

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)  
autor(a), o texto completo desta tese  
será disponibilizado somente a partir  
de 21/04/2021.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP  
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**PROTEINOGRAMA SÉRICO E SUA RELAÇÃO COM A  
REPARAÇÃO ÓSSEA EM COELHOS (*Oryctolagus  
cuniculus*) SUBMETIDOS À OSTECTOMIA PARCIAL DO  
RÁDIO**

**Karina Calciolari**

Médica Veterinária

2019

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP  
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**PROTEINOGRAMA SÉRICO E SUA RELAÇÃO COM A  
REPARAÇÃO ÓSSEA EM COELHOS (*Oryctolagus  
cuniculus*) SUBMETIDOS À OSTEECTOMIA PARCIAL DO  
RÁDIO**

**Karina Calciolari**

**Orientador: Prof. Dr. Associado Bruno Watanabe Minto**

Tese de apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus de Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Cirurgia Veterinária.

**2019**

C144p      Calciolari, Karina  
Proteinograma sérico e sua relação com a reparação óssea em coelhos (*Oryctolagus cuniculus*) submetidos à ostectomia parcial do rádio / Karina Calciolari. -- Jaboticabal, 2019  
44 p. : il., tabs., fotos

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal  
Orientador: Bruno Watanabe Minto

1. Inflamação. 2. Fraturas Ósseas. 3. Ortopedia Veterinária.  
4. Proteinograma. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.



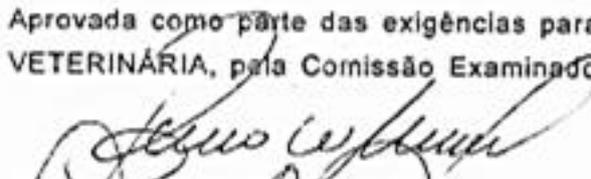
CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

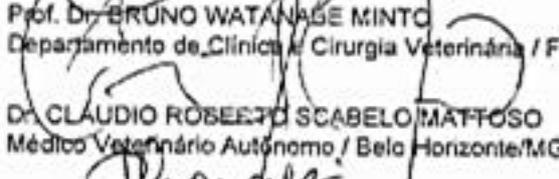
TÍTULO DA TESE: PROTEINOGRAMA SÉRICO E SUA RELAÇÃO COM A REPARAÇÃO ÓSSEA EM COELHOS (*Oryctolagus cuniculus*) SUBMETIDOS À OSTECTOMIA PARCIAL DO RÁDIO

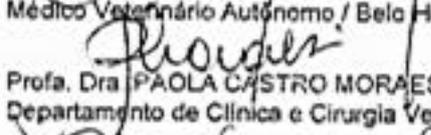
AUTORA: KARINA CALCIOLARI

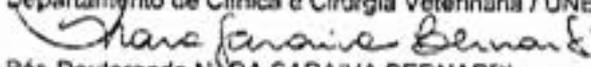
ORIENTADOR: BRUNO WATANABE MINTO

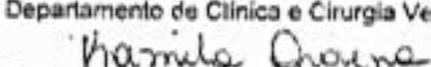
Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em CIRURGIA VETERINÁRIA, pela Comissão Examinadora:

  
Prof. Dr. BRUNO WATANABE MINTO  
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal

  
Dr. CLAUDIO ROBERTO SCABELO MATTOSO  
Médico Veterinário Autônomo / Belo Horizonte/MG

  
Profa. Dra. PAOLA CASTRO MORAES  
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / UNESP / FCAV - Jaboticabal

  
Pós-Doutoranda NARA SARAIVA BERNARDI  
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária-FCAV/UNESP / Jaboticabal/SP

  
Dra. KAMILA GRAVENA  
Coordenadora de Defesa Agropecuária da Secretaria de Agricultura e Abastecimento do Estado de São Paulo / Botucatu/SP

Jaboticabal, 21 de outubro de 2019

## **DADOS CURRICULARES DA AUTORA**

KARINA CALCIOLARI – nascida em São Carlos /SP, em 16 de outubro de 1987, filha de Leonelo Antônio Calciolari e Aparecida Donizetti Rabello Calciolari. Graduada em Medicina Veterinária pela Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - Universidade Estadual Paulista (UNESP) em dezembro de 2011 sob orientação do prof. Dr. Bruno Watanabe Minto e coorientação do prof. Dr. José Corrêa de Lacerda Neto. Especialista em Clínica e Cirurgia de Grandes Animais (aprimoramento) pelo curso de pós-graduação *Latu Sensu* da Universidade de Franca (UNIFRAN) Franca /SP, sob orientação do prof. Dr. José Abdo de Andrade Hellú, obtendo título em janeiro de 2014. Mestre em Cirurgia Veterinária pela Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinária – Universidade Estadual Paulista (UNESP), Câmpus de Jaboticabal sob orientação do prof. Dr. José Correa de Lacerda Neto e coorientação da Dra. Kamila Gravena obtendo o título em fevereiro de 2016. No mesmo ano deu início ao curso de pós-graduação *Stricto Sensu* (doutorado) na mesma área de interesse e instituição sob orientação do prof. Dr. Bruno Watanabe Minto com término previsto para dezembro de 2019.

*“A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original”.*

(Albert Einstein)

## DEDICATÓRIA

Dedico esse manuscrito a todos animais que fizeram parte da minha jornada acadêmica até hoje, em especial aos cavalos... a razão por ter iniciado na profissão... e a razão por permanecer nela. Dedico a todos que fizeram parte da minha vida. Ao primeiro e querido Goldy, com quem entrei no mundo equino e que me ensinou sobre superação. À Tinker Bell que me deu forças para acreditar que podemos dar o melhor de nós, mesmo em situações difíceis. Ao meu doce Karamelo, a realização de um sonho e quem me levou a desejada prova de 1 metro, me ensinou sobre foco, perseverança, dedicação... e com quem aprendi o quanto dói perder alguém tão amado... À geniosa Kiara, minha querida pimenta, chegou em uma hora adversa, cheia de forças e opinião. Ela me ensinou o quanto dela tenho dentro de mim... e que é possível se adaptar. Dedico a cada cavalo que cuidei e que me deram a honra de crescer pessoal e profissionalmente.

Dedico também a todos professores que trouxeram “luz” a minha jornada, sem eles nunca teria chegado até aqui!

*“Lâmpada para os meus pés é a tua palavra e, luz para os meus caminhos.”*

*(Salmo 119.105)*

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente queria agradecer a Deus por permitir e me dar forças na realização desse doutorado.

Agradeço ao professor Bruno, meu orientador, quem abraçou uma causa que não era dele e me deu a oportunidade de realizar um projeto e defendê-lo como Tese. Professora obrigada por me receber e me ajudar nessa jornada!!! Agradeço também aos professores e profissionais que dispuseram de tempo e conhecimento para melhorar esse manuscrito no exame de qualificação e defesa: Paola, Luis Gustavo, Nara, Kamila e Cláudio.

A minha família, que independente dos caminhos que fui escolhendo nesses 12 anos de medicina veterinária, sempre acabaram me apoiando.

Aos amigos, primeiramente a Adrielly que deu espaço dentro do seu projeto e permitiu o desenvolvimento dessa Tese. Foram 9 meses de trabalho intenso sem a qual não teria sido possível. Agradeço também ao Julian, Pedro, Dayvid e Felipe que deram muito apoio durante esse período.

A veterinária, os cavalos e Jaboticabal me permitiram fazer amigos inestimáveis como a Lisiane, pessoa que esteve presente em um dos momentos mais difíceis que passei durante o doutorado, me deu o ombro e nunca me deixou desistir. Agradeço também a Nara que sempre me ajudou e deu apoio durante toda pós-graduação, a Kamila pela parceria e sempre me estimular a escrever. Ao Marcio e o Darcio que sempre me receberam e me proporcionaram momentos de alegria com os cavalos. Agradeço aos amigos que deixo em Jaboticabal e que de alguma forma colaboraram com essa jornada.

Aos técnicos do laboratório: Renata, Paulo, Cláudia e Eduardo que foram determinantes para as análises desse projeto. Agradeço também ao professor Alan Panosso que auxiliou no processamento das análises estatísticas.

Agradeço ao CNPQ o qual foi determinante para realização dessa pesquisa e ao professor Carlos Valadão por nos disponibilizar seu laboratório onde os procedimentos cirúrgicos foram efetuados.

*Muito obrigada!*

## SUMÁRIO

	Página
RESUMO:.....	iv
ABSTRACT .....	v
LISTA DE TABELAS .....	vi
LISTA DE FIGURAS .....	vii
LISTA DE IMAGENS (CAPÍTULO 2).....	viii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	x
CAPÍTULO 1 - Considerações gerais.....	1
1. INTRODUÇÃO .....	1
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	2
2.1 Resposta Inflamatória.....	2
2.1.1 Leucograma .....	3
2.1.1.1. Neutrófilos .....	3
2.1.1.2. Eosinófilos .....	4
2.1.1.3. Basófilos.....	4
2.1.1.4. Linfócitos .....	4
2.1.1.5. Monócitos .....	4
2.1.1.6. Leucograma de Estresse.....	5
2.2 Proteínas de Fase Aguda .....	5
2.2.1 Proteína C Reativa (pCR) .....	7
2.2.2 Haptoglobina.....	8
2.2.3 Fibrinogênio .....	9
2.2.4 Ceruloplasmina .....	9
2.2.5 Albumina.....	9
2.2.6 Transferrina.....	10
2.2.7 Métodos de Aferição de PFAs .....	10
2.3 Traumatologia e Resposta Inflamatória .....	15
3. OBJETIVOS GERAIS.....	17
3.1 Objetivos específicos.....	17
4. HIPÓTESE.....	18
5. JUSTIFICATIVA .....	18
6. REFERÊNCIAS.....	19

CAPÍTULO 2 – Artigo científico nas normas do periódico Ciência Rural - Revista Científica do Centro de Ciências Rurais da Universidade Federal de Santa Maria - ISSN Eletrônico: 1678-4596.....	24
RESUMO.....	24
ABSTRACT .....	25
MATERIAL E MÉTODOS.....	27
RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	30
CONCLUSÕES .....	38
REFERÊNCIAS.....	39
CAPÍTULO 3 – Considerações Finais.....	44

## CERTIFICADO

Certificamos que o projeto de pesquisa intitulado **"Uso do decanoato de nandrolona no tratamento de não união óssea em fraturas do rádio. Estudo experimental em coelhos"**, protocolo nº 019155/17, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Bruno Watanabe Minto, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao Filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, no decreto 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), da FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS, UNESP - CÂMPUS DE JABOTICABAL-SP, em reunião ordinária de 07 de dezembro de 2017.

Vigência do Projeto	05/03/2018 a 05/03/2020
Espécie / Linhagem	<i>Oryctolagus cuniculus</i> / Leporina - Nova Zelândia
Nº de animais	48
Peso / Idade	4 Kg / 170 dias
Sexo	Ambos os sexos
Origem	Biotério da Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho"

Jaboticabal, 07 de dezembro de 2017.



**Prof. Dr. Everson Cid Rigobelo**  
 Vice Coordenador – CEUA

**PROTEINOGRAMA SÉRICO E SUA RELAÇÃO COM A REPARAÇÃO  
ÓSSEA EM COELHOS (*Oryctolagus cuniculus*) SUBMETIDOS À  
OSTECTOMIA PARCIAL DO RÁDIO**

**RESUMO** - Os traumas ósseos desencadeiam resposta inflamatória aguda e conseqüentemente alteram a concentração sérica das proteínas de fase aguda (PFAs), podendo essas serem um parâmetro para avaliação da evolução do processo inflamatório relacionado a ortopedia. Objetivou-se avaliar a efetividade da mensuração de PFAs como um biomarcador laboratorial para diagnóstico e acompanhamento da inflamação relacionada a regeneração óssea. Foram utilizados 22 coelhos, machos jovens sendo realizado ostectomia parcial do osso do rádio direito. Para acompanhamento da evolução do processo inflamatório foram realizados hemograma, mensuração de PFAs (Albumina, Ceruloplasmina, Haptoglobina, Proteína C Reativa e Transferrina) e acompanhamento radiológico. Foi observado a melhor correlação da haptoglobina e da transferrina junto ao processo inflamatório e achados radiológicos frente as demais PFAs mensuradas. A haptoglobina apresentou pico máximo 24 horas dos pós operatório e a transferrina após 36 horas, entretanto essa última PFA já mostrou indícios de alteração (diminuiu) já nas primeiras 6 horas do pós-cirúrgico, antecipadamente a resposta leucocitária. Conclui-se que o conjunto haptoglobina, transferrina e leucograma apresentaram resultados promissores ao diagnóstico e prognóstico de processos inflamatórios relacionados a ortopedia.

**Palavras-Chave:** Fraturas ósseas, inflamação, ortopedia veterinária, proteinograma

**SERUM PROTEINOGRAM AND ITS RELATION TO BONE REPAIR IN  
RABBIT (*Oryctolagus cuniculus*) SUBMITTED TO PARTIAL RADIO  
OSTECTOMY**

**ABSTRACT** - The bone traumas trigger an acute inflammatory response. This inflammatory response alters the serum concentration of several acute phase proteins (PFAs). The PFAs which may be a parameter to evaluate the evolution of the inflammatory process related to orthopedics. The objective of this study was to evaluate the effectiveness of PFA measurement as a laboratory biomarker for diagnosis and follow-up of inflammation related to bone regeneration. Partial osteotomy of the right radius bone was performed in 22 young male rabbits. There were performed blood count, PFAs measurement (Albumin, Ceruloplasmin, Haptoglobin, C-Reactive Protein and Transferrin) and radiological follow-up to follow up the evolution of the inflammatory process. There was observe a best correlation between haptoglobin and transferrin with the inflammatory process and radiological findings compared to the other measured PFA. Heptoglobin showed a maximum peak 24 hours after surgery and transferrin after 36 hours, however this last PFA has already shown signs of alteration (decreased) in the first 6 hours after surgery, in advance of leukocyte response. It was concluded that haptoglobin, transferrin and white blood cells presented promising results for the diagnosis and prognosis of inflammatory processes related to orthopedics.

**Keywords:** bone fractures, inflammation, proteinogram, veterinary orthopedics.

**LISTA DE TABELAS**

- Tabela 1. Valores médios e desvio padrão da média ( $\pm$ ) de leucócitos totais (LT), neutrófilos segmentados (NS) , eosinófilos, monócitos e linfócitos ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ ) mensurados sangue venoso total de coelhos submetidos a ostectomia parcial do osso do rádio direito nos momentos pré-operatório (M0), 6, 24 e 36 horas (M6h, M24h e M36h), 7, 15, 21, 30 e 45 dias (M7d, M15d, M21d, M30d e M45d) do pós-cirúrgico..... 34
- Tabela 2. Valores médios seguidos do desvio padrão da média ( $\pm$ ) das proteínas de fase aguda: proteína C reativa ( $\text{mg/dL} \times 10^{-1}$ ), ceruloplasmina ( $\text{mg/dL} \times 10^{-1}$ ), haptoglobina ( $\text{mg/dL}$ ), albumina ( $\text{mg/dL}$ ) e transferrina ( $\text{mg/dL}$ ) mensuradas no soro de coelhos submetidos a ostectomia parcial do osso radial direito nos momentos (M): pré-cirúrgico (M0), 6, 24 e 36 horas (M6h, M24h e M36h), 7, 15, 21, 30 e 45 dias (M7d, M15d, M21d, M30d e M45d) do pós-cirúrgico. .... 35

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Concentração sérica de algumas proteínas de fase aguda em animais de companhia em comparação a contagem de células brancas (leucócitos totais), adaptado de Kjelgaard-Hansen e Jacobsen (2011). 7
- Figura 2. Imagem fotográfica do gel de poliacrilamida submetido a fracionamento eletroforético após ser corado com solução de azul de coomassie e posteriormente retirado o excesso de corante. A imagem ilustra o posicionamento da solução marcadora (seta) e 17 amostras de soro de coelhos (*Oryctolagus cuniculus*)..... 11
- Figura 3. Imagem obtida após densitometria computadorizada a partir da leitura do gel de poliacrilamida submetido a fracionamento eletroforético apresentando solução marcadora (seta) e 17 amostras de soro de coelhos (*Oryctolagus cuniculus*)..... 11
- Figura 4. Gráfico resultante da análise (programa computacional Marca Pontos®) da imagem computadorizada obtida por videodensitômetro do gel de poliacrilamida submetido a corrida eletroforética contendo amostra de soro de um coelho (*Oryctolagus cuniculus*)..... 12
- Figura 5. Imagem ilustrativa adaptada de Arosa e colaboradores (2012) sobre ensaios de dispersão de luz no qual a nefelometria mede a luz dispersa pelos imunocomplexos (ângulo de 90°) e a turbidimetria a luz refletida num ângulo de 180°..... 14

## LISTA DE IMAGENS (CAPÍTULO 2)

- Imagem 1. A) Exposição da diáfise distal do rádio direito de coelho após incisão de pele e divulsão de músculo adjacente, paramarcação do local da ostectomia com especímetro. B) Uso de serra oscilatória para corte da diáfise média proximal do rádio direito. C) Segmento de um centímetro de extensão seccionado da diáfise do rádio *in locu* D). Fragmento retirado e falha óssea de um centímetro. .... 28
- Imagem 2. Radiografia craniocaudal (CrCd) e mediolateral (ML) do membro torácico direito de coelho imediatamente após a cirurgia de ostectomia parcial da diáfise média proximal do rádio. Identificação da óssea (fragmento ósseo foi retirado) de aproximadamente um centímetro (vermelho). .... 29
- Imagem 3. Imagens radiográficas nas posições craniocaudal (CrCd) e mediolateral (ML) de coelho submetido a ostectomia parcial do osso radial direito com escore 1 (0 a 25% de preenchimento regenerativo da falha óssea). .... 31
- Imagem 4. Imagens radiográficas nas posições craniocaudal (CrCd) e mediolateral (ML) de coelho submetido a ostectomia parcial do osso radial direito. Escore 2 (25% a 50% de preenchimento regenerativo da falha óssea). .... 31
- Imagem 5. Imagens radiográficas nas posições craniocaudal (CrCd) e mediolateral (ML) de coelho submetido a ostectomia parcial do osso radial direito. Escore 3 (50 a 75% de preenchimento regenerativo da falha óssea). .... 32
- Imagem 6. Imagens radiográficas nas posições craniocaudal (CrCd) e mediolateral (ML) de coelho submetido a ostectomia parcial do osso radial direito. E 4 (75% a 100% de preenchimento regenerativo da falha óssea da falha óssea foi preenchida (regeneração). .... 32
- Imagem 7. Avaliação radiográfica de coelhos submetidos a ostectomia parcial do osso radial direito divididos em dois grupos: Meloxicam (receberam administração de meloxicam) e Controle (sem meloxicam) nos momentos pós-cirúrgico imediato (M0) e posteriores avaliações quinzenais, 15, 30 e 45 dias de pós-cirúrgico (M15d, M30d e D45d). A mensuração foi efetuada por escores de 1 a 4 onde 1 houve 0 a 25% da falha óssea preenchida com calo ósseo, 2: 25% a 50 %, 3: 50 a 75% e o 4: 75 a 100%. Médias seguidas por letras distintas diferem entre si ( $p \leq 0,05$ ). .... 33
- Imagem 8. Gráfico comparativo entre médias transferrina, haptoglobina (mg/dL) e linfócitos ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ ) mensurados no soro de coelhos submetidos a ostectomia parcial do osso radial direito nos momentos: pré-operatório (M0), 6, 24 e 36 horas (M6h, M24h e M36h), 7, 15, 21, 30 e 45 dias (M7d, M15d, M21d, M30d e M45d) do pós-cirúrgico. .... 36
- Imagem 9. Gráfico comparativo entre médias transferrina, haptoglobina (mg/dL) e neutrófilos segmentados ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ ) mensurados no soro de coelhos submetidos a ostectomia parcial do osso radial direito nos

momentos: pré-operatório (M0), 6, 24 e 36 horas (M6h, M24h e M36h), 7, 15, 21, 30 e 45 dias (M7d, M15d, M21d, M30d e M45d) do pós-cirúrgico..... 36

Imagem 10. Gráfico comparativo entre médias transferrina, haptoglobina (mg/dL) e hemoglobina (g/dL) mensurados no sangue de coelhos submetidos a ostectomia parcial do osso radial direito nos momentos: pré-operatório (M0), 6, 24 e 36 horas (M6h, M24h e M36h), 7, 15, 21, 30 e 45 dias (M7d, M15d, M21d, M30d e M45d) do pós-cirúrgico..... 38

## LISTA DE ABREVIATURAS

- µg:** Microgramas
- BID:** Duas vezes ao dia
- CEUA:** Comissão de Ética no Uso de Animais
- CrCd:** Craniocaudal
- dL:** Decilitro
- ELISA:** Enzyme Linked ImmunonoSorbent Assay
- EDTA:** Ácido etilenodiamino tetra-acético
- IM:** Intramuscular
- kDa:** Quilodaltons
- kg:** Quilogramas
- LT:** Leucócitos Totais
- M:** Momento
- M0:** Momento pré-cirúrgico
- M15d:** 15 dias do pós-cirúrgico
- M21d:** 21 dias do pós-cirúrgico
- M24h:** 24 horas do pós-cirúrgico
- M30d:** 30 dias do pós-cirúrgico
- M36h:** 36 horas do pós-cirúrgico
- M45d:** 35 dias do pós-cirúrgico
- M6h:** 6 horas do pós-cirúrgico
- M7d:** 7 dias do pós-cirúrgico
- Mg:** Miligramas
- ML:** Mediolateral
- mL:** Mililitro
- NS:** Neutrófilo Segmentado
- pCR:** Proteína C reativa
- PFA:** Proteínas de fase aguda
- PO:** Pós-cirúrgico
- RPM:** Rotações por minuto
- SC:** Subcutânea
- SID:** Uma vez ao dia

## **CAPÍTULO 1 - Considerações gerais**

### **1. INTRODUÇÃO**

A homeostase corporal pode ser afetada a partir de um estímulo nocivo desencadeando um processo inflamatório, local ou disseminado, o qual leva a uma resposta de fase aguda (Gruys et al., 2006, Rubio et al., 2015). A resposta inflamatória aguda é mediada por proteínas (maioria glicoproteínas) que podem aumentar (positivas) ou diminuir (negativas) diante da inflamação. Dentre essas estão as proteínas de fase aguda (PFAs), sendo a proteína C reativa (pCR), o fibrinogênio, a haptoglobina e a ceruloplasmina as mais estudadas (Kent, 1992, Cerón et al., 2005, Marnell et al., 2005).

As diferentes espécies animais respondem de forma única aos procedimentos inflamatórios, apresentando variações diferentes para determinadas PFAs. As proteínas que se destacam significativamente são nomeadas de PFAs maioritárias. Portanto para obter o diagnóstico mais preciso e com menor influência possível de outros fatores, o ideal é aferir a PFA maioritária específica de cada espécie (Jain, 1986). Vários fatores podem influenciar as concentrações basais de determinadas PFA tais como a obesidade, doenças hepáticas, renais, intestinais, parasitárias e até mesmo a gestação interferindo no diagnóstico (Kuribayashi et al., 2003, Cerón et al., 2005, Eckersall e Bell, 2010, Nemzek et al., 2012). Em cães por exemplo, o uso de fármacos anti-inflamatórios como carprofeno, meloxicam e butorfanol não apresentam ação sobre os valores de pCR, tornando essa PFA fidedigna como biomarcador na avaliação de tratamentos. Já os glicocorticoides levam ao aumento da haptoglobina. Diante disto é essencial a análise do protocolo terapêutico em conjunto a PFA, para diferenciar a da influência do estado geral do paciente e protocolo medicamentoso utilizado (Martínez-Subiela et al., 2004).

Procedimentos cirúrgicos geram alteração na homeostase, desencadeando série de respostas de fase aguda no intuito de promoverem o restabelecimento da normalidade corporal. A magnitude da alteração da concentração sérica das PFA é diretamente relacionada ao grau de lesão ou ao trauma tecidual, como por exemplo, a pCR que pode auxiliar na determinação da gravidade da afecção e no prognóstico (Surter et al., 2002, Cerón et al., 2005,

Nemzek, 2012). As PFAs, em geral, não respondem especificamente para cada afecção, dificultando a utilização destas para diagnosticar patologias subclínicas. Entretanto tendo-se em mente a PFA primária, os fatores externos envolvidos a suspeita clínica definida, pode-se ter uma ferramenta de alta sensibilidade para diagnosticar processos subclínicos e para efetuar o acompanhamento clínico da afecção (Céron et al., 2005).

No intuito de desenvolver métodos diagnósticos mais precoces, a medicina atual tem como seus maiores desafios tornas as PFA em biomarcadores adequados, para isso estudos intensivos com PFA estão sendo realizados tanto em humanos como animais. Apesar de ser resposta inespecífica, essa avaliação favorece o monitoramento de pacientes, fornecendo importantes informações quanto à gravidade e extensão da afecção, além de auxiliar no diagnóstico de apresentações subclínicas (Murata et al., 2004, Paltrinieri, 2007). Na medicina veterinária há poucos estudos relacionando processos ortopédicos com o proteinograma sérico e perfil hematológico, podendo ser alternativa e/ou adicional a verificação da eficiência de protocolos escolhidos .

## CONCLUSÕES

A haptoglobina e a transferrina foram as PFA que apresentaram melhor relação com achados leucométricos e radiológicos, favorecendo o diagnóstico. O estresse foi um fator que influenciou nos resultados de PFA como a haptoglobina, mas a avaliação em conjunto com o leucograma auxiliou ao diagnóstico da influência direta do estresse ou pelo processo inflamatório. Em geral as PFAs apresentam correlação positiva com o procedimento ortopédico avaliado auxiliando no diagnóstico e prognóstico.

## REFERÊNCIAS

- AGRAWAL, A. et al. C-reactive protein mutant that does not bind to phosphocholine and pneumococcal c-polysaccharide. **The Journal of Immunology**, v.169, n.6, p.3217–3222. 2002. Disponível em < <https://www.jimmunol.org/content/jimmunol/169/6/3217.full.pdf> > Acessado em 20 set. 2019. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.6.3217>
- ALENCAR, M.M. et al. Margin of safety of Meloxicam in dogs: deleterious effects on blood cells and gastrointestinal tract. **Ciência Rural**. v.33, p.525–32.2003. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-84782003000300021](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782003000300021)> Acessado em 20 set. 2019. DOI. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-84782003000300021>
- AMIN, H. M. et al. Hematological and Biochemical Effects of Meloxicam in Male Albino Rats. **Current Science International**. v.6, n.01 , p.23-33.2017. Disponível em < <http://www.curreweb.com/csi/csi/2017/23-33.pdf>> Acessado em 20 set. 2019.
- AL-AQL, Z.S. Molecular mechanisms controlling bone formation during fracture healing and distraction. **Journal of Dental Research**. v.87, n.2. p.107-118. 2008. Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3109437/>> Acessado em 20 set. 2019. DOI: 10.1177/154405910808700215
- CERÓN, J. Acute phase proteins in dogs and cats: Current knowledge and future perspectives. **Veterinary Clinical Pathology**.v.34, n.2, p.85–99. 2005. Disponível em < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1939-165X.2005.tb00019.x?sid=nlm%3a%20pubmed&>> Acessado em 20 set. 2019. DOI <https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2005.tb00019.x>
- CRUVINEL, W. et al. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira Reumatologia**. v.50, p.4, p.434–461. 2010. Disponível em < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0482-50042010000400008](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042010000400008)> Acessado em 20 set. 2019. DOI. <http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042010000400008>.
- DIMITRIOU, R. et al. Current concepts of molecular aspects of bone healing. **Injury**, Bristol, v.36, p.1392-1404, 2005. Disponível em < [https://www.injuryjournal.com/article/S0020-1383\(05\)00276-7/fulltext](https://www.injuryjournal.com/article/S0020-1383(05)00276-7/fulltext)> Acessado em 20 set. 2019. DOI. 10.1016/j.injury.2005.07.019

ECKERSALL, P.; BELL, R. Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. **Veterinary Journal**. v.185, n.1, p.23–27. 2010. Disponível em < [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090023310001176](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090023310001176?via%3Dihub) ?via%3Dihub> Acessado em 20 set. 2019. DOI. 10.1016/j.tvjl.2010.04.009

FREITAS, F.L.C, **Avaliação Fisiopatológica De Coelhos (*Oryctolagus cuniculus*) Infectados Experimentalmente Com Oocistos Esporulados De *Eimeria Stiedae* (Apicomplexa: Eimeriidae)**. 2009. 67f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Curso de Pós Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal.

FREITAS, F. L.C. et al. Systemic inflammatory response indicators in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) experimentally infected with sporulated oocysts of *Eimeria stiedae* (Apicomplexa: Eimeriidae). **Rev. Bras. Parasitol. Vet. (Online)**, v. 20, n. 2, p. 121-126, 2011. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S198429612011000200006&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S198429612011000200006&lng=pt&nrm=iso)> Acessado em 20 set. 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S1984-29612011000200006>.

GERMAN, A. et al. Improvement in insulin resistance and reduction in plasma inflammatory adipokines after weight loss in obese dogs. **Domestic Animal Endocrinology**. v.37, n.4, p.214–226. 2009. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073972400900071X?via%3Dihub>.> Acessado em 20 set. 2019. DOI.10.1016/j.domaniend.2009.07.001

GERSTENFELD, L.C. Fracture healing as a post-natal developmental process: molecular, spatial and temporal aspects of its regulations. **Journal of Cellular Biochemistry**. v.88, p.873-884. 2003. Disponível em <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcb.10435>.> Acessado em 20 set. 2019. DOI.10.1002/jcb.10435

GERSTENFELD, L.C. Three-dimensional reconstruction of fracture callus morphogenesis. **Journal of Histochemistry and Cytochemistry**. v..54, p.1215-1228. 2006. Disponível em <[https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1369/jhc.6A6959.2006?urlver=Z39.882003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed](https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1369/jhc.6A6959.2006?urlver=Z39.882003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed)> Acessado em 20 set. 2019. DOI.10.1369/jhc.6A6959.2006

GRUYS, E, Monitoring health by values of acute phase proteins. **Acta Histochemica**.v.108, p.3. p.229–232. 2006. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/>

science/article/pii/S0065128106000365?via%3Dihub> Acessado em 20 set. 2019. DOI: 10.1016/j.acthis.2006.03.009

HARVEY, J. W.; WEST, C. L. Prednisone-induced increases in serum alpha-2-globulin and haptoglobin concentration in dogs. **Veterinary Pathology**, v.24, n.1, p.90-92, 1987. Disponível em <<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/030098588702400115>> Acessado em 20 set. 2019. DOI:10.1177/030098588702400115

KANEKO, J. et al. **Clinical biochemistry of domestic animals**. Burlington: Academic Press. P.2008. 117-155p, 6 ed.

KENT, J. Acute phase proteins: Their use in veterinary diagnosis. **British Veterinary Journal**. v.148, n.4, p. 279–282. 1992. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1379866>>. Acessado em 20 set. 2019 DOI: 10.1016/0007-1935(92)90081-B

KJELGAARD-HANSEN M; JACOBSEN, S. Assay validation and diagnostic applications of major acute-phase protein testing in companion animals. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**. v.35, p.51-70. 2011. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272271210001447?via%3Dihub>> Acessado em 20 set. 2019 DOI: 10.1016/j.cll.2010.10.002

KURIBAYASHI, T. et al. Determination of serum C-reactive protein (CRP) in healthy beagle dogs of various ages and pregnant beagle dogs. **Experimental animals**, v.52, n.5. p. Disponível em <[https://www.jstage.jst.go.jp/article/expanim/52/5/52\\_5\\_387/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/expanim/52/5/52_5_387/_article)> Acessado em 20 set.2019. DOI:10.1538/expanim.52.387387–390. 2003.

MARNELL, L. C-reactive protein: Ligands, receptors and role in inflammation. **Clinical Immunology**, v.117, n.2, p.104–111. 2005. Disponível em<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521661605002809?via%3Dihub>> Acessado em 20 set. 2019. DOI:10.1016/j.clim.2005.08.004

MARSELL, R.; EINHORN, T.A. The biology of fracture healing. **Injury**. v.42, v.6, p.551-555. 2011. Disponível em<[https://www.injuryjournal.com/article/S0020-1383\(11\)00125-2/fulltext](https://www.injuryjournal.com/article/S0020-1383(11)00125-2/fulltext)> Acessado em 20 set. 2019. DOI. 10.1016/j.injury.2011.03.031

MITAKA, C (2005) Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectioussystemic inflammatory response syndrome. **Clinical Chemical Acta**. v.351, n.1–2, p. 17–29. Disponível em<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii>

/S0009898104004292?via%3Dihub> Acessado em 20 set. 2019.  
DOI.10.1016/j.cccn.2004.08.018

MURATA, H. et al. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: An overview. **Veterinary Journal**, v.168, n.1. p.28–40. 2004. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009898104004292?via%3Dihub>> Acessado em 20 set. 2019. DOI. 10.1016/j.cccn.2004.08.018

NEMZEK, J. Inflammatory Response In.: Tobias K, Johnston S. **Veterinary Surgery: Small Animal**, Canada, Saunders. 2012. 1-15p.

PALTRINIERI, S. Early biomarkers of inflammation in dogs and cats: The acute phase proteins. **Veterinary Research Communications**, v.31, n.1, p.125–129.2007. Disponível em <<https://link.springer.com/article/10.1007/s11259-007-0107-3>> Acessado em 20 set. 2019. DOI.10.1007/s11259-007-0107-3

PLICKERT, H. Evaluation of a point-of-care test for canine C-reactive protein. **Veterinary Clinical Pathology**. v.40, n.3, p.384-388. 2011. Disponível em <[http://www.vpdagnostico.com.br/assets/uploads/files/file\\_5a8ec2150feeacrp\\_veterinaria\\_evaluation\\_of\\_a\\_point\\_of\\_care\\_test\\_for\\_canine\\_c\\_reactive\\_protein.pdf](http://www.vpdagnostico.com.br/assets/uploads/files/file_5a8ec2150feeacrp_veterinaria_evaluation_of_a_point_of_care_test_for_canine_c_reactive_protein.pdf)> Acessado em 20 set. 2019. DOI:10.1111/j.1939-165X.2011.00339.x

R CORE TEAM. **R: A language and environment for statistical computing**. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2008 URL <https://www.R-project.org/>.

RAHN, B.A. Bone healing: histological and physiologic concepts. In: Fackelman, GE. **Bone in clinical orthopedics**. Thieme: Stuttgart. 2002. 287-326p.

RUBIO, C, et al. Acute phase response following ovariohysterectomy in female dogs. **Comparative Clinical Pathology**. v.24, n.4.p.797–804. 2015 Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-736X2018001102124](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-736X2018001102124)> Acessado em 20 set. 2019. DOI:<http://dx.doi.org/10.1590/1678-5150-pvb-5132>

SOUSA, V. L. **Efeitos do ultra som de baixa intensidade sobre a consolidação óssea em fratura de ossos longos (rádio e ulna, tíbia e fíbula) em cães (Canis familiaris)**. 2003. 127f. Dissertação (Mestrado) – Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade de São Paulo. São Paulo.

SPINELLI, M.O. et al. Parâmetros hematológicos normais em coelhos Nova Zelândia do biotério da faculdade de Medicina da USP. **RESBCAL**, v.1, n.3, p.224-228,2012. Disponível em <<http://www.sbcac.org.br/old/upload/arqupload/artigo2numero3-5368f.pdf>> Acessado em 20 set. 2019.

WENDEBERG, WO (1961) Mineral Metabolism of Fractures of the Tibia in Man Studied with External Counting of Sr<sup>85</sup>, Acta **Orthopaedica Scandinavica**, 32:sup52, 3-81, DOI: [10.3109/ort.1961.32.suppl-52.01](https://doi.org/10.3109/ort.1961.32.suppl-52.01) Acessado em 20 set. 2019.

### **CAPÍTULO 3 – Considerações Finais**

A partir do resultados obtidos e conclusões resultante do estudo comparativo a outros autores pode-se concluir alguns pontos:

- O leucograma é indispensável para avaliação do paciente e que as PFAs auxiliam o acompanhamento do pós-cirúrgico ortopédico.
- As PFAs apresentam uma importância diagnóstica e prognóstica favorável, sendo necessários estudos mais aprofundados dentro das diversas proteínas encontradas na análise eletroforética para determinar a que melhor se encaixaria como proteína majoritária.
- Apesar do método de eletroforese ser preciso, após a utilização deste para definição das PFAs de maior importância para determinada espécie seria ideal o desenvolvimento de métodos de diagnóstico rápido, eficientes e de custo reduzido.
- A haptoglobina apesar de sofrer influência do estresse trazendo resultados falso positivos, se associada aos resultados do leucograma e outras PFAs podem auxiliar no prognóstico.
- Estudos complementares realizados com correção cirúrgica buscando a consolidação direta e animais que só receberam tratamento por mobilização (sem procedimento cirúrgicos) tornam-se necessários para avaliar melhor a resposta das PFA perante a diferentes tipos de protocolos ortopédicos.