

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**  
**FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**  
**CÂMPUS DE ARAÇATUBA**

**AVALIAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS  
DE DÍMERO-D EM VACAS ADULTAS E SEUS  
BEZERROS ATÉ 24 HORAS DE IDADE**

**Maria Cecília Borgo Murback**  
Médica Veterinária

Araçatuba - SP

2015

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**  
**FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**  
**CÂMPUS DE ARAÇATUBA**

**AVALIAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS  
DE DÍMERO-D EM VACAS ADULTAS E SEUS  
BEZERROS ATÉ 24 HORAS DE IDADE**

**Maria Cecília Borgo Murback**

**Orientadora: Prof<sup>a</sup> Adjunto Juliana Regina Peiró**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária – Unesp, Campus de Araçatuba, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal (Medicina Veterinária Preventiva e Produção Animal)

ARAÇATUBA – SP

2015

Catálogo na Publicação(CIP)  
Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação – FMVA/UNESP

Murback, Maria Cecília Borgo

M972e

Avaliação das concentrações plasmáticas de dímero – D em vacas adultas e seus bezerros até 24 horas de idade / Maria Cecília Borgo Murback. - Araçatuba: [s.n], 2015.

47 f. il.; + CD-ROM

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária, 2015.

Orientador: Prof. Adj. Juliana Regina Peiró

1.Coagulação. 2. Bovinos. 3. Fibrinogênio. 4. Inflamação.. I. T.

CDD 636.157075



unesp

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JULIO DE MESQUITA FILHO"  
Campus de Aracatuba  
Reitoria - Rua Dr. Octávio de Figueiredo, 100



### CERTIFICADO DE APROVAÇÃO


TÍTULO: Avaliação das concentrações plasmáticas de dímero-D em vacas adultas e seus  
descritos até 24 horas de idade.

AUTORA: MARIA CECÍLIA BORGÓ MURBACK

ORIENTADORA: Dra. JULIANA REGINA PEIRÓ


Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de MESTRA em CIÊNCIA ANIMAL  
(FISIOPATOLOGIA MÉDICA E CIRÚRGICA) pela Comissão Examinadora.

  
Dra. LÍLIA MARIA WEHRLE GOMIDE

  
Dr. RAIMUNDO SOUZA LOPES

  
Dra. JULIANA REGINA PEIRÓ

DATA DA REALIZAÇÃO: 3 de fevereiro de 2015.

  
Presidente da Comissão Examinadora  
Dra. JULIANA REGINA PEIRÓ  
- Orientadora -

### DADOS CURRICULARES DO AUTOR

**MARIA CECÍLIA BORGÓ MURBACK** – Rio Claro – SP, 22 de setembro de 1983. Graduação em Medicina Veterinária pela Universidade do Oeste Paulista - Presidente Prudente - São Paulo em dezembro de 2006. Residência em Clínica

Médica de Grandes Animais na Universidade do Oeste Paulista em 2007. Especialização (lato sensu) em Produção Suínos pela Universidade Federal de Lavras (MG) em 2011. Atualmente coordenadora da equipe veterinária COATER/INCRA (SR-08) desde 2012 é aluna do Curso de Pós - Graduação em Ciência Animal da Faculdade de Medicina Veterinária – UNESP, Campus de Araçatuba, São Paulo.

DEDICO

Aos meus queridos pais,  
José Francisco e Rosângela  
E ao eterno amor da minha vida, meu querido filho,  
Joachim

## **AGRADECIMENTOS**

À Professora Juliana Regina Peiró, pela oportunidade, paciência, sabedoria e disposição. Eternamente grata.

Ao Fernando C. G. Morelli e Tatiane da Silva Poló, que além de amigos queridos, se dedicaram exaustivamente para a realização deste projeto. Sem esta equipe de qualidade nada seria possível.

Aos proprietários das fazendas que nos emprestaram os animais, pela confiança e aos animais que contribuíram com esse projeto.

Ao Hélio, companheiro constante nessa jornada, pelo apoio, paciência e carinho.

À FMVA, pela oportunidade, e principalmente por auxiliar emprestando as dependências Laboratório Veterinário (LEEGA) para o processamento das amostras.

Ao Programa de Pós- Graduação em Medicina Veterinária pela oportunidade e aprimoramento científico.



A todos os familiares e amigos, que estiveram torcendo por mim.

À COATER, pela compreensão, comprometimento e apoio aos longos dias de estudos para que tudo isso acontecesse. Muito obrigada a todos.

## SUMÁRIO

	<b>Página</b>
I INTRODUÇÃO.....	11
II REVISÃO DE LITERATURA.....	15
2.1 Hemostasia.....	15
2.2 Dímero-D.....	18
2.3 Fibrinogênio.....	23
III MATERIAL E MÉTODO.....	25
4.1 Animais.....	25
4.2 Amostras.....	25
4.3.1 Sangue.....	26
4.3.2 Concentrações plasmáticas de dímero-D.....	26
4.4 Análise estatística.....	27
IV RESULTADOS.....	28
V DISCUSSÃO.....	31
VI CONCLUSÃO.....	37
REFERÊNCIAS.....	38

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

PDF = produtos de degradação do fibrinogênio

CID = Coagulação Intravascular Disseminada

TVP = Trombose Venosa Profunda

EP = Embolia Pulmonar

GI = Gastrointestinal

SVCC = Síndrome da Veia Cava Cranial

SCU = Sangue cordão umbilical

TEP = Tromboembolismo Pulmonar

SIRS = Síndrome Resposta Inflamatória Sistêmica

## LISTA DE TABELAS

	<b>Página</b>
Tabela 1 - Valores de hemácias ( $\times 10^9/L$ ) e leucócitos ( $\times 10^6/L$ ), das concentrações de hemoglobina (g/dL) e de proteínas totais (g/dL) em vacas pós-parto e bezerros nascidos com até 24 horas de vida. Os valores estão expressos em média $\pm$ desvio padrão .....	29
Tabela 2 - Valores de granulócitos ( $\times 10^6/L$ ), linfócitos ( $\times 10^6 /L$ ) e monócitos ( $\times 10^6 /L$ ), taxa de hematócrito (%), concentrações de dímero-D (mg/L) e fibrinogênio (mg/dL). Os valores estão expressos em mediana (mínimo e máximo) .....	30

## **AVALIAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE DÍMERO-D EM VACAS ADULTAS E SEUS BEZERROS ATÉ 24 HORAS DE IDADE**

**RESUMO** - Os dímeros-D constituem os menores fragmentos dos produtos de degradação da fibrina e são produzidos após a lise pela plasmina da ligação cruzada da fibrina. Desta forma, os objetivos deste estudo foram determinar as concentrações plasmáticas de dímero-D e fibrinogênio de bezerros recém-nascidos e em vacas pós-parto e comparar as concentrações plasmáticas deste marcador hemostático entre os dois grupos. Aumentos significativos nas concentrações plasmáticas de dímero-D estão ligadas a ocorrência processo inflamatórios (como peritonite, sepse), coagulação intravascular disseminada, trombose de veia cava como por exemplo. As concentrações plasmáticas de dímero-D e de fibrinogênio não foram diferentes entre vacas pós-parto e bezerros com até 24 horas de idade. Houve correlação positiva significativa entre as concentrações plasmáticas de fibrinogênio entre os dois grupos. Não houve correlação entre as concentrações plasmáticas de dímero-D entre os dois grupos. Sendo assim, foi possível estabelecer intervalos de referência para as concentrações plasmáticas de dímero-D em vacas pós-parto e em bezerros recém-nascidos.

Palavras-chave: bovinos, coagulação, fibrinogênio, inflamação.

## **EVALUATION OF D-DIMER CONCENTRATION IN PLASMA OF COWS ADULTS AND THEIR CALVES UNTIL 24 HOURS OF AGE**

**SUMMARY** - The D-dimers are the smallest fragments of fibrin degradation products and are produced by plasmin after lysis of fibrin cross-connection. Thus, the objectives of this study were to determine plasma concentrations of D-dimer and fibrinogen in newborn calves and postpartum cows and to compare plasma concentrations of this hemostatic marker between these two groups. Significant increases in plasma concentrations of D-dimers occur during inflammatory processes (such as peritonitis, sepsis), disseminated intravascular coagulation and vena cava thrombosis for example. Plasma concentrations of D-dimer and fibrinogen were not different between groups. There was a significant positive correlation between plasma fibrinogen concentrations between groups. There was no correlation between plasma D-dimer between groups. Therefore, it was possible to establish reference intervals for plasma concentrations of D-dimer in postpartum cows and their newborn calves.

Keywords: cattle, coagulation, fibrinogen, inflammation.

## I INTRODUÇÃO

O sistema de coagulação do neonato difere em muitos aspectos ao dos adultos. A investigação de muitos defeitos hemostáticos em recém-nascidos é limitada pela falta de valores normais de referência. (TAY et al., 2003).

Nos últimos anos, tornou-se disponível nos laboratórios clínicos uma série de marcadores visando avaliar o processo da coagulação *in vivo*. Os dímeros-D constituem os menores fragmentos dos produtos de degradação da fibrina e são produzidos após a lise, pela plasmina, da ligação cruzada da fibrina. Em determinadas circunstâncias, o excesso de plasmina formado e não-antagonizado pela antiplasmina pode agir sobre o fibrinogênio plasmático, transformando-o em produtos de degradação do fibrinogênio (GAFFNEY, 1998). Níveis plasmáticos aumentados de dímero-D indicam uma exacerbação da formação de fibrina como um aumento da ação da plasmina (OTT, 1988).

O dímero-D é um neoantígeno formado quando a trombina inicia a conversão de fibrinogênio para fibrina e ativa o fator XIII para formar os filamentos de fibrina pela plasmina. É indicativo da hemostase seriamente prejudicada e o desenvolvimento de fibrinólise secundária associada a CID (SILVEIRA et al., 2010).

Em humanos, a determinação de dímero-D tem sido largamente empregada para exclusão de trombose venosa profunda (TVP) e de acidentes tromboembólicos. Os testes imunoenzimáticos deste marcador possuem aproximadamente 100% de sensibilidade e 60% de especificidade, o que confere um alto valor preditivo negativo para o diagnóstico de TVP (KEE et al., 1998). Além da TVP, um aumento de dímero-D em pacientes com condições clínicas relacionadas à formação de fibrina, refletindo a lise *in vivo* da fibrina estável, tem sido observado. Estas condições incluem embolia pulmonar (EP), câncer,

período pós-operatório, trauma, coagulação intravascular disseminada (CID) entre outras (GAFFNEY, 1998; KEE et al., 1998).

Há poucos dados disponíveis sobre as concentrações plasmáticas de muitos componentes do sistema hemostático durante a infância. Recentes estudos em humanos adultos, pré-termo e crianças nascidas a termo demonstram que os níveis de pró-coagulantes e anticoagulantes podem não ser semelhantes em crianças e adultos (ANDREW et al., 1992). Embora as concentrações da maioria dos pró-coagulantes e anticoagulantes atinjam valores quase-adultos por 6 meses de vida, continuam a existir discrepâncias significativas de adultos, para ambos os valores médios e os limites da normalidade (ANDREW et al., 1992). Além disso, alguns estudos têm relatado que os níveis plasmáticos de certos fatores de coagulação e inibidores podem não alcançar os valores dos adultos até o início ou final da infância (MONREAL et al., 2000).

De acordo com os relatos da literatura, os níveis de dosagem do dímero-D começam a subir imediatamente após a ativação da cascata fibrinolítica. O conceito de utilização de valores de dímero-D como uma ferramenta de diagnóstico é relativamente nova (SILVEIRA et al., 2010). Apesar da importância do diagnóstico dos distúrbios hemostáticos, os testes de coagulação raramente são solicitados pelo médico veterinário na rotina clínica (KELLY et al., 2002).

Em humanos, produtos de degradação da fibrina e dímero-D foram relatados em 65% dos recém-nascidos a termo, provavelmente em resposta ao trauma do trabalho de parto. O dímero-D é uma proteína grande, por isso sua passagem placentária é improvável; portanto, os níveis de dímero-D no coto umbilical podem refletir a ativação da fibrinólise fetal após o parto. Outras possíveis explicações são que o dímero-D pode representar um pequeno grau de ativação da cascata da coagulação, como resultado dos ajustes circulatórios do fechamento do ducto venoso e do ducto arterioso após o nascimento. Contudo, aumentos significativos deste marcador fibrinolítico denotam que os



recém-nascidos são capazes de remover a fibrina de forma eficiente (HUDSON et al., 1990).

Vários estudos em cães e cavalos suportam o uso de dímero-D como um teste sensível para identificar estados de hipercoagulabilidade, doença tromboembólica e CID (CESARINI et al., 2010; DELGADO et al., 2009; MANGIERI, 2009; MONREAL, 2003; NARDI; KARPATKIN, 1986). Em cavalos, apresentado um aumento acentuado da concentração plasmática de dímero-D está associados com distúrbios gastrointestinais isquêmicos e inflamatórios (incluindo peritonite) (DELGADO et al., 2009; CESARINI et al., 2010). Assim, determinar as concentrações de dímero-D poderia ajudar a identificar pacientes criticamente doentes com alto risco de desenvolvimento de eventos tromboembólicos e CID, permitindo-lhes adaptar-se a abordagem terapêutica, nesses casos, para diminuir a morbidade e mortalidade (MANGIERI, 2009).

O dímero-D demonstrou ser um excelente preditor positivo ou negativo de peritonite. As concentrações de produtos de degradação da fibrina e dímero-D no sangue periférico e no líquido peritoneal têm sido descritos como indicadores precisos de isquemia intestinal e peritonite em animais de laboratório e em pacientes humanos (ACOSTA; BJORK, 2003; COLLATOS et al., 1995; ACOSTA et al., 2001), sendo que concentrações mais elevadas de produto de degradação de fibrina servem como um marcador de isquemia intestinal (ACOSTA et al., 2003; ALTINYOLLAR et al., 2006).

A concentração de fibrinogênio no líquido peritoneal pode estar aumentada em animais com peritonite. No entanto, a concentração de fibrinogênio tem valor diagnóstico limitado, porque só existe uma fraca associação entre a concentração de fibrinogênio peritoneal e a do sangue. Um aumento da concentração do produto de degradação de fibrina dímero-D indica isquemia intestinal e inflamação, com elevada sensibilidade e especificidade (WIELE et al., 2008).

O valor diagnóstico em bovinos pode ser um resultado da alta atividade de formação de fibrina durante a inflamação em bovinos em comparação com outras espécies, e nas altas concentrações de dímero-D resultantes (ANDREW et al., 1992).

O fibrinogênio é a proteína mais usada para avaliar a reação de fase aguda nos bovinos, mediada pelas citocinas, em reação do animal a patógenos invasores, danos teciduais, reações imunológicas e processos inflamatórios, os quais aumentarão a síntese de certas proteínas pelo fígado (RADOSTITS et al., 2002).

## II REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Hemostasia

A hemostasia pode ser definida como o processo que consiste na manutenção do sangue no estado fluido, garantindo a permeabilidade da rede circulatória e a prevenção da perda de sangue ocorrida nas situações de risco de integridade vascular. Para que essas funções ocorram normalmente no organismo, são necessários dois componentes principais: (a) um potente mecanismo pró-coagulante capaz de formar tampões hemostáticos nos sítios comprometidos por rompimento vascular; (b) um sistema regulatório com capacidade de limitar a formação de tampões hemostáticos somente para as áreas comprometidas. A hemostasia normal é mantida por um delicado equilíbrio entre os mecanismos pró-coagulante e regulatório. No momento em que este equilíbrio é rompido, ocorre a instalação de um distúrbio hemostático com sangramento excessivo ou formação de coágulos. O mecanismo pró-coagulante é normalmente desencadeado a partir do dano ou rompimento vascular. Ocorre inicialmente uma migração de plaquetas para o local afetado, sendo então constituído o tampão plaquetário que é reforçado pela rede de fibrina. Mecanismos anticoagulantes garantem um controle cuidadoso da coagulação e, em condições normais, pela necessidade da manutenção do fluxo sanguíneo, eles prevalecem sobre os mecanismos pró-coagulante. Distúrbios ocorridos no balanço natural entre os sistemas pró-coagulantes e anticoagulantes devido a fatores genéticos ou adquiridos podem resultar em alterações hemorrágicas ou trombóticas (MORESCO, 2005).

A hemostasia primária é o processo inicial da coagulação desencadeado pela lesão vascular. Imediatamente, mecanismos locais produzem vasoconstrição, alteração da permeabilidade vascular com produção de edema, vasodilatação dos vasos tributários da região em que ocorreu a lesão

e adesão das plaquetas. Assim, a vasoconstrição diminui o fluxo de sangue no sítio de sangramento, tornando preferencial o fluxo pelos ramos colaterais dilatados. Simultaneamente, a formação de edema intersticial diminui o gradiente de pressão entre o interior do vaso lesado e a região adjacente, produzindo um tamponamento natural e auxiliando a hemostasia (MACKIE, 1985).

A hemostasia secundária é caracterizada pela conversão do fibrinogênio em um gel insolúvel de fibrina. A formação das redes de fibrina contribui para a estabilização do tampão plaquetário no local onde ocorreu o rompimento vascular. O processo de formação do coágulo de fibrina pode ser dividido em duas fases: a primeira fase consiste na formação da enzima pró-coagulante trombina, enquanto a segunda fase consiste na conversão do fibrinogênio para fibrina com a subsequente polimerização e estabilização (KEARON et al., 2001; KOVACS et al., 2001). A trombina é uma enzima fundamental para a coagulação sanguínea, apresentando muitas funções biológicas, incluindo a ativação de plaquetas e a conversão do fibrinogênio em redes de fibrina.

A cascata de coagulação é caracterizada por uma série de reações químicas entre várias proteínas que convertem pró-enzimas (zimógenos) em enzimas (proteases). Essas pró-enzimas e enzimas são denominadas fatores de coagulação. A ativação destes fatores é iniciada pelo endotélio ativado e finalizada na superfície das plaquetas ativadas e tem como produto essencial a formação de trombina que promoverá modificações na molécula de fibrinogênio liberando monômeros de fibrina na circulação. Estes últimos vão unindo suas terminações e formando um polímero solúvel (fibrina S) que, sob a ação do fator XIIIa (fator XIII ativado pela trombina) e íons cálcio, produz o alicerce de fibras que mantêm estável o agregado de plaquetas previamente formado (KEARON et al., 2001).

A cascata clássica da coagulação, proposta em 1964 por Macfarlane, et al. (1964), está documentada em numerosos artigos e compêndios. Apesar deste modelo possuir limitações e não conseguir explicar satisfatoriamente todos os fenômenos ligados à hemostasia *in vivo*, foi aceito por quase cinquenta anos. Este modelo convencional referido como "cascata" foi proposto para explicar a fisiologia da coagulação do sangue, segundo o qual a coagulação ocorre por meio de ativação proteolítica sequencial de pró-enzimas por proteases do plasma, resultando na formação de trombina que, então, quebra a molécula de fibrinogênio em monômeros de fibrina. Tal proposta divide a coagulação em uma via extrínseca (envolvendo elementos do sangue e também elementos que usualmente não estão presentes no espaço intravascular) e uma via intrínseca (iniciada por componentes presentes no espaço intravascular), que convergem para uma via comum, a partir da ativação do fator X (FX). Na via extrínseca, o fator VII plasmático é ativado pela presença de seu cofator, o fator tecidual (FT), formando o complexo fator VII ativado/FT (FVIIa/FT), responsável pela ativação do fator XII, que ocorre quando o sangue entra em contato com uma superfície contendo cargas elétricas negativas. Tal processo é denominado "ativação por contato" e requer ainda a presença de outros componentes do plasma: pré-caliceína (uma serinoprotease) e cininogênio de alto peso molecular (um cofator não enzimático). O fator XII ativado ativa o fator XI que, por sua vez, ativa o fator IX. O fator IX ativado, na presença do fator VIII ativado por traços de trombina, e em presença e íons cálcio (complexo tenase), ativa o fator X da coagulação, desencadeando a geração de trombina e, subsequentemente, formação de fibrina (LOTSPEICH-STEININGER, 1992; ZAGO et al., 2005).

A fibrinólise é o mecanismo final da hemostasia, na qual o fibrinogênio e a fibrina são degradados, promovendo a reparação tecidual. Este evento é mediado principalmente por uma proteína derivada do plasminogênio, denominada plasmina. Durante a degradação da fibrina, formam-se os produtos de degradação de fibrina (BAKER, 2007; TROY, 1988;).

Embora o conceito da “cascata” da coagulação tenha representado um modelo bem sucedido e um avanço significativo no entendimento da coagulação, observações experimentais e clínicas mais recentes demonstram que a hipótese da cascata não reflete completamente os eventos da hemostasia *in vivo* (VINE, 2009).

A hemostase é um processo em cascata enzimática controlada, envolvendo plaquetas e proteínas de coagulação específicas que resultam na formação de cadeias insolúveis de fibrina. Embora seja qualitativamente semelhante na maioria dos mamíferos, existem diferenças quantitativas nos níveis circulantes de proteínas de coagulação individuais que contribuem para as diferentes taxas de formação de coágulos. Na fase final da gestação humana, aumentos significativos são observados nas atividades biológicas dos fatores de coagulação VII, IX e X. E cães as atividades dos fatores VII e IX estão aumentadas no final da prenhez, enquanto na vaca e porca nenhuma alteração é observada, exceto para o fator VII que mostra um aumento significativo somente no momento do parto. Na cadela e vaca dois aumentos distintos em valores de fibrinogênio são observados, o primeiro no período de gestação e o segundo no período pós-parto imediato (GENTRY; LIPTRAP, 1988).

## **2.2 DÍMERO-D**

Nos últimos anos, a descoberta de uma série de biomarcadores possibilitou aos laboratórios clínicos a avaliação eficiente do processo da coagulação *in vivo*. Entre estes biomarcadores destaca-se a pesquisa sorológica de dímero-D (CUNHA et al., 2012).

O dímero-D (DD) é o menor fragmento dos produtos de degradação da fibrina (PDF) e é produzido através da ação da plasmina que lisa a ligação cruzada da fibrina. O DD comporta-se como um biomarcador de ativação da

coagulação e da fibrinólise secundária, e está invariavelmente e precocemente aumentado sempre que houver formação de coágulo de fibrina intravascular (CUNHA et al., 2012).

O plasma permanece fluido até 25% a 30% do fibrinogênio do plasma ser clivado por trombina, permitindo o tempo necessário para a fibrina polimerizar, promovendo simultaneamente a ativação da trombina do fator XIII plasmático. O complexo de polímeros solúveis de fibrina, a trombina, e o fator XIII plasmático promove a formação do fator XIIIa, antes de ser detectado um gel de fibrina (ADAM et al., 2009).

Mulheres grávidas apresentam, normalmente, ativação do sistema hemostático, o que constitui um importante mecanismo protetor contra sangramentos excessivos por ocasião do parto. O aumento progressivo de dímero-D ao longo da gestação, com níveis máximos no momento do parto já foram descritos (ANDREW et al., 1987).

Gravidez e parto representam situações de estresse fisiológico adaptativo que provocam tanto alterações da coagulação de proteínas no sangue como alterações endócrinas. Constitui um estado de hipercoagulabilidade preparatório para o parto, através da produção dos inibidores 1 e 2 do plasminogênio pela placenta, diminuindo a atividade fibrinolítica e aumentando a agregação plaquetária. Ocorrem também redução dos níveis de proteína S, elevação dos fatores I, VII, VIII e X e resistência progressiva à atividade da proteína C. Concomitantemente, a compressão da veia cava inferior pelo útero gravídico contribui para a estase venosa, favorecendo, dessa forma, os fenômenos trombóticos (KALIL et al., 2008).

A CID desenvolve-se em decorrência da geração excessiva de proteases responsáveis pela formação de fibrina e desenvolvimento de fibrinólise em associação com as falhas nos mecanismos inibitórios, produzindo um estado de hipercoagulabilidade descontrolada com a formação de trombos. De maneira geral, a CID tem uma fase de hipercoagulabilidade seguida de uma

fase hemorrágica (KRISTENSEN, 2008; LEVI; CATE, 1999). Valores elevados de dímero-D podem ser observados na CID, no tromboembolismo venoso, após procedimentos cirúrgicos, na anemia hemolítica imunomediada, em doenças hepáticas e renais, na insuficiência cardíaca, em condições neoplásicas e hemorragia interna em animais (NARDI; KARPATKIN, 1986).

Em animais de grande porte a CID tem sido descrita em associação com formas de processos sépticos localizados e/ou sistêmicos (por exemplo, salmonelose, metrite, mastite), neoplasias, distúrbios gastrointestinais (por exemplo, estrangulamento obstrução intestinal, enterite aguda, enteropatias com perda de proteínas), doença renal e anemia hemolítica (SOBIECH et al., 2013).

Na maioria das doenças tromboembólicas, a principal anormalidade não está na coagulabilidade, mas sim no sítio onde ela é ativada. Tanto para executar a hemostasia quanto para formar o trombo, o mecanismo de coagulação segue os mesmos passos, cujo conhecimento permite reconhecer anormalidades geradoras de tromboes (FUCHS et al., 2004). Os trombos venosos são relativamente comuns no garrotilho em equinos, podendo acometer as veias jugulares ou a veia cava caudal. A trombose da veia cava caudal, causada pela abscedação hepática e resultando em pneumonia embólica e lesões arteriais pulmonares, ocorre em vacas, sendo descrita juntamente com a trombose da veia cava cranial (RADOSTITS et al., 2002).

A incidência de trombose da veia cava caudal é baixa, isso provavelmente ocorre por ser subdiagnosticada. Várias outras condições, tais como a tromboflebite, a mastite, metrite ou podridão do casco também pode levar à formação de trombos. Êmbolos sépticos do trombo podem espalhar-se para as válvulas cardíacas e, mais geralmente, para a vasculatura pulmonar, o que leva à broncopneumonia multifocal. Os animais afetados podem morrer subitamente de hemorragia pulmonar secundária à erosão de um vaso sanguíneo no local da embolia, mas muitas vacas são abatidas por causa de doença crônica responder mal aos antimicrobianos (BRAUN, 2002). Exemplos



menos comuns de trombose venosa incluem aqueles que ocorrem nos seios faciais por drenagem de uma infecção facial ou causados pela migração de larvas de parasitas. A trombose da veia társica é uma complicação das infecções do casco em bovinos (RADOSTITS et al., 2002).

Fragmentos livres de trombo da veia jugular, femoral ou uterina podem causar tromboembolismo pulmonar. O tromboembolismo pulmonar ocorre em cavalos pesados após anestesia prolongada (trombose venosa profunda), em bovinos em decúbito (“síndrome da vaca deitada”) ou em qualquer animal que passe por cateterização intravenosa de longo prazo na qual o trombo se forma no cateter e então se rompe (WIEMER et al., 2005). A pneumonia embólica como sequela da trombose da veia cava caudal é uma doença relativamente comum em bovinos da Europa e do Reino Unido. A doença é rara em bovinos com menos de um ano de idade, apesar de poder ocorrer em qualquer faixa etária. Há preponderância de animais acometidos nos rebanhos de engorda que recebem alimentação maciça baseada em grãos de cereais, com picos de incidência nas épocas do ano em que a maioria dos bovinos recebe tal dieta. Verifica-se a ocorrência da doença e a abscedação hepática decorrente de ruminite induzida por ácido láctico em animais submetidos a tais regimes alimentares (RADOSTITS et al., 2002).

A Síndrome da Veia Cava Cranial (SVCC) foi descrita primeiramente por William Hunter em 1757 em um paciente com sífilis e que desenvolvera aneurisma sífilítico da aorta torácica, com conseqüente redução do fluxo sanguíneo da veia cava para o átrio direito (CORDEIRO; CORDEIRO, 2002; DEMPKE et al., 1999; HUDSON et al., 1990;). Em Medicina Veterinária esta síndrome também é chamada de "Embolismo da veia cava", "Síndrome pós-caval" ou "Hemoglobinúria dirofilarial". Em Medicina Veterinária a SVCC é rara, mas pode ocorrer secundária a obstrução fibrosa e/ou trombótica do fluxo sanguíneo venoso para o átrio direito. Ou ainda em certos casos, está relacionada com a compressão da veia cava diretamente por processos malignos intratorácicos ou pela dirofilariose (CIRINO et al., 2005; HIDAKA et al.,

2003), sendo esta última a principal causa em animais (SOBIECH et al., 2013; FOX et al., 1999; HIDAKA et al., 2003). Esta mesma síndrome foi descrita em uma vaca Hereford com um trombo causado possivelmente por aspergilose (BUENO et al., 2000).

Diversos casos de trombose da veia cava cranial são relatados em vacas. Da mesma forma que na trombose da veia cava caudal, certo número de abscessos pulmonares desenvolve-se, causando sinais respiratórios que consistem em tosse, hiperpnéia e intolerância ao exercício. A hipertensão pulmonar não é uma das características do problema, como ocorre na lesão de veia cava caudal. Pode ocorrer aumento da pressão na veia jugular com sua consequente dilatação e edema. São relatados casos que acontecem em animais jovens, sugerindo que a enfermidade advenha da infecção do coto umbilical (RADOSTITS et al., 2002).

### **2.3 FIBRINOGENIO**

O fibrinogênio é uma proteína plasmática importante na inflamação e por ser precursor da fibrina tem fundamental importância na coagulação. Constitui de 3 a 6% do teor de proteína plasmática total e é sintetizado por hepatócitos. Como o fibrinogênio é removido do plasma pelo processo de coagulação, não se encontra fibrinogênio no plasma. Inflamação aguda ou dano tecidual pode elevar os níveis plasmáticos de fibrinogênio, principalmente em bovinos, sendo este um componente significativo do hemograma na espécie (COLLA, 2009). Também é chamado de proteína de fase aguda porque sua concentração no sangue no sangue aumenta rapidamente em resposta a processos inflamatórios.

É a proteína mais usada para avaliar a reação de fase aguda nos bovinos (BENJAMIN, 1978; COLE, 1997; WEISS; PERMAN, 1992), mediada pelas citocinas, em reação do animal a patógenos invasores, danos teciduais, reações

imunológicas e processos inflamatórios, os quais aumentarão a síntese de certas proteínas pelo fígado (RADOSTITS et al., 2002).

A avaliação do fibrinogênio é utilizada na medicina veterinária, especialmente na bioquímica de grandes animais, como indicadora da presença de inflamação, infecção bacteriana ou trauma cirúrgico. Isso é possível, devido ao aumento da síntese de fibrinogênio pelos hepatócitos, que é resultante do estímulo de IL-1, IL-6 e fator de necrose tumoral, os quais são liberados durante os eventos inflamatórios e traumáticos. A concentração do fibrinogênio frequentemente retorna ao limite normal, vários dias após a destruição tecidual ter parado, levando à continuada elevação da gama-globulina, o que é característico de doenças crônicas (SILVA, 2006).

A concentração plasmática de fibrinogênio não é afetada pela idade, sexo, exercício, repetido sangramento e hemorragia, entretanto, o nível da proteína encontra-se elevado em situação de estresse, em várias condições inflamatórias, infecções supurativas, processos traumáticos e neoplásicos, em muitas espécies, parecendo ser um melhor indicador de inflamação para bovinos, do que as alterações na contagem de leucócitos (SILVA, 2006).

Após avaliarem o sangue de 716 bovinos e encontraram em 18,6% dessas amostras nível normal de fibrinogênio, mas a contagem total de leucócitos e/ou contagem de neutrófilos eram anormais. Outros 95% apresentaram elevado nível de fibrinogênio e contagem leucocitária normal Sutton e Hobman, (1975) concluíram portanto, que a dosagem do fibrinogênio é melhor para a detecção de doenças inflamatórias ou traumáticas, do que a contagem total e diferencial de leucócitos.

Além das causas de aumento e diminuição do fibrinogênio, é importante observar a relação proteína plasmática:fibrinogênio. Este índice é usado para distinguir hiperfibrinogemia causada por doença, ou associada com desidratação. Isso porque a hemoconcentração produz um aumento relativo de todos os componentes das proteínas plasmáticas, incluindo o fibrinogênio,

entretanto, sua síntese elevada, não é acompanhada pela síntese aumentada das outras proteínas (SILVA, 2006).

A finalidade deste estudo foi determinar as concentrações plasmáticas de dímero-D e fibrinogênio no sangue de bezerros recém-nascidos saudáveis e adultos e comparar as concentrações plasmáticas de dímero-D de bezerros recém-nascidos saudáveis e em plasma de adultos.

### **III MATERIAL E MÉTODO**

#### **4.1 Animais**

Foram utilizados 30 bezerros (19 machos e 11 fêmeas) e 30 vacas pós-parto, das raças Holandesa (n = 9 vacas), Girolanda (n = 17 vacas) e Gir leiteira (n = 4 vacas), provenientes de propriedades produtoras de leite Tipo C na região de Andradina-SP. Todos os bezerros foram identificados com brinco na orelha direita e mantidos com a mãe por 5 dias após o parto. Após ordenha eram soltos com a mãe e retornavam ao piquete no período da tarde, permanecendo juntos até a próxima ordenha. Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) local.

Os animais foram divididos em dois grupos: Grupo controle (vacas pós-parto; n = 30) e Grupo experimental (bezerros n = 30). Somente foram incluídos animais saudáveis até 24 horas após o parto.

## 4.3 Amostras

### 4.3.1 Sangue

O sangue foi colhido em frascos de polietileno à vácuo com anticoagulante (EDTA)<sup>1</sup>, para determinação de hemograma completo, proteína total e fibrinogênio, ou em citrato de sódio<sup>1</sup> para a quantificação do dímero-D. as amostras foram centrifugadas (200 g durante 5 minutos) para obtenção do plasma e armazenadas a -80°C até processamento das amostras. O hemograma completo foi realizado com o uso de um analisador hematológico eletrônico<sup>2</sup>. As concentrações plasmáticas de proteína total foram determinadas através de refratometria<sup>3</sup>.

Os níveis plasmáticos do fibrinogênio foram determinados pelo método da precipitação pelo calor (56°C/3 minutos) e refratometria<sup>3</sup>. O fibrinogênio foi calculado pela diferença entre os valores de proteína total antes e depois de submeter a amostra à precipitação pelo calor.

### 4.3.2 Concentrações plasmáticas de dímero-D

As concentrações plasmáticas do dímero-D foi mensurada com um kit de imunoensaio comercial humano (validado para bovinos)<sup>4</sup> e lidas no leitor específico<sup>5</sup> conforme instruções do fabricante. Brevemente, foi realizada a pré-lavagem do cartão teste aplicando-se 50µL de solução de lavagem (evitando-se tocar a membrana) no orifício do teste para essa solução ser introduzida no cartão. Em seguida, 50µL da amostra de plasma foram adicionados ao cartão teste. Após sua absorção completa, foram aplicados mais 50µL de conjugado no

---

<sup>1</sup> Vacutainer com EDTA, Becton Dickinson Vacutainer Systems, Plymouth, Inglaterra.

<sup>2</sup> Auto Hematology Analyzer MC 6200 VET, Maxcon.

<sup>3</sup> Master Refractometer, Atago, Tokio, Japão.

<sup>4</sup> kit D-Dimer, Alere Inc., Ottawa, ON, Canadá.

<sup>5</sup> Nycocard reader II, Axis-Shield, Dundee, Escócia.

mesmo dispositivo teste e por fim, após sua absorção total, mais 50µL da solução de lavagem. Ao término da absorção da solução da lavagem, o cartão teste foi colocado no equipamento devidamente calibrado obtendo-se um resultado do valor de dímero-D em menos de dois minutos.

#### **4.4 Análise Estatística**

Um programa computacional<sup>6</sup> foi utilizado para realizar análises estatísticas. Os dados obtidos para cada parâmetro estudado, nos diferentes grupos experimentais, foram submetidos à análise de variância (ANOVA), seguida da comparação entre as médias pelo teste t pareado e Wilcoxon. Os dados foram apresentados como média ± desvio padrão ou mediana (mínimo e máximo). Os dados foram considerados significativos com valor de  $p \leq 0,05$  para os diferentes tempos.

---

<sup>6</sup> SAS, version 8, SAS Institute Inc, Cary, NC, Estados Unidos.

#### IV RESULTADOS

Ao se avaliar o hemograma de vacas pós-parto e bezerros com até 24 horas de idade, observou-se que não houve diferença significativa nas concentrações de hemoglobina ( $p = 0,1450$ ), nas concentrações de proteínas totais ( $p=0,5406$ ) e nas taxas de hematócrito entre os grupos ( $p=0,2942$ ) (Tabelas 1 e 2).

Nenhuma diferença na contagem de leucócitos ( $p=0,0569$ ), linfócitos ( $p=0,7621$ ) e monócitos ( $p=0,5240$ ) foi observada entre os grupos (Tabelas 1 e 2). Entretanto, bezerros com até 24 horas de idade apresentaram contagem de hemácias ( $p = 0,0473$ ) e contagem de granulócitos maiores ( $p=0,0059$ ) que vacas pós-parto (Tabela 2).

As concentrações plasmáticas de dímero-D e de fibrinogênio não foram diferentes ( $p=0,1514$ ;  $p=0,4316$ , respectivamente) entre vacas pós-parto e bezerros com até 24 horas de idade (Tabela 2).

Houve correlação positiva significativa ( $r = 0,551$ ;  $p = 0,0016$ ) entre as concentrações plasmáticas de fibrinogênio entre os dois grupos.

Não houve correlação ( $r = 0,053$ ;  $p = 0,7815$ ) entre as concentrações plasmáticas de dímero D entre os dois grupos.



Tabela 1 - Valores de hemácias ( $\times 10^9/L$ ) e leucócitos ( $\times 10^6/L$ ), das concentrações de hemoglobina (g/dL) e de proteínas totais (g/dL) em vacas pós-parto e bezerros nascidos com até 24 horas de vida. Os valores estão expressos em média  $\pm$  desvio padrão

Variável	Vacas pós-parto	Bezerros
Hemácias ( $10^{12}/L$ )	7,71 $\pm$ 1,83 <sup>a</sup>	8,76 $\pm$ 2,06 <sup>b</sup>
Leucócitos ( $10^6/L$ )	10,35 $\pm$ 3,65 <sup>a</sup>	11,66 $\pm$ 3,91 <sup>a</sup>
Hemoglobina (g/dL)	11,82 $\pm$ 2,66 <sup>a</sup>	10,79 $\pm$ 2,91 <sup>a</sup>
Proteínas totais (g/dL)	9,58 $\pm$ 0,83 <sup>a</sup>	9,40 $\pm$ 1,52 <sup>a</sup>

Médias seguidas pela mesma letra na linha não diferem entre si pelo teste *t* pareado ( $p < 0,05$ ).

Tabela 2 - Valores de granulócitos ( $\times 10^6/L$ ), linfócitos ( $\times 10^6/L$ ) e monócitos ( $\times 10^6/L$ ), taxa de hematócrito (%), concentrações de dímero-D (mg/L) e fibrinogênio (mg/dL). Os valores estão expressos em mediana (mínimo e máximo)

Variável	Vacas pós-parto	Bezerros
Granulócitos	5,40 <sup>b</sup> (1,00 – 11,30)	7,20 <sup>a</sup> (1,30 – 13,00)
Linfócitos ( $10^6/L$ )	2,85 <sup>a</sup> (0,90 – 31,10)	2,60 <sup>a</sup> (1,10 – 10,60)
Monócitos ( $10^6/L$ )	1,10 <sup>a</sup> (0,40 – 10,50)	1,10 <sup>a</sup> (0,60 – 2,30)
Hematócrito (%)	37,05 <sup>a</sup> (26,70 – 68,30)	36,30 <sup>a</sup> (17,00 – 69,70)
Dímero-D (mg/L)	0,10 <sup>a</sup> (0,10 – 0,30)	0,10 <sup>a</sup> (0,10 – 0,30)
Fibrinogênio (mg/dL)	1,00 <sup>a</sup> (0,00 – 2,00)	0,50 <sup>a</sup> (0,00 – 2,00)

Médias seguidas pela mesma letra na linha não diferem entre si pelo teste de Wilcoxon ( $p < 0,05$ ).

## V DISCUSSÃO

O parto em humanos é um dos fenômenos naturais no qual há intervenção do profissional de saúde, médico e enfermeiro, e a utilização de instrumentos e medicações que aliviem o sofrimento materno (ACKER et al., 2006). Existem vários relatos sobre a colheita de sangue do cordão umbilical (SCU) em humanos, sendo que determinados fatores durante a colheita podem alterar suas características (VADEN, 2013).

Com base nos resultados obtidos, demonstrou-se que não há diferenças entre as concentrações plasmáticas de dímero-D nas vacas e bezerros com até 24 horas de nascimento. A investigação de defeitos hemostáticos em recém-nascidos é limitada pela falta de valores normais de referência, pois o sistema de coagulação do neonato difere em muitos aspectos dos adultos (TAY et al., 2003).

Em estudos realizados em humanos, não foram encontradas diferenças nas concentrações plasmáticas de dímero-D entre bebês do sexo feminino e masculino (TAY et al., 2003). No presente estudo não foi possível avaliar se esta diferença poderia ocorrer em relação a machos e fêmeas, pois o nascimento de machos foi maior do que de fêmeas.

O dímero-D plasmático é um produto de degradação que tem reação cruzada com a fibrina e, quando dosado através do método ELISA quantitativo, tem se mostrado altamente sensível (acima de 99%) em casos de tromboembolismo pulmonar (TEP) ou trombose venosa profunda (TVP), com um valor de corte de 0,5 mg/L em humanos (WADA et al., 2003). No líquido peritoneal de vacas saudáveis a concentração de dímero-D é < 0,6 mg/L enquanto nos casos clínicos de peritonite não-cirúrgica estes valores variam de 9 a 16 mg/L (WIELE et al., 2008).

Os valores de referência para animais de pequeno porte e equinos parecem ser semelhantes aos de humanos (WIELE et al., 2008). Nos animais de companhia (cães e gatos) o valor de referência para o dímero-D é  $<0,25\text{mg/L}$  usado em teste para detectar CID, trombose e hipercoagulabilidade (SUEHIRO et al., 1991) O padrão de normalidade de dímero-D no plasma de equinos, determinado através de ELISA, é de  $1\text{ mg/L}$  (SIMÕES, 2008), enquanto que no líquido peritoneal de animais não afetados por afecções GI, quantificados pelo teste de aglutinação em látex, os valores variam de  $0,004$  a  $0,088\text{ mg/L}$  (DELGADO et al., 2009).

Observou-se no presente estudo que tanto as vacas quanto os bezerros apresentaram o valor máximo de dímero-D igual a  $0,3\text{ mg/L}$ , portanto sendo semelhantes aos valores de referência para humanos que variam de  $0,068$  a  $0,494\text{ mg/L}$  (HENRY, 2001).

Em humanos, os valores de referência para dímero-D parecem estar relacionados com a idade, uma vez que estes valores durante o 1º dia de vida foram nitidamente mais elevados em recém-nascidos saudáveis do que em bebês mais velhos, crianças ou adultos (ARMENGOU et al., 2008).

A análise do ensaio de dímero-D como uma ferramenta de triagem para a exclusão da presença de trombo atrial mostrou ser um melhor marcador único do risco de tromboembolismo em humanos (BOUNAMEAUX et al., 1988; DINISIO et al., 2007; GOLDBERGER et al., 1988; STRICKLAND et al., 1998). Em bovinos com suspeita de trombose da veia cava caudal, o teste preconizado é o de coagulação de glutaraldeído, seguido por análises hematológicas e bioquímicas (BRAUN, 2002).

O dímero-D é uma medida importante para detectar mudanças na fibrinólise que estão relacionadas com coagulopatias e também pode ser utilizado em coagulopatias relacionadas com isquemia e inflamação grave em vacas com deslocamento do abomaso, sendo considerado um teste rápido e fácil de ser realizado (GROSCHKE et al., 2010).

Uma análise do perfil de coagulação e suas anormalidades é um dos principais indicadores da homeostase sistêmica. Em medicina veterinária, as mudanças no perfil de coagulação foram relatados em cães após ovariectomia, em vacas durante indigestão (GOKCE et al., 2006), em cavalos infectados com o vírus da influenza (DABROWSKA et al., 2000), em bovinos afetados com deslocamento abomasal a esquerda (SANDHOLM et al., 1995) e em bezerros recém-nascidos com doenças respiratórias e do trato gastrointestinal (GOKCE et al., 2006).

Em equinos, as doenças vasculares estão geralmente associadas à trombose isquêmica, incluindo laminite, artrite verminótica, vasculites (púrpura hemorrágica, imunomediada, artrites virais), trombocitose, trombose ilíaca idiopática, trombose arterial dos membros, infarto pulmonar, tromboflebite ou trombose jugular espontânea, coagulação intravascular disseminada, inibição da fibrinólise, e raramente, determinadas deficiências adquiridas de antitrombina e coagulopatias de consumo de proteínas C e S (BAYARS et al., 2003). Nos equinos adultos a tromboflebite jugular e laminite são as doenças vasculares de ocorrência mais frequentes (BAYARS et al., 2003; WIELE et al., 2008).

A diarreia neonatal é a maior causa de perdas econômicas em gado bovino, como um resultado do crescimento retardado, custo do tratamento, e as mortes. O risco de mortalidade de bezerros nascidos vivos com menos de 1 mês de idade tem sido relatada a variar de 15% a 30% em explorações com sérios problemas de gestão. As causas mais comuns de morte estão relacionadas a doenças infecciosas como a diarreia, pneumonia e septicemia. A mortalidade associada com estas doenças parece resultar de bacteriemia, viremia e endotoxemia (SOBIECH et al., 2013).

As concentrações plasmáticas de dímero-D aumentam significativamente em bezerros com diarreia, enquanto a atividade AT III e a contagem de plaquetas apresentam uma queda em seus valores. No presente trabalho os valores de dímero-D apresentaram-se entre 0,1 a 0,3 mg/L e poderão

ser utilizados por exemplo para avaliar bezerros que apresentam diarreia com risco CID.

As concentrações plasmáticas de dímero-D aumentadas são indicativas da ativação secundária do sistema fibrinolítico, precedido por coagulação e ativação de trombina de produção, que são sintomas típicos de CID (SOBIECH et al., 2013). Níveis de dímero-D aumentados também sugerem que as quantidades excessivas de fibrinogênio convertido em fibrina dentro dos vasos sanguíneos sofrem degradação fibrinolítica (SOBIECH et al., 2013).

A septicemia é a causa mais comum de morte em neonatos. Esta condição clínica está associada com a síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) provocada por infecção. A progressão da SIRS conduz à ativação sistêmica do sistema de coagulação, resultando na formação de fibrina intravascular e coagulação intravascular disseminada (CID). Diversos estudos indicam que os mecanismos de sepse incluem excesso de ativação da cascata de coagulação, a inibição dos anticoagulantes naturais endógenos, e fibrinólise prejudicada dentro da microcirculação, este leva à deposição de fibrina, que contribuem para a hipoperfusão que eventualmente resulta em danos nos tecidos e disfunção de órgãos (DECEMBRINO et al., 2010; REVERDIAU-MOALIC et al., 1996).

O valor preditivo em humanos e cães é alto, e um resultado negativo para dímero-D é suficiente para excluir a doença tromboembólica na maioria dos casos, muitas vezes substituindo outras técnicas invasivas de diagnóstico (REVERDIAU-MOALIC et al., 1996). Aumentos na concentração plasmática de dímero-D tem sido relacionados à septicemia em recém-nascidos humanos e cães com sepse de origem natural (REVERDIAU-MOALIC et al., 1996).

A sepse grave quase sempre produz uma coagulopatia subclínica, que se manifesta pelo aumento dos níveis de dímero-D e pela alteração do sistema da proteína C (BERNARD et al., 2001). Em todos os pacientes com sepse grave os valores de dímero-D estavam acima do normal e pacientes com falência de

órgãos apresentavam níveis de fibrinogênio mais elevados (WILLRICH et al., 2007). Em humanos, o prematuro e o recém-nascido apresentam um estado de hipercoagulabilidade; onde se observa aumento dos receptores de trombosmodulina no endotélio da microcirculação e diminuição da resposta a proteínas ligadas a anticoagulação (proteína C ativada, entre outras) (RIBERA et al., 2011).

As alterações hemostáticas na gravidez compreendem um aumento dos fatores de coagulação, que são dependentes da vitamina K (fatores II, VII, IX e X), do fator VIII, do FvW, do FT e do fibrinogênio (GODOI, 2012).

O fibrinogênio é uma proteína de consumo e reposição rápida, encontrando-se hipofibrinogenemia somente em casos crônicos de CID 1 (HERRERA, 2002). Os níveis anormais de fatores fibrinolíticos também pode contribuir para um estado de hipercoagulabilidade (ARMENGOU et al., 2008). Em processos inflamatórios, as concentrações de fibrinogênio elevam-se entre 3 – 4 dias e mantêm-se elevadas por dias ou mesmo semanas, dependendo da cronicidade da enfermidade. Em cadelas, aumentos na concentração sérica de várias proteínas de fase aguda, incluindo o fibrinogênio, são observados durante a gestação, observando-se um pico de fibrinogênio na quinta semana de gestação e durante o parto (TRENT et al., 1986).

Em humanos, o aumento da concentração de fibrinogênio pode ser indicativo da maior produção de proteínas de fase aguda, excedendo a produção de fibrinogênio devido ao seu consumo durante o desenvolvimento de CID, a qual está associada à hipofibrinogenemia (LEVI; CATE, 1999). Em grandes animais, a hipofibrinogenemia é observada apenas durante a evolução de algumas enfermidades (SOBIECH et al., 2013). Isso pode ser o resultado da síntese hepática, durante o aumento do consumo de CID, degradação durante hiperfibrinólise primária, ou perda não compensada durante hemorragia massiva (SOBIECH et al., 2013). Hipofibrinogenemia é uma manifestação incomum da CID em animais de grande porte e, quando presente, está mais relacionada à

presença de disfunção hepática concomitante à doença primária (SOBIECH et al., 2013).

Em humanos, durante o período gestacional observa-se uma alteração dos componentes da cascata de coagulação. O fibrinogênio, precursor da fibrina, apresenta uma elevação de sua concentração em cerca de 50%, pré-gestacional de 2000-4000mg/L, gravídico de 3000-6000mg/L. Outros fatores que apresentam aumento em seus níveis plasmáticos são: fatores VII, VIII, IX e X. Mesmo ocorrendo elevação do plasminogênio, a fibrinólise está diminuída devido ao aumento nos níveis do inibidor do plasminogênio ativado (PAIx). Assim, a adaptação da hemostasia durante o ciclo gravídico-puerperal possui uma tendência à trombose, mais observada próximo ao termo e no pós-parto, com o intuito de diminuir as perdas sanguíneas (CAVALCANTE et al., 2003).

No presente estudo observou-se um aumento de 85,7% nas concentrações plasmáticas de fibrinogênio em ambos os grupos em relação aos valores de referência normais para esta espécie entre 200–700 mg/L (RADOSTITS et al., 2002). Estes achados são semelhantes àqueles descritos em mulheres (CAVALCANTE et al., 2003) e cadelas (TRENT et al., 1986).



## VI CONCLUSÃO

Conclui-se que foi possível estabelecer intervalos de referência para as concentrações plasmáticas de dímero-D em vacas pós-parto e em bezerros recém-nascidos. Isso poderá ser utilizados para avaliação de animais com enfermidades que tem o risco potencial de desenvolver CID (diarreia, sepse, doenças tromboembólicas). Além disso, observou-se que as concentrações plasmáticas de dímero-D e de fibrinogênio não foram diferentes entre vacas pós-parto e bezerros com até 24 horas de idade.

## REFERENCIAS

ACOSTA, S.; BJORK, M. Acute trombo-embolic occlusion of the superior mesenteric artery: A prospective study in a well defined population. **Eur. J. Vase Endovase Surg.**, v. 26,n. 2, p. 179-183, 2003.

ACOSTA, S.; NILSON, T. K.; BJORK, M. Preliminary study of D-dimer as possible marker of acute bowel ischemia. **Br. J. Surg.**, v. 88, n. 3, p. 385-388, 2001.

ACKER, J. I. et al. As parteiras e o cuidado com o nascimento. **Rev. Bras. Enf.**, v. 59, n. 5, p. 647-651, 2006.

ADAM, S. S; KEY, N. S.; GREENBERG, C. S. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. **Blood**, v. 113, n. 13, p. 2878-2887, 2009.

ALTINYOLLAR, H.; BOYABATLI, M.; BERBEROGLU, U. D-dimer as a marker for early diagnosis of acute mesenteric ischemia. **Thromb. Res.**, v. 117,n. 4, p. 463-467, 2006.

ADREW, M. et al. Maturation of the hemostatic system during childhood. **Blood.**, v. 80,n. 8, p. 1998-2005, 1992.

ADREW, M. et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. **Blood.**, v. 70,n. 1, p. 165-172, 1987.

ARMENGOU, L.; MONREAL, I.; NAVARRO, T. M. Plasma D-dimer concentration in sick newborn foals. **J. Vet. Intern. Med.**, v. 22, n. 2, p. 411-417, 2008.

BAYARS, T.; DAVIS, D.; DIVERS, T. J. Coagulation in the equine intensive-care patient. **Clin. Tech. Equine Pract.**, v. 2, n. 2, p. 178-187, 2003.

BAKER, D. C. Diagnóstico dos distúrbios hemostáticos. In: THRALL, M. A. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. São Paulo: Roca, 2007. p. 170-187.

BEJAMIN, M. M. **Interpretation of hematologic findings**. Outline of Veterinary Clinical Pathology, 3. ed. Ames: Iowa State University, 1978. p. 76-107.

BERNARD, G. R. et al. Recombinant human protein C worldwide evaluation in severe sepsis (proWESS) study group. **N. Engl. J. Med.**, v. 344, n. 10, p. 699-709, 2001.

BOUNAMEAUX, H. et al. Diagnostic value of plasma D-dimer in suspected pulmonary embolism. **Lancet.**, v. 2, n. 8611, p. 628-629, 1988.

**BRAUN, U.** Entzündung und Verstopfung der hinteren Hohlvene. In: DUKSEN, G.; GRUNDER, H. D.; STOBUM, E. D. S. **Innere Medizin. chirurg. des rektum**. 4. ed. Berlin: Parey Buchverlag, 2002.

BUENO, A. C. D. et al. Ultrasonographic diagnosis: cranial vena cava thrombosis in cow. **Vet. Radiol. Ultrasound.**, v. 41, n. 6, p. 551-553, 2000.

CAVALCANTE, M. B.; ALENCAR JUNIOR, C. A.; ALMEIDA, F. M. L. Fatores de risco para tromboembolismo na gestação. **Femina.**, v.31, n. 9, p. 819-822, 2003.

CESARINI, C. et al. Association of admission plasma D-dimer concentration with diagnosis and outcome in horses with colic. **J. Vet. Intern. Med.**, v. 24, n. 6, p. 1490-1497, 2010.

CIRINO, C. M. et al. Tratamento da síndrome da veia cava superior. **J. Bras. Pneumol.**, v. 31, n. 6, p. 540-550, 2005.

COLLA, M. F. **Valor da haptoglobina no plasma comparado com a contagem de células somáticas do leite no diagnóstico da mastite subclínica em vacas leiteiras**. 66f. 2009. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2009.

COLE, D. C.; ROUSSEL, A. J.; WHITNEY, M. S. Interpreting a bovine CBC; evaluation the leukon and acute-phase proteins. **Vet. Med.**, v. 92, n. 5, p. 470-478, 1997.

- COLLATOS, C. et al. Intravascular and peritoneal coagulation and fibrinolysis in horses with acute gastrointestinal tract diseases. **J. Am. Vet. Med. Assoc.** v. 207, n. 4, p. 465-470, 1995.
- CORDEIRO, S. Z. B.; CORDEIRO, P. B. Síndrome de veia cava superior. **J. Pneumol.**, v. 28, n. 5, p. 288-293, 2002.
- CUNHA, D. C. O.; ROCHA, R. D. R. Tromboembolismo pulmonar: aspectos gerais e aplicabilidade diagnóstico da dosagem sérica de dímero-D. **Pós Rev. Centro Univ. Newton Paiva**, v. 5, p. 325-331, 2012.
- DABROWSKA, J. et al. State of the coagulation system in horses infected with equine influenza vírus. **Med. Weter.**, v. 56, n. 3, p. 172-176, 2010.
- DECEMBRINO, L. A. et al. Protein C concentrate as adjuvante treatment in neonates with sepsis- induced coagulopathy: a pilot study. **Shock.**, v. 34, n. 4, p. 341-345, 2010.
- DELGADO, M. et al. Peritoneal D-dimer concentration for assenssing peritoneal fibrinolytic activity in horses with colic. **J. Vet. Intern. Med.**, v. 23, n. 4, p. 882-889, 2009.
- DEMPKE, W. et al. Diagnostic and therapeutic management of the superior vena cava syndrome **Med. Klin.**, v. 94, n. 12, p. 681-684, 1999.
- DI NISIO, M. et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. **J. Thromb. Haemost.**, v. 5, n. 2, p. 296-304, 2007.
- FOX, P. R.; SISSON, D.; MOISE, N. S. **Textbook of canine and feline cardiology**: principles and clinical practice. Philadelphia: W. B. Saunders, 1999. p. 995.
- FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. R. **Farmacologia clinica fundamentos da terapêutica racional**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 1074p.

- GAFFNEY, P. J. Monoclonal antibodies to crosslinked fibrina degradation products (XL-FDP). Evolution in a variety of clinical conditions. **Br. J. Haematol.**, v. 68, p. 91-96, 1988.
- GENTRY, P. A.; LIPTRAP, R. M. Comparative hemostatic protein alterations accompanying pregnancy and parturition. **Can. J. Physiol. Pharmacol.**, v. 66, n. 6, p. 671-678, 1988.
- GOKCE, H. I.; CIHAN, M. Altertions in coagulation profiles and biochemical and haematological parameters in cattle with traumatic reticuloperitonitis. **Vet. Res. Comm.**, v. 31, n. 5, p. 529-537, 2007.
- GOKCE, H. I. et al. Investigation of the coagulation profile in calves with neonatal diarrhoea. **Turk. J. Vet. Anim. Sci.**, v. 30, n. 3, p. 223-227, 2006.
- GOLDHABER, S. Z. et al. Utility of cross-linked fibrin degradation products in the diagnosis of pulmonary embolism. **J. Am. Heart.**, v. 116, n. 1, p. 505-508, 1988.
- GODOI, L. R. **Pré- eclampsia grave: via do fator tissular e polimorfismos, gene do fator VII.** p. 132. Tese (Doutorado Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, 2012.
- GROSCHE, A.; FURLL, M.; WITTEK, T. Peritoneal fluid analysis in dairy cows with left displaced abomasum and abomasal volvulus. **Vet. Rec.**, v. 170, n. 16, p. 413, 2012.
- HENRY, I. **Clinical diagnosis and management by laboratory methods.** Philadelphia: WB Saunders, 2001. p. 1512
- HERRERA, M. V. Coagulación intravascular disseminada. **Univ. Méd.**, v. 43, n. 1, p. 30-32, 2002.
- HIDAKA, Y. et al. Three dogs under 2 years of age with heartowrm caval syndrome. **J. Vet. Med. Sci.**, v. 65, n. 10, p. 1147-1149, 2003.

HUDSON, I. R. B. et al. Increased concentrations of D-dimers in newborn infants. **Arch. Dis. Child.**, v. 65, n. 4, p. 383-384, 1990.

KALIL, J. A. et al. Investigação da trombose venosa na gravidez. **J. Vasc. Bras.**, v. 7, n. 1, p. 28-37, 2008.

KEE, S. T. et al. Superior vena cava syndrome: treatment with cateter- directed thrombolysis and endovascular stent. **Radiology.**, v. 206, n. 1, p. 187-193, 1998.

KELLY, J. et al. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. **Arch. Intern. Med.**, v. 162, n7, p. 747-756, 2002.

KOVACS, M. J. et al. A Comparison of three rapid d-dimer methods for the diagnosis of venous thromboembolism. **B. J. Haem.**, v. 115, n. 1, p. 140-144, 2001.

KRISTENSEN, A. T. Laboratory testing of coagulation disorders. In: WEISS, D. J.; WARDROP, K. L. **Schalms's Veterinary Hematology**. 6. Ed. Wiley-Blackwell, 2008. p. 1082-1100.

LEVI, M.; CATE, H. T. Disseminated intravascular coagulation. **New. Engl. J. Med.**, v. 341, n. 8, p. 586-592, 1999.

LOTSPEICH-STEININGER, C. A. Introduction to hemostasis. In: LOTSPEICH-STEININGER, C. A.; STIENE-MARTIN, E. A.; KOEPKE, J. A. **Clinical hematology**. New York: J. B Lippincott, 1992.

MANGIERI, J. Síndromes paraneoplásicas. In: DALECK, C. R.; RODASKI, S. R.; DE NARDI, A. B. **Oncologia em cães e gatos**. 1. ed. 2009. P. 238-249.

MACKIE, I. J. Vascular integrity and platelet function. **Intern. Anesth. Clin.**, v. 23, n. 2, p. 3-21, 1985.

MONREAL, L. Editorial: d-dimer as a new test for the diagnosis of DIC and throembolic disease. **J. Vet. Intern. Med.**, v. 17, n. 6, p. 757-759, 2003.

MONREAL, L. et al. Hypercoagulation and hypofibrinolysis in horses with colic and DIC. **Equine Vet. J.**, v. 32, p. 19-25, 2000.

MORESCO, R. N. **Associação entre níveis de dímero-D, produtos de degradação da fibrina/fibrinogênio (PDF) e troponina cardíaca T na investigação dos distúrbios tromboembólicos.** 92f. 2005. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2005.

NARDI, M.; KARPATKIN, M. Pothrombin and protein C in early childhood: normal adult levels are not achieved until the fourth year of life. **J. Ped.**, v. 109, n. 5, p. 843-845, 1986.

OTT, P. et al. Assessment of D-dimer in plasma: diagnostic value in suspected deep venous thrombosis of the leg. **Acta. Med. Scand.**, v. 224, n. 3, p. 263-267, 1988.

RADOSTITS, O. M. et al. **Clínica veterinária: um tratado de doenças dos bovinos, ovinos, suínos, caprinos e equinos.** 9. ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2002. p. 102-136.

REVERDIAU-MOLIAC, P. et al. Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus. **Blood.**, v. 88, n. 3, p. 900-906, 1996.

RIBERA, T. L.; ARMENGOU, L. J. R.; PRADES, M. Synovial fluid D-dimer concentration in foals with septic joint disease. **J. Vet. Intern. Med.**, v. 25, n. 5, p. 1113-1117, 2011.

SHADHOLM, M. et al. D-dimer improves the prognostic value of combined clinical and laboratory data in equine gastrointestinal colic. **Acta Vet. Scand.**, v 36, n. 2, p. 255-272, 1995.

SILVA, E. B. **Avaliação leucocitária, relação albumina/globulina, proteína plasmática e fibrinogênio de bovinos da raça nelore, confinados e**

**terminados a pasto.** 83 f. Tese (Doutorado)- Universidade Federal de Goiás. Goiânia, 2006.

SILVERA, R. C.; GIACOMINI, C.; PROCIANOY, R. S. Neonatal sepsis and septic shock: concepts update and review. **Rev. Bras. Ter. Intensiva**, v. 22, n. 3, p. 280-290, 2010.

SIMÕES, C. I. C. P. M. **Trombocitopénia imuno-mediada na clinica de animais de companhia.** 104 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Técnica de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária, 2008.

SOBIECH, P. et al. Changes in blood acid-base balance parameters and coagulation profile during diarrhea in calves. **Polish J. Vet. Scien.**, v. 16, n. 3, p. 543-549, 2013.

SUEHIRO, A. et al. Clinical Significance of new coagulation and fibrinolytic markers in ischemic stroke patients. **Stroke.**, v. 22, n. 11, p. 1369-1379, 1991.

SUTTON, R. H.; HOBMAN, B. The value of plasma fibrinogen estimations in cattle: a comparison with total leukocyte and neutrophil counts. **New Zeland. Vet. J.**, v. 23, n. 3, p. 21-27, 1975.

STRICKLAND, K. N. Canine and feline caval syndrome. **Clin. Tech. Small Anim. Pract.**, v. 13, n. 2, p. 88-95, 1998.

TAY, S. P.; CHEONG, S. K.; BOO, N. Y. Circulating tissue factor, tissue factor pathway inhibitor and D-dimer in umbilical cord blood of normal term neonates and adult plasma. **Blood Coagul. Fibrinolysis.**, v. 14, n. 2, p. 125-129, 2003.

TRENT, A. M.; BAILERY, J. V. Bovine peritoneum: fibrinolytic activity and adhesion formation. **Am. J. Vet. Res.**, v. 47, n. 3, p. 653-656, 1986.

TROY, G. C. An overview of hemostasis. **Vet. Clin. North. Am. Small. Animal Pract.**, v. 18,n,1, p. 5-20, 1988.



VADEN, I. **Exames laboratoriais e procedimentos diagnósticos em cães e gatos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. p. 48.

VINE, A. K. Recent advances in haemostasis and thrombosis. **Retina.**, v. 29, n. 1, p. 1-7, 2009.

WADA, H. et al. High plasma fibrogen leve lis associated with poor clinical outcome in DIC patients. **Am. J. Hematol.**, v. 72, n. 1, p. 1-7, 2003.

WAGNER, J. E. Umbilical cord blood stem cell transpalntation. **Am. J. Ped. Hemat/Onc.**, v. 15, n,2, p. 169-174, 1993.

WIESS, D. J.; PERMAN, V. P. Assessment of the hematopoietic system in ruminants. **Vet. Clin. North Am. Food Animal Prac.**, v. 8, n. 2, p. 411-429, 1992.

WIELE, C. M. V. et al. Cranial vena caval syndrome secondary to transvenous pacemaker implatation in two dogs. **J. Vet. Card.**, v. 10, n. 2, p. 155-161, 2008.

WILLRICH, M. A. V. **Qual o valor dímero-D no diagnóstico do tromboembolismo pulmonar**. Artigo científico. Lab. Vener Willrich., 2007.

WIEMER, P.; GRUYS, E.; VAN HOECK, B. A study of seven diferente types pf grafts for jugular vein transplantation in the horse. **Res. Vet. Sci.**, v. 79

ZAGO, M. A; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Hematologia: fundamentos e prática**. ed. rev. Atual. São Paulo: Atheneu.. 2005. 1081p.