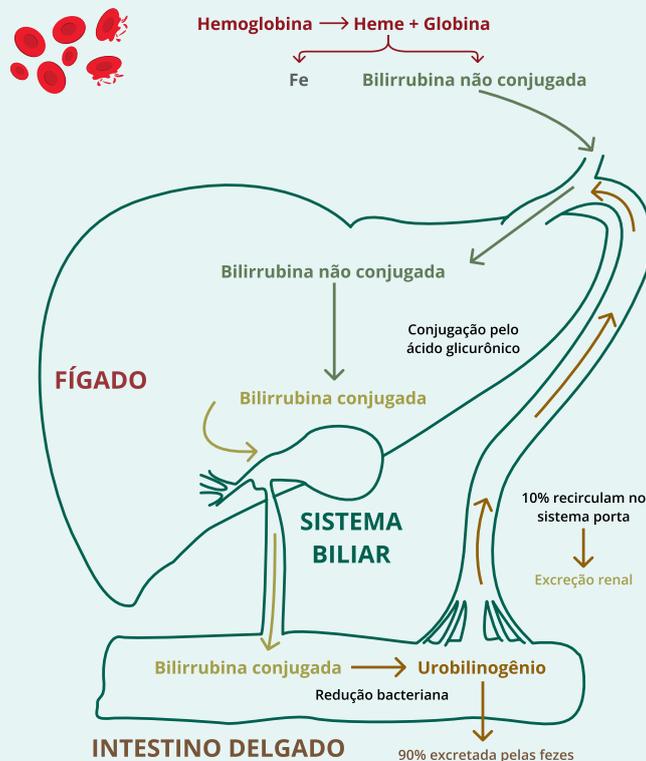


BILIRRUBINAS

A bilirrubina é um produto da metabolização da hemoglobina, sendo oriunda da degradação da mesma quando ocorre hemólise, com pequena contribuição de outras proteínas do sangue (p. ex., mioglobina, citocromos, peroxidase e catalase).

Resumidamente, após um complexo processo envolvendo hemólise, a bilirrubina é liberada na forma não conjugada (**bilirrubina indireta**) que é transportada até o fígado para ser metabolizada. A transferência através da membrana dos hepatócitos é controlada por um transportador, cuja capacidade pode ser saturada se houver grande quantidade de bilirrubina no fígado (o que ocorre na hemólise grave).

HEMÓLISE



Adaptado de THRALL, Mary Anna. Hematologia e bioquímica clínica veterinária. São Paulo: Roca, 2007. 582 p.

Nos hepatócitos, a bilirrubina é conjugada a grupos de carboidratos, formando bilirrubina conjugada ou **direta**. A maior parte da bilirrubina direta é transportada através dos canalículos biliares e excretada na bile para o intestino delgado, e então excretada nas fezes.

Uma pequena porção de bilirrubina conjugada retorna ao sangue e se não estiver ligada às proteínas, é rapidamente excretada pelos rins. Na circulação, uma parte dessa bilirrubina pode se ligar à albumina, formando a bilirrubina delta ou biliproteína. Esta forma não passa pelo glomérulo e permanece no sangue por longos períodos de tempo.

BILIRRUBINA CONJUGADA X NÃO CONJUGADA

BILIRRUBINA TOTAL

É a soma das formas de bilirrubina conjugada, não conjugada e biliproteína.

BILIRRUBINA INDIRETA

Não conjugada. É a forma não processada, proveniente da quebra dos eritrócitos do sangue.

BILIRRUBINA DIRETA

Conjugada. Molécula que foi processada pelo fígado e está pronta para ser excretada na bile.

A mensuração do teor de bilirrubina no soro sanguíneo envolve a determinação do conteúdo de bilirrubina total, bilirrubina direta e bilirrubina indireta.

Teoricamente, a hiperbilirrubinemia associada à hemólise ou à redução da captação hepática de bilirrubina resultaria num aumento significativo na concentração de bilirrubina indireta, e uma elevação menor, se houver, no teor de bilirrubina direta.

Da mesma forma, a colestase ou extravasamento biliar podem aumentar consideravelmente os níveis de bilirrubina direta, mas em menor proporção a de bilirrubina indireta. No entanto, a acurácia desta informação na distinção das causas da hiperbilirrubinemia não foi comprovada.

O histórico do paciente, os achados de exame físico e os resultados de outros testes laboratoriais podem ser úteis na diferenciação das causas.

AMOSTRA



Sangue (soro ou plasma)

Conservação: refrigerado (2 a 8 °C) até 48 horas. Proteger a amostra da luz.

INDICAÇÃO

- Suspeita de doença hepatobiliar e/ou hemolítica.

SISTEMAS CORPORAIS AVALIADOS

- Hepatobiliar
- Hematológico

LIMITAÇÕES DO TESTE

Em condições normais, as concentrações de bilirrubina aumentam na urina (bilirrubinúria) antes que no sangue (hiperbilirrubinemia). O limiar renal de bilirrubina é relativamente baixo na maioria das espécies e a bilirrubina conjugada é facilmente excretada pelos rins. Portanto, a realização de urinálise é altamente recomendada como auxílio diagnóstico e acompanhamento do paciente.

É um teste menos sensível para colestase. O aumento da atividade enzimática de FA e GGT são geralmente indicadores mais sensíveis de colestase. As diferenças entre as espécies devem ser levadas em consideração ao medir os níveis de bilirrubina no soro. Se hiperbilirrubinemia for causada por colestase, o aumento de FA e GGT são consideradas mais sensíveis para investigação de colestase em cães (porém, o mesmo não se aplica para gatos).

FATORES INTERFERENTES

MEDICAMENTOS

Propranolol: ↑

CONDIÇÕES

Hemólise e Lipemia: ↑

TÉCNICAS DE COLETA OU MANUSEIO

Hemólise: ↑

A exposição à luz: ↓

ACHADOS ANORMAIS

VALORES DIMINUÍDOS

Sem importância clínica

VALORES ELEVADOS

ICTERÍCIA:

A icterícia é diagnosticada por exame físico ou quando plasma ou soro é avaliado em laboratório. Quando há icterícia, os níveis de bilirrubina geralmente são superiores a 1 mg/dL.

A hiperbilirrubinemia é sempre um sinal de disfunção hepatobiliar ou hematopoiética. No entanto, existem algumas doenças do fígado e do sistema hematopoiético que não estão associadas à icterícia e que podem ser secundárias a outras doenças.

HIPERBILIRRUBINEMIA:

O aumento de bilirrubina pode ser classificado quanto à sua origem em:

- **Pré-hepática:** Aumento da síntese - Liberação de bilirrubina em grande quantidade na circulação (Hemólise ou hemorragia)
- **Hepática:** Falha de conjugação (menor absorção, conjugação ou excreção hepática)
- **Pós-hepática:** Deficiência na excreção

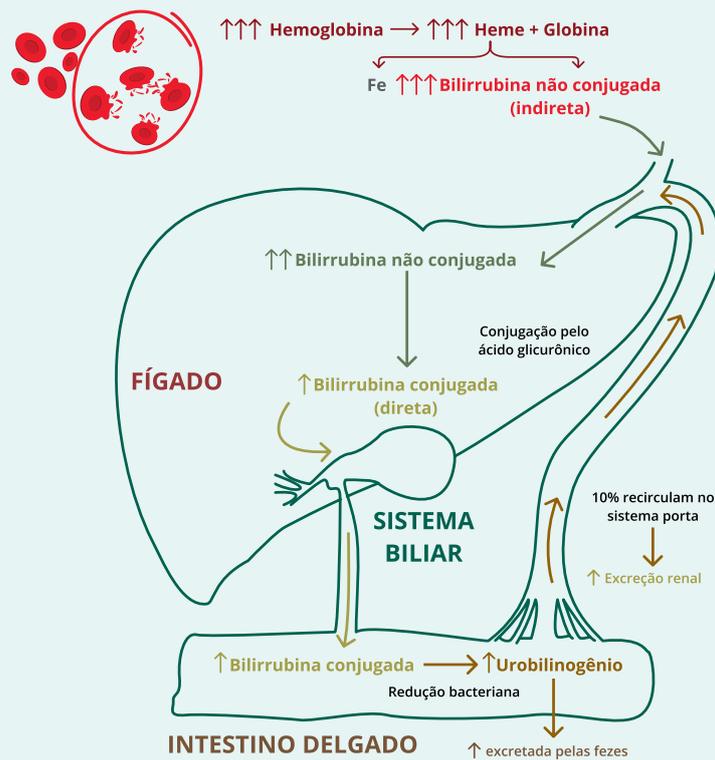
PRÉ-HEPÁTICA:

Geralmente é resultado de doença hemolítica, mas também podem ser causados por sangramento interno excessivo e danos aos glóbulos vermelhos no local de hemorragia.

A destruição acelerada dos eritrócitos e a produção de maior quantidade de urobilirrubina podem superar a capacidade do fígado em absorver ou de excretar bilirrubina, resultando em maior concentração sérica de bilirrubina não conjugada (indireta).

Observar sinais e achados condizentes com hemólise (intra ou extravascular) e hemorragia (externa ou interna): anemia, esferócitos, corpúsculos de Heinz, etc.

↑↑↑ HEMÓLISE



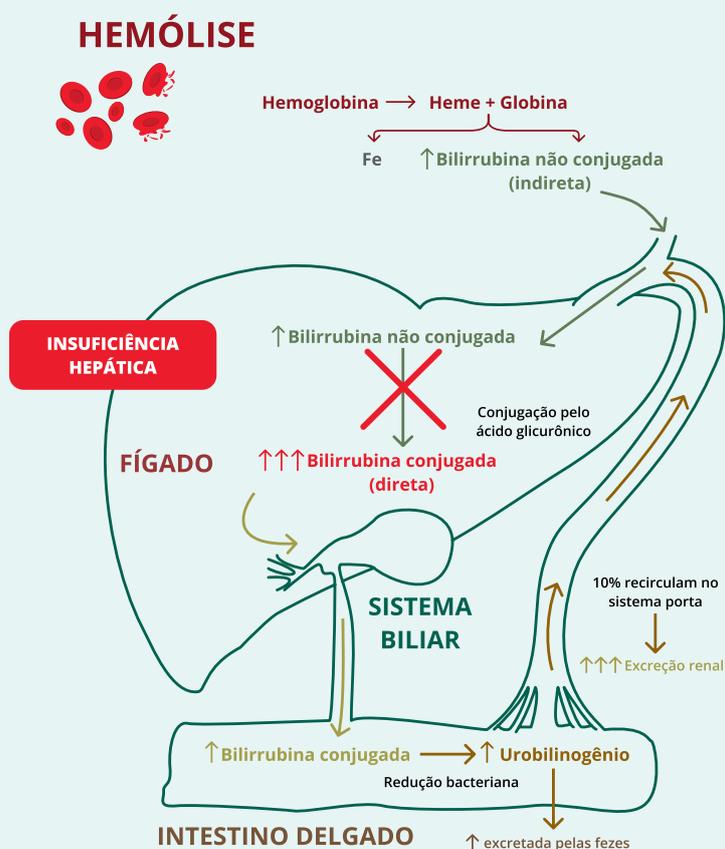
Adaptado de THRALL, Mary Anna. Hematologia e bioquímica clínica veterinária. São Paulo: Roca, 2007. 582 p.

- AHIM (Anemia hemolítica imunomediada – Primária ou secundária)
- Hemoparasitas
- Intoxicação (Paracetamol, Zinco)
- Reação transfusional
- Hipofosfatemia
- Anemia microangiopática
- Hemorragia interna

HEPÁTICA:

Causada por disfunção hepática, que pode causar diminuição da absorção ou conjugação de bilirrubina pelos hepatócitos (colestase intra-hepática).

Na icterícia hepática ou pós-hepática, podem ser observados aumentos de enzimas de extravasamento hepático (ALT, AST), enzimas de indução (FA, GGT) e/ou indicadores de insuficiência hepática (níveis aumentados de ácidos biliares ou amônia; diminuição de albumina e/ou glicose; prolongamento dos tempos de coagulação -TP, TTPA)



Adaptado de THRALL, Mary Anna. Hematologia e bioquímica clínica veterinária. São Paulo: Roca, 2007. 582 p.

- Hepatite ou colangiohepatite
- Lipidose hepática
- Hepatopatia esteroideal
- Toxina ou reação medicamentosa

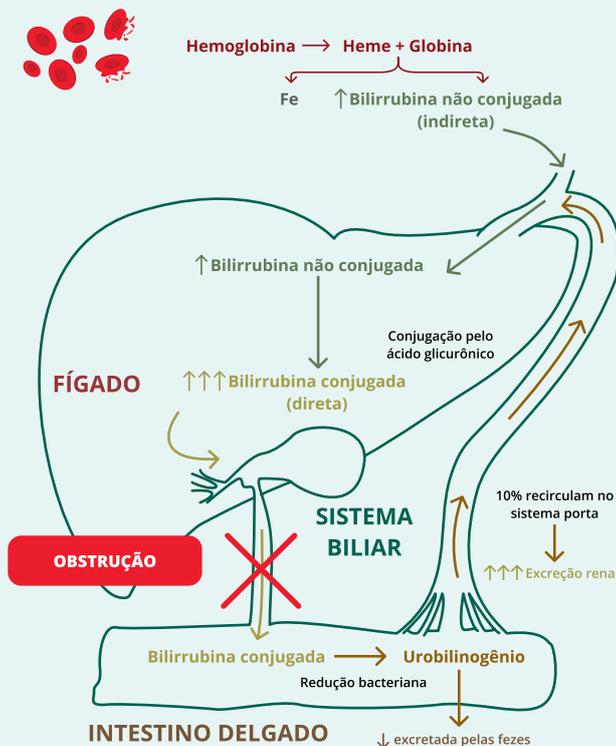
- Neoplasia hepática
- Cirrose
- Shunt portossistêmico crônico (com atrofia hepática)
- Doença de armazenamento do cobre

PÓS-HEPÁTICA:

Ocorre por diminuição da excreção da bilirrubina, resultado de obstrução (total ou parcial) do fluxo biliar, gerando uma colestase e acúmulo de bilirrubina conjugada (direta).

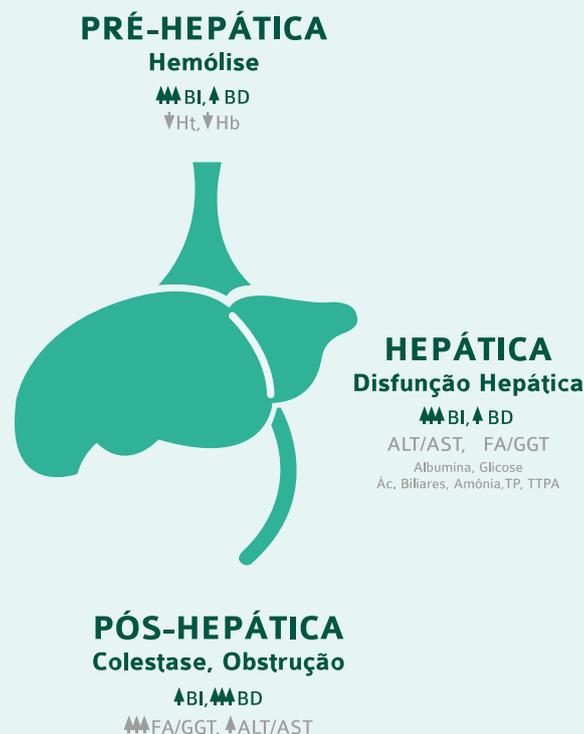
Tais obstruções podem ser causadas por anormalidades que acometem diretamente o sistema biliar ou patologias que acometem primariamente o fígado (por causarem tumefação de hepatócitos, provocando obstrução de pequenos canalículos biliares e impedindo o fluxo biliar normal). A obstrução extra-hepática do ducto biliar também pode resultar de lesões do intestino delgado ou pancreática e podem causar hiperbilirrubinemia importante.

HEMÓLISE



Adaptado de THRALL, Mary Anna. Hematologia e bioquímica clínica veterinária. São Paulo: Roca, 2007. 582 p.

- Disfunções de vesícula biliar
- Pancreatite
- Colecistite
- Peritonite (por extravasamento de bile)
- Neoplasia biliar



OBSERVAÇÕES IMPORTANTES

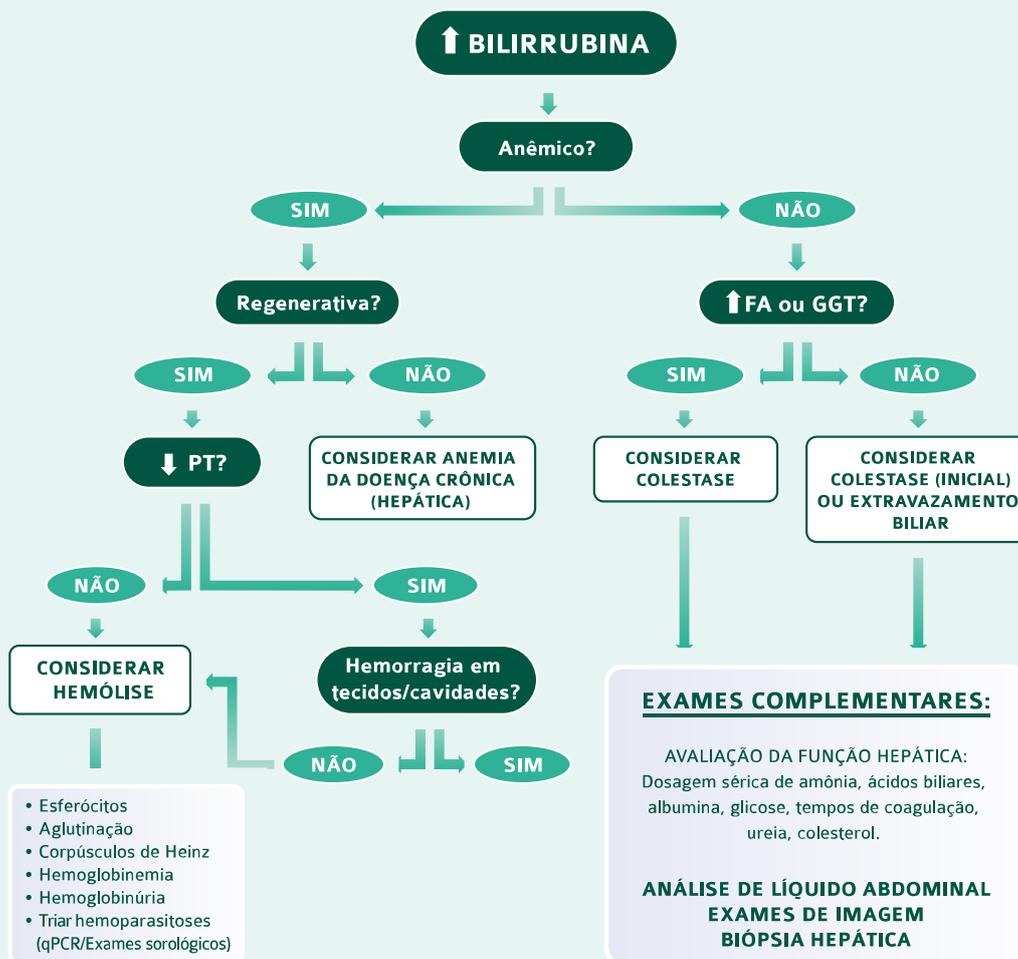
Concentrações muito elevadas de bilirrubina podem ser detectadas na esclera, mucosas, pele não pigmentada ou no plasma.

A colestase prolongada aumenta a concentração de biliproteína (bilirrubina delta). Isto pode resultar em aumentos contínuos da bilirrubina sérica total, mesmo após a resolução da disfunção subjacente.

Cães saudáveis podem apresentar bilirrubinúria discreta devido à capacidade dos túbulos renais caninos de sintetizar e conjugar bilirrubina. Nesta espécie, a bilirrubina urinária e a densidade urinária devem ser interpretadas juntamente. Urinas concentradas podem conter pequena quantidade de bilirrubina.

TESTES AUXILIARES

- Hemograma: para pesquisar evidência de hemólise (p. ex., anemia regenerativa, esferocitose)
- Avaliação de lesão hepatocelular: ALT e AST
- Avaliação de Colestase: FA e GGT
- Avaliação da função hepática: dosagem sérica de amônia, ácidos biliares, albumina, glicose, tempos de coagulação (TP e TTPa)
- Testes para pesquisa de hemoparasitoses: qPCR ou ensaios sorológicos
- Ultrassonografia abdominal total



Adaptado de THRALL, Mary Anna. Hematologia e bioquímica clínica veterinária. São Paulo: Roca, 2007. 582 p.

LACTATO

Lactato é o produto final do metabolismo anaeróbico da glicose. Pode ser produzido durante processos fisiológicos (exercícios físicos, por exemplo) ou por processos patológicos.

Quando observamos o aumento na concentração de lactato no sangue sem acidose, denominamos hiperlactatemia. Nos casos em que ocorre o aumento da concentração de lactato sérico associada à acidose metabólica ($\text{pH} < 7,35$), denominamos acidose láctica.

AMOSTRA



Plasma.

Conservação: plasma refrigerado (2 a 8 °C) até 14 dias.

Observação: a amostra deverá ser centrifugada e o plasma separado no máximo 1 hora após a coleta.

INDICAÇÃO

- Investigação de hipoperfusão tecidual e/ou hipoxia
- Avaliação do prognóstico e resposta ao tratamento

SISTEMAS CORPORAIS AVALIADOS

- Cardiovascular
- Endócrino e metabólico
- Gastrointestinal
- Musculoesquelético

FATORES INTERFERENTES

MEDICAMENTOS

Paracetamol, Carvão ativado, Bicarbonato. Catecolaminas, Halotano, Nitroprussida, Propilenoglicol, Salicilato, Terbutalina: ↑

CONDIÇÕES

Convulsões ou exercício físico intenso: ↑

TÉCNICAS DE COLETA OU MANUSEIO

Excitação/Estresse na coleta: ↑

INFLUÊNCIA DAS CARACTERÍSTICAS FÍSICAS

Espécie

Gatos: podem apresentar concentrações discretamente mais altas do que os cães.

Idade

Cães filhotes/neonatos: podem apresentar concentração de lactato maior

LIMITAÇÕES DO TESTE

- A concentração normal de lactato não exclui a possibilidade de hipoperfusão tecidual ou hipoxia tecidual.
- Hiperlactatemia pode ocorrer por outras causas, além de hipoperfusão.

ACHADOS ANORMAIS

VALORES DIMINUÍDOS

Anticoagulante citrato de sódio (tubo de tampa azul).

VALORES ELEVADOS

Existem dois tipos de hiperlactatemia: tipo A e tipo B.

A hiperlactatemia do tipo A ocorre em pacientes com hipoperfusão tecidual pela liberação inadequada ou por aumento da utilização de oxigênio. Já a hiperlactatemia tipo B ocorre por disfunção celular (utilização anormal de oxigênio, erros de metabolismo). Ambos os tipos podem coexistir no mesmo paciente.

ACIDOSE LÁCTICA TIPO A:

- Hipoperfusão sistêmica (p. ex., choque, insuficiência cardíaca)
- Hipoperfusão regional (p. ex., isquemia gástrica/esplâncnica, tromboembolia)
- Hipoxemia grave
- Anemia grave
- Aumento da atividade anaeróbica (p. ex., convulsões, exercício, tremores)
- Anticoagulante citrato de sódio

ACIDOSE LÁCTICA TIPO B:

- Neoplasia
- Sepses
- Insuficiência renal

- Insuficiência hepática
- Medicamentos
- Toxinas (p. ex., etilenoglicol, estanol, sorbitol, xilitol, propilenoglicol, monóxido de carbono)
- Miopatia metabólica de cães da raça Labrador Retriever

OBSERVAÇÕES IMPORTANTES

Marcador global de hipoperfusão tecidual ou de isquemia regional

A intensidade do aumento do lactato é correspondente à gravidade da doença inicial e pode ser usada como marcador prognóstico do paciente.

Quanto maior o lactato, mais grave a condição e maior a taxa de mortalidade

A mensuração ao longo do tempo é útil para avaliar a resposta ao tratamento.

TESTES AUXILIARES

- Hemogasometria arterial
- Glicemia e glicose urinária
- Hemograma, avaliação de lesão/função renal, hepática e muscular.

CREATINOQUINASE (CK)

Creatinoquinase (CK) é uma enzima citoplasmática presente nos músculos esquelético, cardíaco e liso, além de cérebro e nervos. Também está presente em menores quantidades no intestino, fígado e baço.

É considerada uma enzima músculo-específica. Apesar de estar presente no sistema nervoso central, lesão cerebral não causa aumento da CK no sangue, mas sim no líquido cefalorraquidiano devido à barreira hematencefálica.

Pode ser mensurada no soro ou no plasma, porém a atividade pode ser até 2,5 vezes maior no soro (provavelmente devido à liberação de CK pelas plaquetas durante a coagulação).

AMOSTRA

Soro ou plasma.



Conservação: refrigerado (2 a 8 °C) até 7 dias. Proteger da luz.

INDICAÇÃO

- Detecção de lesão de muscular (esquelética ou cardíaca).

SISTEMAS CORPORAIS AVALIADOS

- Musculoesquelético
- Cardiovascular.

FATORES INTERFERENTES

MEDICAMENTOS

Dipirona: ↓

Corticosteroide, Insulina, Estreptoquinase, Anfotericina B, Penicilina, DPenicilamina, Sulfonamidas E Fenitoína: ↑

CONDIÇÕES

Hemólise, hiperbilirrubinemia e contaminação da amostra sanguínea com líquido muscular durante uma venopunção difícil: ↑

TÉCNICAS DE COLETA OU MANUSEIO

A aplicação de injeção IM antes da coleta de sangue: ↑

INFLUÊNCIA DAS CARACTERÍSTICAS FÍSICAS

Espécie

Gatos: apresentam menor atividade de CK em relação a outras espécies - mesmo aumentos leves são importantes no diagnóstico.

Idade

Cães filhotes/neonatos: atividade sérica maior do que os cães adultos.

LIMITAÇÕES DO TESTE

Apesar da alta especificidade para lesões musculares, a sensibilidade é baixa, provavelmente devido à sua meia-vida curta.

ACHADOS ANORMAIS

VALORES DIMINUÍDOS

Sem relevância clínica.

VALORES ELEVADOS

LESÃO MUSCULAR TRAUMÁTICA

- Traumatismo físico
- Injeção IM
- Lesão pós operatória

LESÃO MUSCULAR METABÓLICA

- Rabdomiólise por esforço (animais atletas)
- Anorexia (gatos)
- Hipertireoidismo (gatos)
- Hipotireoidismo (cães)
- Hipertermia maligna (cães)

DOENÇA MUSCULAR INFECCIOSA E/OU INFLAMATÓRIA

- Miosite de músculo mastigatório (cães)
- Polimiosite imunomediada
- Hepatozoon sp.; Neospora caninum; Toxoplasma gondii; Sarcocystis sp.

DOENÇA MUSCULAR CONGÊNITA/ADQUIRIDA

- Musculodistrofia
- Miotonia (cães)
- Deficiência de fosfofrutoquinase (cães)
- Miopatia hipocalêmica (gatos)

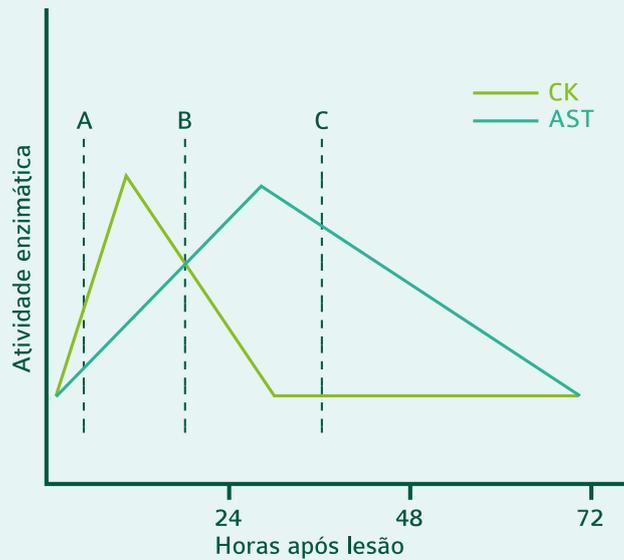
OUTROS:

- Convulsões
- Exercício físico intenso
- Dirofilariose
- Endocardite bacteriana
- Tromboembolismo

OBSERVAÇÕES IMPORTANTES

A concentração aumenta rapidamente após lesão muscular, atingindo valores máximos 6 a 12 h após a lesão e diminui em 24 a 48 h após a resolução dela. Portanto, a CK é um excelente indicador de lesão muscular aguda.

A enzima aspartato aminotransferase (AST) também está presente nos músculos e pode aumentar por danos musculares. Este aumento ocorre depois da elevação na CK, portanto, avaliar o padrão de alterações na atividade enzimática ajuda a determinar o tempo de ocorrência do dano muscular.



As atividades de AST e CK aumentam e diminuem em taxas diferentes. Uma avaliação conjunta destas duas enzimas pode auxiliar a estimar quando ocorreu o dano muscular e indicar se ainda está presente.

Elevação apenas na atividade de CK isoladamente (linha A) indica lesão muscular hiperaguda.

Atividades séricas elevadas de AST e CK (linha B) indicam lesão muscular recente ou ativa.

Um aumento na atividade sérica apenas da AST (linha C) indica que lesão muscular cessou há mais de 2 dias ou pode ser decorrente de lesão hepática.

A magnitude de elevação é relativamente proporcional à gravidade da lesão na musculatura esquelética.

Lesão na musculatura cardíaca.

Em cães, lesão no músculo cardíaco pode ocasionar aumento na atividade de CK. Pelo fato da musculatura cardíaca apresentar quantidade relativamente pequena da enzima comparado ao da musculatura esquelética, é pouco provável que os aumentos atinjam a magnitude observada nos casos de lesões graves à musculatura esquelética

TESTES AUXILIARES

- Determinação de aspartato aminotransferase (AST)
- PEPTÍDEO NATRIURÉTICO TIPO B (NT-PROBNP)
- Troponina I
- Teste de Ac 2M (miosite de músculo mastigatório)
- Biopsia muscular
- Ecocardiograma

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

THRALL, Mary Anna. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. São Paulo: Roca, 2007. 582 p.

KERR, Morag G. **Exames laboratoriais em medicina veterinária: bioquímica clínica e hematologia**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2003. 436 p.

LOPES, Sonia Terezinha dos Anjos, et al. **Manual de Patologia Clínica Veterinária** - 3. ed. – Santa Maria: UFSM/Departamento de Clínica de Pequenos Animais, 2007. 107 p.