

Visão Geral Sobre Interpretações de Exames Laboratoriais Veterinários

Overview on Interpretations of Veterinary Laboratory Tests

Fernanda Cristina Gontijo Evangelista

Faculdade Anhanguera, MG, Brasil.

E-mail: fernandacge@gmail.com

Resumo

A patologia clínica é uma especialidade médica que se preocupa com o diagnóstico de doenças com base na análise laboratorial de fluidos corporais, como sangue e urina, usando as ferramentas da química, microbiologia, hematologia, patologia molecular e imuno-hematologia. A interpretação precisa dos dados de patologia clínica requer que muitos fatores fisiológicos sejam considerados e, como tal, uma única abordagem para a interpretação dos dados não pode cobrir todas as circunstâncias possíveis. O objetivo deste trabalho foi fornecer uma visão geral das práticas interpretativas para resultados de patologia clínica. O exame mais utilizado na rotina clínica veterinária é o hemograma, composto por leucograma, eritrograma e contagem de plaquetas. Este exame proporciona uma série de parâmetros quantitativos e qualitativos que podem auxiliar o clínico a identificar anemias, infecções e neoplasias e ainda, o monitoramento da evolução do tratamento. Além do hemograma, tem os testes bioquímicos que pode avaliar diversas funções fisiológicas dos animais. Embora as práticas de patologia clínica veterinária sejam semelhantes em todo o setor, as práticas comuns nem sempre são consideradas “melhores práticas”. A correlação de efeitos em parâmetros de patologia clínica com patologia anatômica e observações em vida deve ser feita quando possível e apropriado. Uma interpretação precisa e integrada dos achados de patologia clínica é uma expectativa fundamental em estudos de segurança.

Palavras-chave: Patologia Clínica. Veterinária. Exames. Interpretação Diagnóstico.

Abstract

Clinical pathology is a medical specialty that is concerned with the diagnosis of diseases based on laboratory analysis of body fluids such as blood and urine, using the tools of chemistry, microbiology, hematology, molecular pathology and immunohematology. Accurate interpretation of clinical pathology data requires many physiological factors to be considered and, as such, a single approach to data interpretation cannot cover all possible circumstances. The purpose of this paper was to provide an overview of interpretive practices for clinical pathology outcomes. The most used exam in the veterinary clinical routine is the blood count, composed of leukogram, erythrogram and platelet count. This exam provides a series of quantitative and qualitative parameters that can help the clinician to identify anemia, infections and neoplasms, as well as monitoring the evolution of treatment. In addition to the blood count, there are biochemical tests that can evaluate various physiological functions of animals. While veterinary clinical pathology practices are similar across the industry, common practices are not always considered “best practices”. Correlation of effects on clinical pathology parameters with anatomical pathology and observations in life should be done when possible and appropriate. An accurate and integrated interpretation of clinical pathology findings is a fundamental expectation in safety studies.

Keywords: *Clinical Pathology. Veterinary. Exams. Diagnostic Interpretation.*

1 Introdução

Um campo da medicina veterinária conhecido como patologia clínica é aquele que está ganhando mais reconhecimento na criação de produtos para as indústrias de saúde humana e animal. A especialização em patologia clínica auxilia no refinamento, padronização e otimização das práticas dentro dos laboratórios de patologia clínica. No qual, essas contribuições levam à geração e interpretação rigorosa dos dados (TOMLINSON et al., 2013).

A realização de exames laboratoriais tem como objetivos: monitoramento do curso de processos de doenças específicas e recuperação durante a reabilitação, detecção de doenças pré-clínicas ou subclínicas, sendo usados como bioindicadores

para monitorar a saúde da população e do ecossistema e como marcadores de estresse e bem-estar animal (HOOIJBERG; CRAY, 2002).

Os exames laboratoriais veterinários vem sendo cada vez mais procurados por aqueles que se preocupam com seus pets ou animais de produção. Os diversos exames realizados nos laboratórios são de suma importância para identificar as patologias que acometem os animais. Algumas funções importantes dos exames laboratoriais são a prevenção, por exemplo, hemograma, exames de urina, parasitológicos, de funções renais, hepáticas, colesterol, triglicérides e glicemia devem ser realizados de forma periódica. O hemograma avalia os componentes do sangue e auxilia no diagnóstico de anemias, viroses, infecções, inflamações e de doenças

provocadas por parasitas como a Babesiose e a Erlichiose. O exame de glicemia já avalia os níveis de glicose no sangue e auxilia no diagnóstico do diabetes mellitus (AULBACH et al., 2019; HOOIJBERG; CRAY, 2022; RAMAIAH et al., 2017).

Certas técnicas interpretativas são particularmente eficazes na identificação e caracterização dos efeitos da patologia clínica (AULBACH et al., 2019).

O objetivo deste manuscrito é fornecer uma visão geral das práticas interpretativas para resultados de patologia clínica.

2 Desenvolvimento

2.1 Metodologia

Foram utilizadas como fontes de informação a plataforma PubMed/MEDLINE e a base de dados Literatura Latinoamericana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), envolvendo o contexto sobre os exames laboratoriais veterinários. Consideraram-se os seguintes descritores: “patologia clínica veterinária”, “exames laboratoriais em animais” e “interpretações de exames laboratoriais veterinários”. Incluíram-se artigos no idioma inglês publicados em periódicos internacionais acerca da temática de pesquisa. Excluíram-se os estudos de relato de casos. Em seguida, os dados foram organizados nas seguintes categorias temáticas: coleta de sangue; análises hematológicas e análises bioquímicas e urinárias.

2.2 Noções sobre interpretações de exames

A interpretação precisa dos dados de patologia clínica requer que muitos fatores fisiológicos (por exemplo, idade, sexo, local de coleta, etc) sejam considerados e, como tal, uma única abordagem para a interpretação dos dados não pode cobrir todas as circunstâncias possíveis. Portanto, os dados de cada análise devem ser avaliados caso a caso, usando uma abordagem de “peso de evidência”, que envolve a interpretação do padrão geral e das relações das alterações, em vez de confiar apenas em critérios qualitativos ou quantitativos específicos magnitude das mudanças de pontos finais individuais (AULBACH et al., 2019).

Através da análise de sangue, urina, fezes e outros fluidos orgânicos, a presença de qualquer achado laboratorial, agrega informação para o clínico em uma nova hipótese diagnóstica, além de estabelecer o estágio de uma doença, indicar o prognóstico e monitorar tratamento (CHAN et al., 2022).

Em algumas circunstâncias, os biomarcadores de patologia clínica rigidamente regulados que devem ser mantidos dentro de uma faixa específica para homeostase ou aqueles para os quais uma excursão da faixa fisiológica normal teria efeitos prejudiciais em células, órgãos ou funções sistêmicas críticas, como hemostasia, imunidade, oxigênio tensão, estado ácido/base, pressão oncótica ou osmótica e transdução de sinal neuromuscular. Uma alteração substancial que afete qualquer um desses sistemas tem o potencial de resultar em

efeitos clinicamente observáveis, incluindo mortalidade. Os exemplos incluem reduções acentuadas/graves na contagem de plaquetas, contagem de neutrófilos, concentração de hemoglobina, glicose ou albumina e alterações eletrolíticas (RAMAIA et al., 2017).

Os principais painéis de patologia clínica recomendados consistem em hematologia e coagulação bem caracterizadas, química clínica e análises de urina que fornecem informações críticas sobre a homeostase geral do corpo e função e/ou lesão do órgão (BOONE et al., 2005).

2.3 Coleta de sangue – fatores pré-analíticos

Os erros pré-analíticos ainda representam cerca de 60% a 70% de todos os erros que ocorrem em diagnóstico laboratorial. A maioria desses erros é atribuível ao manuseio incorreto durante a coleta e a preparação das amostras para os testes laboratoriais. Outros fatores pré-analíticos comuns que resultam em erros de mensuração laboratorial incluem utilização de materiais de coleta inapropriados, excessivo tempo de espera entre coleta e análise da amostra, e armazenamento em temperatura inadequada da amostra antes da análise (BRAUN et al., 2015).

Os tubos de amostra devem ser rotulados adequadamente com o tipo de amostra (por exemplo, sangue total, soro, plasma ou urina), identificação do animal e data/hora da coleta. Local e método de coleta de sangue, meios de contenção e experiência do manipulador e/ou coletor podem influenciar os resultados. Por exemplo, agentes anestésicos usados para imobilizar ou minimizar o estresse de um animal durante a coleta de sangue devem ser cuidadosamente considerados, pois podem causar alterações fisiológicas que podem afetar os resultados do teste (TOMLINSON et al., 2013).

Os locais de coleta de sangue variam entre as espécies de animais. Em cães, um local comum de coleta é a veia jugular; no entanto, a veia cefálica, safena ou outras veias periféricas também podem ser usadas. Um local comum de coleta de sangue no coelho é a veia ou artéria da orelha; outros locais possíveis incluem a veia safena, a veia jugular ou o coração (coleção terminal) (EORY et al., 2013)._O volume de coleta de sangue aceitável se baseia em vários fatores, incluindo espécie, idade, condição de saúde, peso corporal, frequência e método de coleta de sangue (TOMLINSON et al., 2013).

O EDTA (*ethylenediaminetetraacetic acid*) é o anticoagulante preferido para amostras hematológicas (ENGLAND et al., 1993). A maioria das variáveis hematológicas é estável a 4 °C por até 24 horas. Esgregações de sangue fresco devem ser preparados imediatamente, mas no máximo em até seis horas após a flebotomia. Para amostras de coagulação, o sangue total deve ser coletado em anticoagulante citrato trissódico. O plasma deve ser separado das células sanguíneas o mais rápido possível por centrifugação refrigerada. Se o teste não for realizado

imediatamente, as amostras de plasma podem ser congeladas entre -60 e -80 °C (TOFT et al., 2006).

Para análises químicas do soro, o sangue deve ser coletado em tubos sem anticoagulante. O soro separado e, se não for analisado imediatamente, armazenar entre -60 e -80°C. A urina é mais frequentemente coletada durante a noite (12 a 16 horas) em recipientes de coleta ou gaiolas de metabolismo. A urina também pode ser coletada por fluxo livre/micção (fluxo médio, precoce ou tardio), cateterismo ou cistocentese (HOOIJBERG; CRAY. 2022). Como a estabilidade do analito na urina depende das variáveis de interesse, não podem ser feitas recomendações amplas para o armazenamento da urina. Para períodos de coleta prolongados, no entanto, as amostras de urina podem ser mantidas resfriadas (isto é, coletadas sobre gelo úmido) para evitar o crescimento bacteriano ou a degradação do analito, tendo em mente que o resfriamento da urina pode resultar na precipitação de cristais. Conservantes de urina podem interferir em alguns testes e devem ser evitados para análises de rotina (BRAUN et al., 2015).

2.4 Análises hematológicas

O sangue é composto de uma parte líquida e outra celular. A parte líquida, denominada plasma quando com anticoagulante, contém o fibrinogênio e o soro quando sem anticoagulante, contém os mais variados solutos orgânicos, como minerais, enzimas, hormônios, etc. A parte celular é composta pelos eritrócitos, leucócitos e trombócitos (HOOIJBERG; CRAY. 2022).

A principal função do sangue é o transporte, quer de substâncias essenciais para a vida das células do corpo, tais como oxigênio, dióxido de carbono, nutrientes e hormônios, quer de produtos oriundos do metabolismo, indesejáveis ao organismo, os quais são levados aos órgãos de excreção. O exame de sangue mais solicitado na rotina laboratorial é o hemograma, devido à sua praticidade, economia e utilidade na prática clínica (REAGAN et al., 2022).

Resultados anormais em um hemograma são inespecíficos, podendo estar associados com várias doenças ou condições que provoquem uma resposta similar. Infreqüentemente, no entanto, podem ser diagnósticos, como nas leucemias ou hemoparasitismos (KERLIN; SCHAFFER, 2013).

O perfil hematológico, principalmente a série vermelha, de um animal indica o estado nutricional. Anemia é uma redução dos parâmetros como hemoglobina, hemácias e hematócitos e está correlacionada patologicamente, principalmente com uma parasitose. A origem da anemia pode ser explorada e pode estar atrelada as grandes categorias de causas de anemia, respectivamente, perda, destruição, deficiência na produção, e/ou sequestro (HOOIJBERG; CRAY. 2022). Caracteriza-se como anemia regenerativa em casos onde se perde hemácias (hemorragias) ou ocorre destruição. Já anemia não regenerativa se o caso for de produção deficiente. As origens

da anemia dentro de cada conjunto são bem diversas e variam de acordo com a espécie, mas a anemia associada a doenças crônicas é a que mais acomete todas as espécies (KERLIN; SCHAFFER, 2013).

A policitemia corresponde quando o número de hemácias, hematócrito e concentração de hemoglobina estão aumentados. E é bem mais simples e rara em comparado a anemia. Sua classificação se baseia em relativa ou absoluta, sendo subdividida em primária, secundária e atípica. A policitemia relativa é mais frequente e está diretamente relacionada a hemoconcentração (diminuição do volume plasmático) (REAGAN et al., 2022).

Testes hematológicos padrão recomendados pelo FDA (*Food and Drug Administration*) são o hemograma, no qual, incluem hemoglobina e esfregaços de sangue. Historicamente, os diferenciais de reticulócitos e leucócitos eram relatados como porcentagens porque eram derivados de contagens manuais realizadas em esfregaços de sangue. Como os números absolutos definem com mais precisão as alterações clinicamente relevantes, as contagens diferenciais devem ser relatadas como números absolutos. As porcentagens podem ser úteis para classificar as células leucêmicas (porcentagem de explosão) observadas no exame de esfregaço manual, mas, caso contrário, a avaliação das porcentagens não é recomendada (REAGAN et al., 2022; KERLIN; SCHAFFER, 2013; MEYERHOLZ; BECK; MORTON et al., 2006).

Recomenda-se que esfregaços de sangue sejam preparados rotineiramente, mas não avaliados, a menos que sejam considerados necessários para avaliação da morfologia celular, aglomeração de plaquetas, desvios à esquerda para células imaturas e presença de hemácias nucleadas, bem como confirmação de contagens automáticas e/ou outras variáveis obtido a partir da análise automatizada (BAKER; BRASSARD, 2011; SCHUTZW et al., 2013).

Uma diminuição marcada a grave nos neutrófilos é caso em que a adversidade pode ser determinada com base na gravidade da alteração sem a presença de sequelas adversas concomitantes. Quanto menor a contagem absoluta de neutrófilos em cães, maior a probabilidade de infecção (BAKER; BRASSARD, 2011). Em cães com contagens de neutrófilos de 500 a 1.000/ μ l, há apenas um risco moderado de infecção, mas o risco de infecção aumenta quando a contagem de neutrófilos fica abaixo de 500/ μ l, e o risco de infecção é muito alto em <200/ μ l. Em resumo, quando o risco de infecção aumentada é considerado alto com base em valores absolutos, consistência e/ou curso de tempo, neutrófilos gravemente diminuídos podem ser considerados adversos sem achados associados (REAGAN et al., 2022). A diminuição concomitante da celularidade mieloide da medula óssea, febre e/ou evidência histopatológica de infecção, embora não seja essencial para fazer uma chamada de adversidade, claramente adicionaria peso adicional à evidência (RAMAIAH et al., 2017).

A contagem de plaquetas profundamente diminuída pode

ser considerada devido ao aumento da probabilidade de sangramento espontâneo ou sangramento incontrolável após lesão (incluindo punção venosa). Contagens de plaquetas $\leq 50.000/\mu\text{l}$ em cães foram associadas a uma maior propensão para sangramento. Portanto, mesmo na ausência de hemorragia clínica, baixas contagens absolutas de plaquetas podem ser consideradas em função da consistência e/ou curso do tempo e com base na probabilidade de o animal não conseguir manter a hemostasia diante de lesão vascular (SCHUTZW et al., 2013).

Para os fins desta discussão, a coagulação não se limita à avaliação da cascata de coagulação e da formação de fibrina *in vitro*, mas também inclui o papel das plaquetas na formação de um coágulo sanguíneo. A hemostasia inclui a formação de coágulos, bem como fibrinólise e proteínas anticoagulantes. Recomendam-se a avaliação de TP (Tempo de Protrombina), TTPa (Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada) e plaquetas. Tem um esforço contínuo para fornecer recomendações mais específicas sobre como utilizar marcadores adicionais de hemostasia e fechar uma lacuna potencial na avaliação de risco para estados de hipercoagulabilidade (BAKER; BRASSARD, 2011; REAGAN et al., 2022)

2.5 Análises bioquímicas e urinálise

A determinação e interpretação de compostos químicos no sangue é uma das principais aplicações práticas da Bioquímica Clínica. O perfil bioquímico serve também como indicador dos processos adaptativos do organismo, no metabolismo energético, proteico e mineral, além de oferecer subsídios na interpretação do funcionamento hepático, renal, pancreático, ósseo e muscular. O número de metabólitos a serem analisados no perfil sanguíneo pode ser ilimitado, mas só se justifica estudar aqueles em que se conhece a sua fisiologia e metabolismo de forma a poder fazer uma interpretação útil (SATUÉ et al., 2022).

Orientações e consenso recomendam que o painel de química clínica inclua avaliações de glicose, ureia, creatinina, proteína total, albumina, globulinas calculadas, cálcio total, sódio, potássio, colesterol total e avaliações hepatocelulares e hepatobiliares apropriadas (PAN et al., 2022).

Justamente com os resultados dos exames laboratoriais, outros dados de suporte, incluindo correlações macroscópicas/microscópicas, sinais clínicos associados a efeitos na patologia clínica e informações de exposição/farmacocinética, geralmente fornecem um contexto valioso para os achados da patologia clínica, o que aumenta o valor geral da interpretação (HOOIJBERG; CRAY, 2022). Por exemplo, aumentos na atividade de AST (Aspartato Aminotransferase) e ALT (Alamina Aminotransferase) podem ser atribuídos a um efeito hepático, muscular ou ambos. Sem o contexto apropriado, os achados da patologia clínica têm uma relevância incerta ou implicações toxicológicas. (AULBACH et al., 2019).

Em alguns casos, aumentos nos biomarcadores de patologia clínica, como a troponina I cardíaca (cTnI), podem

refletir lesões nos tecidos associadas a maior preocupação. Por exemplo, níveis acentuadamente aumentados de cTnI podem ser considerados adversos devido à especificidade para lesão miocárdica e meia-vida circulante curta de cTnI, mesmo na ausência de uma causa identificável, como evidência microscópica de necrose miocárdica ou taquicardia supraventricular (FARID; RUPASINGHE, 2022; PAN et al., 2022; SATUÉ et al., 2022).

Em conclusão, para os casos em que uma alteração da patologia clínica pode ser considerada adversa em relativo isolamento, a determinação é baseada em uma combinação de gravidade (valor absoluto e magnitude da alteração), rapidez de início, persistência e probabilidade de consequências com risco de vida. Embora a mudança seja potencialmente adversa isoladamente, a determinação da adversidade normalmente será apoiada por outros achados do estudo (BAIRD et al., 2014; HALL; EVERDS, 2003; JORDAN et al., 2014; RAMAIAH et al., 2017)

Ao contrário das pessoas, a coleta de urina de animais pode exigir contenção ou mesmo sedação para realizar o cateterismo ou cistocentese, que podem influenciar a composição da urina. O FDA recomenda que a urinálise inclua medidas de volume de urina, gravidade específica, pH, glicose e proteína. E ainda recomendar-se a avaliação microscópica do sedimento urinário, Para microscopia de sedimento urinário, os inúmeros desafios de qualidade da amostra (ou seja, estabilidade e contaminação) impactam o benefício desta análise (CHUCH; WATKINS, 2018; CORPAS-LOPEZ et al. 2022; SISKI, 2017)

As tiras de teste reagentes usadas como triagem semiquantitativa para pH, proteína, glicose, cetonas, bilirrubina e sangue têm as vantagens de velocidade, baixo custo, requisitos de baixo volume e traduzibilidade para a clínica. No entanto, os testes são projetados para uso com urina humana e apresentam várias limitações em espécies animais. Por exemplo, a gravidade específica da urina, urobilinogênio, nitritos e/ou leucócitos são incluídos em algumas tiras reagentes, mas não são úteis ou recomendados para amostras de animais (DZIWENKA et al., 2022; KERLIN et al., 2016; LEWIS et al., 2002; SISKI et al., 2017).

As recomendações para variáveis e analitos de urinálise de rotina para cão, rato, cobaia e hamster incluem volume, cor, clareza, gravidade específica ou osmolaridade, pH, sangue, cetonas, bilirrubina, proteína e glicose. O painel é expandido para incluir análises semiquantitativas de sangue, cetonas e bilirrubina, pois estão incluídas na maioria das tiras de teste disponíveis comercialmente e são aplicáveis a amostras de animais (DORSCH et al. 2019; LULICH; OSBORNE, 2004; MIYAZAKI et al, 2011; TORRE et al., 2022).

2.6 Intervalos de referência

Muitos aspectos requerem consideração na interpretação dos dados de patologia clínica. Um único método de interpretação de dados não pode cobrir todos os cenários

potenciais. Em vez disso, um indivíduo qualificado deve avaliar os dados de cada análise caso a caso, usando uma abordagem subjetiva de “peso de evidência” (LULICH; OSBORNE, 2004).

Os intervalos de referência devem ser derivados usando diretrizes publicadas (Quadros 1 e 2) (HOOIJBERG; CRAY, 2022). O processo de caracterização de um intervalo

de referência (também chamado de faixa de referência) pode ser extenso. A comparação de uma mudança em uma variável com os limites ou intervalo de referência são utilizados como informação adicional para apoiar a interpretação. Especificamente, os valores que estão fora da faixa do intervalo de referência indicam alguma alteração na homeostase (MIYAZAKI et al., 2011).

Quadro 1 - Valores de referências de marcadores bioquímicos de diversos animais

	Canino	Felino	Bovino	Equino	Ovino	Caprino	Suino
Bioquímicos							
Ácido úrico (mg/dL)	0 – 2	0 – 1.0	0 – 2	0.9 – 1.1	0 – 1.9	0.3 – 1.0	0.5 – 1.95
Albumina (g/dL)	2.6 – 3.3	2.1 – 3.3	3.3 – 3.55	2.6 – 3.7	2.4 – 3.0	2.7 – 3.9	1.8 – 3.3
ALT (UI/L)	21 – 86	28 – 83	11 – 40	3 – 23	6 – 19	24 – 83	31 – 58
Amilase (UI/L)	185 – 700	75 – 150		75 – 150			
AST (UI/L)	6.2 – 13	6.7 – 11	20 – 34	58 – 94		43 – 132	8.2 – 21.6
Bilirrubina Total (mg/dL)	0.1 – 0.5	0.15 – 0.50	0.01 – 0.5	1 – 2.0	0.1 – 0.5	0 – 0.1	0 – 10
Bilirrubina Direta (mg/dL)	0.06 – 0.12		0.04 – 0.44	0 – 0.27			0 – 0.3
Bilirrubina Indireta (mg/dL)	0.01 – 0.49		0.03	0.2 – 2.0	0 – 0.12		0 – 0.3
Cálcio (mg/dL)	9.0 – 11.3	6.2 – 10.2	9.7 – 12.4	11.2 – 13.6	11.5 – 12.8	8.9 – 11.7	7.1 – 11.6
Colesterol (mg/dL)	40 – 78	40 – 86	80 – 120	75 – 150	52 – 76	80 – 130	36 – 54
CPK (U/L)	1.5 – 28.4	7.2 – 28.2	4.8 – 12.1	2.4 – 23.4	8.1 – 12.9	0.8 – 8.9	2.4 – 22.5
Creatinina (mg/dL)	0.5 – 1.5	0.8 – 1.8	1 – 2	1.2 – 1.9	1.2 – 1.9	1.0 – 1.8	1.0 – 2.7
Fosfatase Alcalina (UI/L)	20 – 156	25 – 93	0 – 488	143 – 395	68 – 387	93 – 387	118 – 395
Fósforo (mg/dL)	2.6 – 6.2	4.5 – 8.1	5.6 – 6.5	3.1 – 5.6	5.0 – 7.3	4.2 – 9.1	5.3 – 9.6
Gama GT (UI/L)	1.2 – 6.4	1.3 – 5.1	6.1 – 17.4	4.3 – 13.4	20 – 52	20 – 56	10 – 60
Glicose (mg/dL)	70 – 110	70 – 110	45 – 75	75 – 115	50 – 80	50 – 75	85 – 150
Globulinas (UI/L)	2.7 – 4.4	2.6 – 5.1	3.0 – 3.48	2.62 – 4.04	3.5 – 5.7	2.7 – 4.1	
Índice icterico (U)							
LDH (U/L)	45 – 233	63 – 273	692 – 1445	162 – 412	238 – 440	123 – 392	380 – 634
Lípase (U/L)	13 – 200	0 – 83					
Proteína Total (Soro) (g/dL)	5.4 – 7.1	5.4 – 7.8	6.7 – 7.4	5.2 – 7.9	6.0 – 7.9	6.4 – 7.0	7.9 – 8.9
Uréia (mg/dL)	21.4 – 59.92	42.8 – 64.2	42.8 – 64.2	21.4 – 51.36	17.12 – 42.8	21.4 – 42.8	21.4 – 64.2

Eletrólitos

Bicarbonato (mmol/L)	18 – 24	17 – 21	17 – 29	20 – 28	20 – 25		18 – 27
Cálcio (mmol/L)	2.25 – 2.83	1.55 – 2.55	2.43 – 3.10	2.80 – 3.40	2.88 – 3.20	2.23 – 2.93	1.78 – 2.90
Cloreto (mmol/L)	105 – 115	117 – 123	97 – 111	99 – 109	95 – 103	99 – 110.3	94 – 106
Fósforo (mmol/L)	0.48 – 2.0	1.45 – 2.62	1.81 – 2.10	1.0 – 1.81	1.62 – 2.36		1.71 – 3.10
Magnésio (mmol/L)	0.74 – 0.99		0.74 – 0.95	0.90 – 1.15	0.90 – 0.31	0.31 – 1.48	1.11 – 1.52
Oxigênio (mmHg)	85 – 100	75 – 100					
pH sangue	7.31 – 7.42	7.24 – 7.40	7.31 – 7.53	7.32 – 7.44	7.32 – 7.54		
Potássio (mmol/L)	4.37 – 5.35	4.0 – 4.5	3.9 – 5.8	2.4 – 4.7	3.9 – 5.4	3.5 – 6.7	4.4 – 6.7
Sódio (mmol/L)	141 – 152	147 – 156	132 – 152	132 – 146	139 – 152	142 – 155	135 – 150

Fonte: Clinical Biochemistry of Domestic Animals

Fonte: SCHALM's Veterinary Hematology (2000).

Quadro 2: Valores de referências de marcadores hematológicos de diversos animais

	Canino	Felino	Bovino	Equino	Ovino	Caprino	Suino
Eritrograma							
Eritrócitos (x10 ⁶)	5.5 – 8.5	5.0 – 10.0	5.0 – 10.0	6.8 – 12.9	9.0 – 15.0	8.0 – 18.0	5.0 – 18.0
Hemoglobina (g/dL)	12.0 – 18.0	8.0 – 15.0	8.0 – 15.0	11.0 – 19.0	9.0 – 15.0	8.0 – 12.0	10.0 – 16.0
VG (%)	37 – 55	24 – 45	24 – 46	32 – 53	27 – 45	22 – 38	32 – 50
HGM (pg)	19 – 23	13 – 17	11 – 17	10 – 20	8 – 12	5.2 – 8.0	17 – 21
VGM (fl)	60 – 77	39 – 55	40 – 60	37 – 58	28 – 40	16 – 25	50 – 68
CHGM (%)	32 – 36	31 – 35	30 – 36	31 – 36	31 – 34	30 – 36	30 – 34

Leucograma

Leucócitos Totais	6.000 – 17.000	5.500 – 19.500	4.000 – 12.000	5.400 – 14.500	4.000 – 12.000	4.000 – 13.000	11.000 – 12.000
Bastonetes(μL/)	0 – 300 0 – 3	0 – 300 0 – 3	0 – 120 0 – 2	0 – 100	raros	raros	0 – 800 0 – 4
Neutrófilos(μL/)	3.000 – 11.500 60 – 77	2.500 – 12.500 35 – 75	600 – 4.000 15 – 45	2.260 – 8.580	700 – 6.000 10 – 50	1.200 – 7.200 30 – 48	3.200 – 10.000 28 – 47
Linfócitos(μL/)	1.000 – 4.800 12 – 30	1.500 – 7.000 25 – 55	2.500 – 7.500 45 – 75	1.500 – 7.700	2.000 – 9.000 40 – 75	2.000 – 9.000 50 – 70	4.500 – 13.000 39 – 62
Eosinófilos(μL/%)	150 – 1.250 2 – 10	0 – 1.500 2 – 12	0 – 2.400 2 – 20	0 – 1.000	0 – 1.000 0 – 10	50 – 650 1 – 8	50 – 2.000 1 – 11
Monócitos(μL/)	150 – 1.350 3 – 10	0 – 850 1 – 4	25 – 840 2 – 7	0 – 1.000	0 – 750 0 – 6	0 – 550 0 – 4	250 – 2.000 2 – 10
Basófilos(μL/%)	raros	raros	0 – 200 0 – 2	0 – 290	0 – 300 0 – 3	0 – 120 0 – 2	0 – 400 0 – 2

Fibrinogênio Plasmático(mg/dL)	200 – 400	50 – 300	300 – 700	100 – 400	100 – 500	100 – 400	100 – 500
Proteína Total(g/dL)	6.0 – 8.0	6.0 – 8.0	7.0 – 8.5	5.8 – 8.7	6.0 – 7.5	6.0 – 7.5	6.0 – 8.0
Plaquetas(x10)	200 – 500	300 – 800	100 – 800	100 – 350	300 – 600	300 – 600	100 – 900
Reticulócitos(%)	0 – 1.5	0 – 0.4 (Ag) 1.4 – 10.8 (P)					

Fonte: SCHALM's Veterinary Hematology (2000).

3 Conclusão

Uma interpretação precisa e integrada dos achados de patologia clínica é uma expectativa fundamental em estudos de segurança.

A correlação de efeitos em parâmetros de patologia clínica com patologia anatômica e observações em vida deve ser feita quando possível e apropriado. A discussão da adversidade nas interpretações da patologia clínica deve ser limitada aos efeitos isolados da patologia clínica que são claramente adversos em si ou devem ser feitas no contexto do efeito geral em um órgão ou sistema de órgãos.

À medida que os patologistas clínicos veterinários se envolvem mais rotineiramente nas indústrias farmacêutica e de biotecnologia, ocorreu uma evolução nas práticas laboratoriais. Por exemplo, há uma melhor compreensão do impacto de parâmetros como local de coleta de sangue, métodos de coleta de urina, seleção de testes específicos para espécies e instrumentação nos resultados gerados.

Em conclusão, embora as práticas de patologia clínica veterinária sejam semelhantes em todo o setor, as práticas comuns nem sempre são consideradas “melhores práticas”. Neste artigo, revisou as orientações regulatórias e a literatura atuais. Essas melhores práticas consolidam informações de várias áreas para fornecer uma ferramenta para os envolvidos na geração e interpretação de dados de patologia clínica.

Referências

AULBACH, A. et al. Interpretative considerations for clinical pathology findings in nonclinical toxicology studies. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 48, n. 3, p. 383–388, 1 set. 2019. <doi: 10.1111/VCP.12773>.

BAIRD, T.J. et al. Background variability in standard clinical pathology biomarkers in beagle dogs instrumented with chronic indwelling telemetry devices. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, v. 69, n. 3, p. 223–228, 2014. <doi: 10.1016/j.vascn.2014.01.005>.

BAKER, D.C.; BRASSARD, J. Review of Continuing Education Course on Hemostasis. *Toxicologic Pathology*, v. 39, n. 1, p. 281–288, 2011. <doi: 10.1177/0192623310389476>.

BOONE, L. et al. Selection and interpretation of clinical pathology indicators of hepatic injury in preclinical studies. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 34, n. 3, p. 182–188, 1 set. 2005. <doi: 10.1111/J.1939-165X.2005.TB00041.X>.

BOYD, J.W. The mechanisms relating to increases in plasma enzymes and isoenzymes in diseases of animals. *Veterinary clinical pathology*, v. 12, n. 2, p. 9–24, 1983. doi: 10.1111/J.1939-165X.1983.TB00609.X.

BRAUN, J.P. et al. The preanalytic phase in veterinary clinical pathology. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 44, n. 1, p. 8–25, 2015. doi: 10.1111/vcp.12206.

CHAN, A.M.L. et al. Safety study of allogeneic mesenchymal stem cell therapy in animal model. *Regenerative Therapy*, v.19, p.158–165, 2022. doi: 10.1016/j.reth.2022.01.008.

CHURCH, R.J.; WATKINS, P.B. In silico modeling to optimize interpretation of liver safety biomarkers in clinical trials. *Experimental Biology and Medicine*, v. 243, n. 3, p. 300–307, 1 2018. doi: 10.1177/1535370217740853.

CORPAS-LÓPEZ, V. et al. Effectiveness of an O-Alkyl Hydroxamate in Dogs with Naturally Acquired Canine Leishmaniosis: An Exploratory Clinical Trial. *Animals : an open access journal from MDPI*, v. 12, n. 19, 7 out. 2022. doi: 10.3390/ani12192700.

DORSCH, R.; TEICHMANN-KNORRN, S.; SJETNE LUND, H. Urinary tract infection and subclinical bacteriuria in cats: A clinical update. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 21, n. 11, p. 1023–1038, 2019. doi: 10.1177/1098612X19880435.

DZIWIENKA, M. et al. Safety evaluation of CuminUP60® - A novel curcumin complex. *Toxicology reports*, v. 9, p. 1308–1315,

2022. doi:10.1187/1098612X19245586835

ENGLAND, J.M. et al. Recommendations of the International Council for Standardization in Haematology for Ethylenediaminetetraacetic Acid Anticoagulation of Blood for Blood Cell Counting and Sizing: International Council for Standardization in Haematology: Expert Panel on Cytometry. *American Journal of Clinical Pathology*, v. 100, n. 4, p. 371–372, 1 out. 1993. <doi: 10.1093/AJCP/100.4.371>

EÖRY, M.L. et al. Effects of Different Anesthetics in the Murine Model of EHV-1 Infection. *Veterinary Pathology*, v. 50, n. 5, p. 849–856, 4 set. 2013. <doi: 10.1177/0300985813476062>

EVANS, G. O.; PARSONS, C. E. Potential errors in the measurement of total protein in male rat urine using test strips. *Laboratory animals*, v. 20, n. 1, p. 27–31, 1 jan. 1986. <doi: 10.1258/002367786781062089>

FARID, A. H.; RUPASINGHE, P. P. Serum Analytes of American Mink (Neovison Vison) Challenged with Aleutian Mink Disease Virus. *Animals : an open access journal from MDPI*, v. 12, n. 20, 11 out. 2022. <doi: 10.3390/ani12202725>

HALL, R. L.; EVERDS, N. E. Factors affecting the interpretation of canine and nonhuman primate clinical pathology. *Toxicologic pathology*, v. 31 Suppl, n. SUPPL., p. 6–10, 2003. <doi: 10.1080/01926230390174878>

HOOIJBERG, E. H.; CRAY, C. Acute phase reactants in nondomesticated mammals—A veterinary clinical pathology perspective. *Veterinary Clinical Pathology*, 2022. <doi: 10.1111/VCP.13189>

JORDAN, H. L. et al. Nontraditional applications in clinical pathology. *Toxicologic Pathology*, v. 42, n. 7, p. 1058–1068, 1 out. 2014. <doi: 10.1038/sj.onc.1207116>

KERLIN, R. et al. Scientific and Regulatory Policy Committee: Recommended (“Best”) Practices for Determining, Communicating, and Using Adverse Effect Data from Nonclinical Studies. *Toxicologic Pathology*, v. 44, n. 2, p. 147–162, 1 fev. 2016. <doi: 10.1177/0192623315623265>

KERLIN, R. L.; SCHAFER, K. A. Regulatory forum opinion piece*: Pathology peer review - Dilemmas of documentation. *Toxicologic Pathology*, v. 41, n. 7, p. 1049–1050, out. 2013. <doi: 10.1177/0192623313501411>

LEWIS, R.W. et al. Recognition of adverse and nonadverse effects in toxicity studies. *Toxicologic pathology*, v. 30, n. 1, p. 66–74, 2002. doi: 10.1080/01926230252824725.

LULICH, J. P.; OSBORNE, C. A. Urine culture as a test for cure: Why, when, and how? *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, v. 34, n. 4, p. 1027–1041, 2004. doi: 10.1016/j.cvsm.2004.03.005.

MEYERHOLZ, D. K.; BECK, A. P. Fundamental Concepts for Semiquantitative Tissue Scoring in Translational Research. *ILAR*

Journal, v. 59, n. 1, p. 13–17, 1 dez. 2018. doi: 10.1093/ilar/ily025.

MIYAZAKI, M. et al. Screening for proteinuria in cats using a conventional dipstick test after removal of cauxin from urine with a Lens culinaris agglutinin lectin tip. *Veterinary Journal*, v. 189, n. 3, p. 312–317, set. 2011. doi: 10.1016/j.tvjl.2010.08.010.

MORTON, D. et al. Best practices for reporting pathology interpretations within GLP toxicology studies. *Toxicol. Pathol.*, v.34, n.6, p.806-809, 2006. doi: 10.1111/vcp.12059.

PAN, D.-S.; LI, B.; WANG, S.-L. Evaluation of biomarkers for doxorubicin-induced cardiac injury in rats. *Experimental and therapeutic medicine*, v. 24, n. 6, p. 712, 5 dez. 2022. doi: 10.3892/etm.2022.11648.

RAMAIAH, L. et al. Principles for Assessing Adversity in Toxicologic Clinical Pathology. *Animals : an open access journal from MDP*, v. 45, n. 2, p. 260–266, 5 jan. 2017. doi:10.1177/0192623316681646

REAGAN, W. J. et al. To Clot or Not to Clot: Deepening Our Understanding of Alterations in the Hemostatic System. *Toxicologic Pathology*, 2022. doi: 10.1177/01926233221125172.

SATUÉ, K. et al. Hepatic Enzyme Profile in Horses. *Animals : an open access journal from MDPI*, v. 12, n. 7, 29 mar. 2022. doi: 10.3390/ani12070861.

SCHULTZE, A.E. et al. Current Practices in Preclinical Drug Development: Gaps in Hemostasis Testing to Assess Risk of Thromboembolic Injury. *Toxicologic Pathology*, v. 41, n. 3, p. 445–453, 18 set. 2013. doi: 10.1177/0192623312460924.

SISKA, W. et al. Recommendations for Clinical Pathology Data Generation, Interpretation, and Reporting in Target Animal Safety Studies for Veterinary Drug Development. *Int. J. Toxicol.*, v.36, n.4, p.293–302, 2017. doi: 10.1177/1091581817711876.

TOFT, M.F. et al. The impact of different blood sampling methods on laboratory rats under different types of anaesthesia. *Laboratory Animals*, v. 40, n. 3, p. 261–274, jul. 2006. doi: 10.1258/002367706777611433.

TOMLINSON, L. et al. Best practices for veterinary toxicologic clinical pathology, with emphasis on the pharmaceutical and biotechnology industries. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 42, n. 3, p. 252–269, set. 2013a. doi: 10.1111/vcp.12059.

TOMLINSON, L. et al. Best practices for veterinary toxicologic clinical pathology, with emphasis on the pharmaceutical and biotechnology industries. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 42, n. 3, p. 252–269, set. 2013b. doi: 10.1111/vcp.12059.

TORRE, M.; FURROW, E.; FOSTER, J. D. Effect of urine-specific gravity on performance of bacteriuria in predicting urine culture results. *Journal of Small Animal Practice*, v. 63, n. 4, p. 286–292, 1 abr. 2022. <doi: 10.1111/jsap.13456