

ENZIMAS CLÍNICAS: AÇÃO, FUNDAMENTO E APLICAÇÕES¹

Introdução

As enzimas são catalisadores protéicos responsáveis pela maioria das reações químicas do organismo, sendo encontradas em todos os tecidos. De uma maneira geral, a concentração de enzimas no soro é baixa, podendo aumentar significativamente após uma lesão celular orgânica. Na maioria dos estados patológicos em que ocorre elevação da concentração de enzimas, a causa é o aumento da permeabilidade da membrana por uma lesão ou necrose celular com as enzimas difundindo-se para os capilares e atingindo a corrente circulatória. Ocasionalmente, os níveis aumentados de enzimas no soro são provocados por aumento na síntese enzimática intracelular com conseqüente difusão dessas enzimas para a circulação sanguínea. Em alguns processos patológicos, as determinações enzimáticas contribuem significativamente para estabelecer a causa, localização e grau de extensão da lesão, para fazer o controle do tratamento e ainda para determinar a cura. Assim sendo, as dosagens enzimáticas são extremamente importantes para a compreensão e controle de inúmeras doenças.

O valor do estudo das enzimas como auxílio diagnóstico foi primeiramente demonstrado em 1900, quando a atividade da lipase sérica foi determinada para ajudar no diagnóstico de doença pancreática. Desde então, a atividade de várias enzimas é determinada na rotina laboratorial com a finalidade diagnóstica, uma vez que inúmeros processos fisiopatológicos, sobretudo nos que há lesão celular, como se observa nas cardiopatias, hepatopatias, miopatias, doenças pancreáticas, doenças ósseas e outras, resultam em um aumento das atividades enzimáticas no plasma. Neste sentido, o objetivo deste trabalho foi esclarecer a ação, o fundamento e a aplicação das principais enzimas clínicas aplicadas com maior freqüência na clínica da medicina veterinária.

¹ Almeida, M.R. Enzimas clínicas: ação, fundamento e aplicações. Seminário apresentado na disciplina Bioquímica do Tecido Animal, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2015. 16 p.

Alanina aminotransferase (ALT)

A ALT tem por função catalisar especificamente a transferência do grupo amina da alanina para o cetoglutarato, formando glutamato e piruvato (Figura 1). A ALT tem localização citoplasmática, está presente em alta concentração no fígado e menor concentração do rim e músculos. A ALT tem como principal característica funcional ser um bom indicador de doenças hepáticas agudas (doenças hepatocelulares, necrose hepática, obstrução biliar, intoxicação e infecções parasitárias) em cães, gatos, coelhos, ratos e primatas. O uso diagnóstico desta enzima em animais de grande porte e produção, como cavalos, ruminantes e suínos tem pouca importância devido aos baixos níveis desta enzima no fígado destas espécies (GONZÁLEZ e SILVA, 2006).

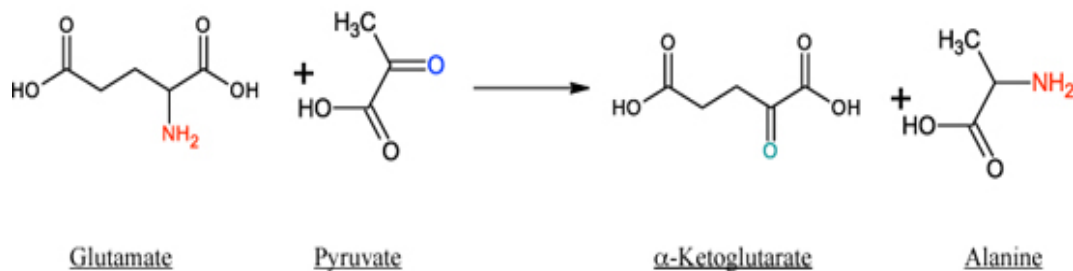


Figura 1. Representação da reação da enzima ALT

Conforme Gella (1994), gestação, nutrição inadequada e falha renal podem levar a uma atividade da ALT diminuída pela deficiência desta vitamina. Segundo Kramer e Hoffman (1997), cães e ratos tratados com cefalosporina também podem apresentar diminuição da atividade enzimática. Segundo Bush (1991) a enzima ALT é o melhor teste para avaliar acometimentos hepáticos em cães e gatos. O aumento da ALT está relacionado com o número de células envolvidas, ou seja, com a extensão e não com a gravidade da lesão. Portanto, uma lesão que não cause morte celular pode ser suficiente para que ocorra a liberação de ALT na corrente sanguínea. Jeschke et al. (2001) relataram que em ratos com 40% do corpo queimado houve aumento da concentração de ALT no soro, relacionando este aumento à indução de apoptose (morte celular programada) das células hepáticas. Sendo assim, os autores consideraram que provavelmente ocorra um aumento desta enzima em outras espécies devido a queimaduras extensas pelo corpo.

Tabela 1. Valores de referência da enzima ALT

Espécie	Valores de referência (U/L)
Canina	21 - 102
Felina	6 - 83
Equina	3 - 23
Bovina	11 - 40

Algumas drogas também são responsáveis pelo aumento da atividade da ALT. Segundo Willard et al. (1993) e Spinosa et al. (1999), para a rotina clínica em pequenos animais deve-se ter conhecimento que os seguintes princípios ativos induzem aumento da ALT: acetaminofeno, barbitúricos, glicocorticóides, cetoconazol, mebendazol, fenobarbital, fenilbutazona, primidona e tetraciclina. Assim como, fenóis, alcatrão, plantas tóxicas e aflatoxinas podem causar o mesmo efeito (OSWEILER, 1998). Para melhor entendimento, Maclachlan et al. (1998) demonstraram que o tetracloreto de carbono é metabolizado no fígado, produzindo um radical livre que causa peroxidação de membrana, fazendo assim o extravasamento da ALT. A elevação da ALT também pode estar relacionada com *shunts* portossistêmicos, lipidose hepática, pancreatite aguda (aumento moderado), hepatites tóxicas ou infecciosas (leptospirose, peritonite infecciosa felina), hipóxia e febre. A degeneração muscular, apesar de rara, é também uma causa de aumento de ALT em cães e gatos (DIMSK, 1999). A análise dos resultados da ALT deve-se levar em consideração que há um pico de liberação no sangue de 3 a 4 dias após a lesão ocorrer, retornando aos valores basais cerca de 2 semanas após. A persistência de valores elevados por um período maior que este pode indicar a cronicidade de uma patologia como, por exemplo, neoplasia ou hepatite.

Aspartato aminotransferase (AST)

A AST tem por ação catalisar a transaminação reversível de aspartato e 2-cetoglutarato em oxalacetato e glutamato (Figura 2). Esta enzima também recebe a denominação de transaminase oxaloacética (TGO). Esta enzima está presente em muitos tecidos como duas isoformas, no citosol e na mitocôndria, sendo mais abundante no fígado, nos eritrócitos e nos músculos esquelético e cardíaco (GONZÁLEZ e SILVA, 2006). Geralmente é utilizada para avaliar lesão muscular em conjunto com a creatina quinase e lactato desidrogenase, em grandes animais é usada também para investigar doenças hepáticas (KERR, 1989). Conforme Méndez (2001), a AST pode estar elevada na intoxicação crônica por cobre em ovinos. Méndez e Riet-Correa (2001a) relatam que plantas hepatotóxicas como *Cestrum parqui* e *Xanthium cavaliennesi*,

causadoras de necrose hepática são indutoras de aumento da AST. Plantas causadoras de necrose muscular (*Senna occidentalis*) também podem induzir aumento da AST (MÉNDEZ e RIET-CORREA, 2001b).

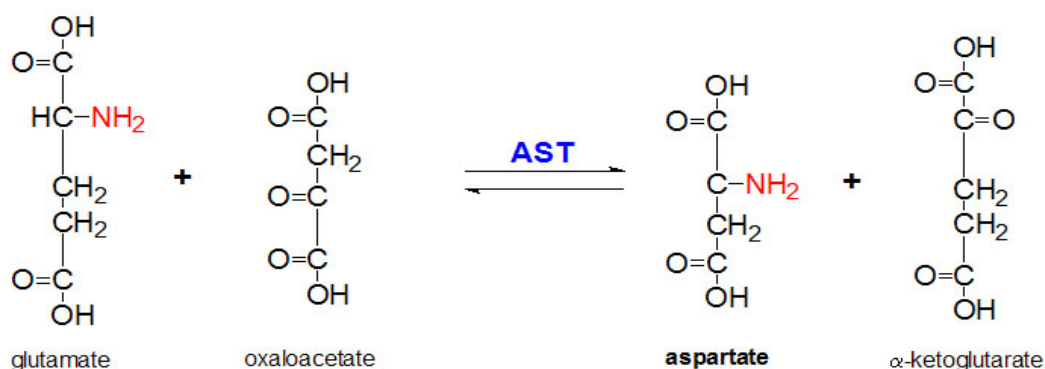


Figura 2. Representação da reação da enzima AST

A deficiência de vitamina E e selênio pode causar necrose segmentar dos músculos esqueléticos (doença dos músculos brancos), aumentando a atividade de AST no plasma. Nestes casos avaliar conjuntamente a creatina quinase, enzima que possui maior especificidade para lesão muscular, e a glutathione peroxidase, para avaliar a carência de selênio, se faz importante (GONZÁLEZ e SILVA, 2006). Lesões hepáticas em pequenos animais podem ser avaliadas a partir da AST, porém esta enzima possui menos especificidade do que a ALT. A AST também produz menores aumentos do que a creatina quinase em casos de lesão muscular, entretanto, a alteração ocorre por um período de tempo maior. Conforme Tadich et al. (2000), a utilização desta enzima em conjunto com creatina quinase pode oferecer maiores informações sobre o estágio da lesão muscular. A AST, como citado anteriormente, é uma enzima mitocondrial e citossólica que necessita de uma lesão maior para que seja liberada na corrente sanguínea, por isso, a avaliação conjunta com outras enzimas deve ser realizada.

Tabela 2. Valores de referência da enzima AST

Espécie	Valores de referência (U/L)
Canina	23 - 66
Felina	26 - 43
Equina	226 - 366
Bovina	78 - 132

Lesões no músculo cardíaco como endocardites bacterianas, dirofilariose, trombose aórtica e infarto do miocárdio também são diagnosticadas pelo aumento da AST. Patologias no sistema nervoso central com grande lesão do parênquima também provocam aumento da AST sérica, sendo este quadro considerado de prognóstico ruim (NAZIFI et al., 1997).

Fosfatase alcalina (FA)

A FA tem por ação catalisar a hidrólise de ésteres de ácido fosfórico, removendo o grupo fosfato em ambiente com pH alcalino. Sabe-se que o pH ótimo de atividade *in vitro* desta enzima é 10, entretanto, nenhuma célula possui esse pH, assim acredita-se que o pH intracelular exerça um importante controle sobre a atividade da FA. A fosfatase alcalina está presente no intestino, fígado, rins e ossos. Segundo Kramer e Hoffmann (1997), existem duas isoenzimas da FA, uma de origem intestinal e outra inespecífica, em cães são encontradas isoenzimas de origem óssea, hepática, induzida por corticosteroide e ainda uma isoenzima placentária que não é comumente encontrada no soro.

Tabela 3. Valores de referência da enzima FA

Espécie	Valores de referência (U/L)
Canina	20 - 156
Felina	25 - 93
Equina	143 - 395
Bovina	0 - 488

A isoenzima induzida por corticosteroide pode estar presente nos cães com hiperadrenocorticism, cães em tratamento, ou secundário a doenças prolongadas pelo efeito do stress (CORNELIUS, 1996). Willard et al. (1993) citam algumas drogas que podem causar hiperatividade da FA, sendo elas, os esteroides, barbitúricos, cefalosporinas, fenobarbital, fenotiazinas, fenilbutazona, tetraciclina, tiabendazol e halotano. A isoenzima da FA de origem óssea pode estar aumentada em animais jovens em processo de consolidação de fraturas, hiperparatireoidismo, osteossarcoma, osteomalácia ou na deficiência de vitamina D. Segundo Lorenz (1996), a deficiência de cálcio pode ser um fator de elevação da FA. A relação da FA com hepatopatias não é tão direta quanto às alterações citadas anteriormente, portanto, nem toda hepatopatia causa um aumento significativo na FA. Em cães, a hepatopatia que causa aumento da FA, cursa com colestase. A obstrução biliar extra-hepática e o uso de corticosteroides podem

aumentar a FA em até 10 vezes, a necrose hepatocelular geralmente cursa com aumento transitório da fosfatase alcalina (WILLARD et al., 1993).

Gama glutamil transferase (GGT)

A GGT tem por ação catalisar a transferência de grupos gamacarboxila do glutamato a um peptídeo, geralmente o dipeptídeo Gly-Gly. Conhecida também como gama glutamil transpeptidase (GTP), está presente em todas as células com exceção ao músculo. Possui grande atividade nos rins e fígado, tendo maior importância na de origem hepática, pois a GGT de origem renal é facilmente excretada pela urina. A GGT tem maior sensibilidade e especificidade hepática em gatos do que cães, sendo substituída e mais utilizada para avaliação hepática em felinos. Em filhotes de cães, a GGT pode atingir valores de até 25 vezes o valor normal para cães adultos, estes valores podem ser explicados pela aparente absorção da GGT a partir do colostro (CENTER et al., 1997).

Tabela 4. Valores de referência da enzima GGT

Espécie	Valores de referência (U/L)
Canina	1,2 - 6,4
Felina	1,3 - 5,1
Equina	4,3 - 13,4
Bovina	6,1 - 17,4

Egli e Blum (1998) demonstraram que a GGT é rapidamente absorvida por neonatos, perdendo absorção com o passar do tempo. Os autores relatam que a concentração sérica da GGT estabiliza aos 21 dias de vida. Kramer e Hoffmann (1997) relatam que a GGT possui transferência pelo colostro em bovinos e ovinos, sendo também utilizada para avaliar a condição hepática em bovinos adultos infestados com *Fasciola hepatica* (níveis de GGT aumentados a partir da 6ª semana da infestação) e vacas leiteiras com lipidose hepática (MÜLLER, 2001; PEEK et al., 2001).

Arginase (Arg)

A Arg tem por ação catalisar o quinto e último passo no ciclo da uréia convertendo L-arginina em L-ornitina e uréia (Figura 3). Esta enzima apresenta aumento de sua atividade após

hepatites agudas, retornando a valores normais mais rapidamente que a ALT e AST. Hepatites necróticas crônicas podem manter níveis elevados desta enzima, sendo utilizado como indicativo de mal prognóstico para o animal. A arginase tem valor de diagnóstico em eqüinos, bovinos, ovinos, caprinos e cães (TENNANT, 1997).

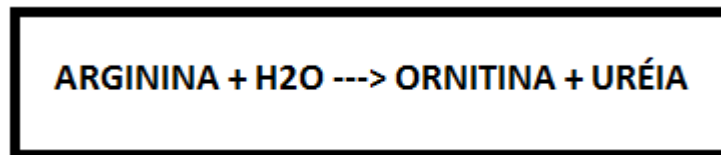


Figura 3. Representação da reação da enzima Arginase

Tabela 5. Valores de referência da enzima Arginase

Espécie	Valores de referência (U/L)
Canina	0 - 14
Felina	0 - 14

Glutamato desidrogenase (GLDH)

A GLDH tem por ação catalisar a incorporação de amônia, como grupo amina, no alfa-cetoglutarato gerando glutamato (Figura 4). A GLDH é utilizada para avaliar necrose hepática em ovinos, caprinos e bovinos. Segundo Tennant (1997), pode aumentar também no parto e associado à obstrução de ducto biliar. Normalmente a GLDH tem uma resposta mais rápida do que a GGT, mas também volta aos níveis normais mais rapidamente. Müller (2001) descreve que animais infestados com *Fasciola hepatica* têm níveis de GLDH aumentados até cerca de 2 semanas após a infestação, enquanto a GGT aumenta só a partir da sexta semana.

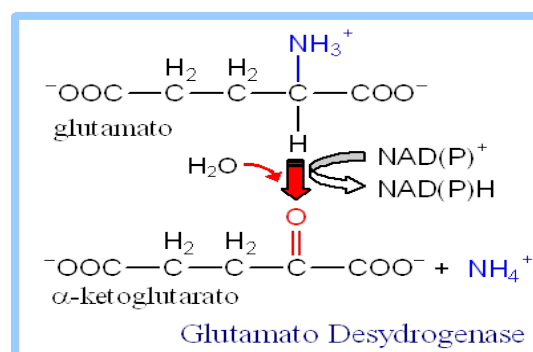


Figura 4. Representação da reação da enzima GLDH

Tabela 6. Valores de referência da enzima GLDH

Espécie	Valores de referência (U/L)
Equina	0 - 11,8
Bovina	31

Ornitina carbamiltransferase (OCT)

A OCT está presente em altas quantidades no fígado, possuindo especificidade para diagnosticar alterações neste órgão. Tennant (1997) relata que a OCT tem uma sensibilidade semelhante à ALT para diagnóstico de necrose hepática no cão. Esta enzima pode estar relacionada também com a fasciolose em bovinos.

Tabela 7. Valores de referência da enzima OCT

Espécie	Valores de referência (U/L)
Bovina	1 - 20

Sorbitol desidrogenase (SDH)

A SDH é uma enzima utilizada principalmente para diagnóstico de lesão hepatocelular aguda em equinos, podendo também ser usada em substituição a GLDH em ruminantes. A SDH possui meia vida muito curta, de no máximo 24 a 48 horas e apresenta um pico longo após a lesão retornando aos valores normais em cerca de três dias, devendo ser por este motivo analisada rapidamente (MEYER et al., 1995).

Tabela 8. Valores de referência da enzima SDH

Espécie	Valores de referência (U/L)
Canina	2,9 - 8,2
Felina	3,9 - 7,7
Bovina	4,3 - 15,3

Tripsina

A tripsina tem por ação a proteólise de proteínas e peptídeos produzindo aminoácidos. A tripsina é uma enzima produzida inicialmente pelo pâncreas na forma de tripsinogênio, sendo convertido em tripsina pela enteroquinase intestinal ou pela própria tripsina. No plasma, ela pode ocorrer na forma de tripsina, tripsinogênio ou do complexo antitripsina. Um tipo de imunoensaio específico é capaz de detectar as três formas de tripsina, sendo denominado de TLI (trypsin-like immunoreactivity ou imunorreatividade semelhante à tripsina). Conforme Kramer e Hoffmann (1997), o aumento da TLI pode ocorrer nos casos de pancreatite aguda.

Tabela 9. Valores de referência da enzima tripsina

Espécie	Valores de referência (U/L)
Canina	5 - 35 µg/L
Bovina	2 - 8

Amilase (Amyl)

A amilase caracteriza-se por ser uma metaloenzima Ca^{2+} dependente, que atua no intestino hidrolisando polímeros de glicose (amido, amilopectina e glicogênio) nas ligações glicosídicas α -1,4, produzindo maltose e dextrina limite (Figura 5). Cães e humanos possuem no plasma 4 e 7 isoenzimas de amilase, respectivamente, o que pode ser uma característica importante para realização de diagnósticos, pois sabe-se que existe amilase em vários tecidos (glândulas salivares, cérebro, pulmão) exceto no fígado. O nível de amilase é 6 vezes maior no pâncreas e no duodeno do que em outros tecidos.

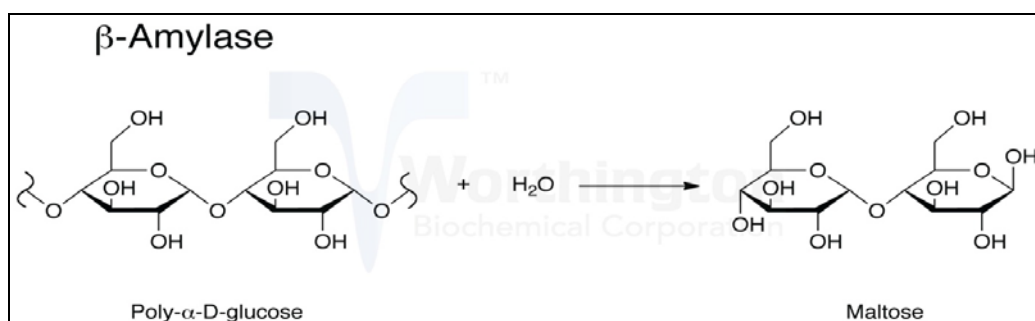


Figura 5. Representação da reação da enzima amilase

A elevação de amilase no plasma de cães pode ser indicativa de pancreatite aguda, obstrução intestinal, falha renal, obstrução urinária, neoplasias do pâncreas, hiperadrenocorticism, obstrução das glândulas salivares e administração de drogas (cortisol, opiáceos). Pode ocorrer também a presença de amilase na urina em decorrência de pancreatite, lesões das glândulas salivares (exceto em cães) e insuficiência renal (KRAMER e HOFFMANN, 1997). A amilase é removida do organismo em grande parte por filtração renal e eliminada na urina. Sendo assim, uma das causas de hiperamilasemia é a diminuição da filtração glomerular. Entretanto, quando descartamos a possível insuficiência renal, doenças pancreáticas devem ser investigadas, pois a amilase tem alta especificidade para lesão pancreática.

Casos mais raros, a hiperamilasemia pode ocorrer devido a traumas cerebrais (GONZÁLES e SILVA, 2006). Não há relatos sobre aumento de produção de amilase pelo uso de drogas, entretanto, sabe-se que algumas drogas podem causar pancreatite e, conseqüentemente, hiperamilasemia (WILLARD et al., 1993). Devido à presença de atividade da amilase em vários tecidos, como intestino, rins e útero, e a o alto custo das isoenzimas como método de diagnóstico, considera-se que para pancreatite em cães o aumento da amilase deva ultrapassar 3 ou 4 vezes os valores de referência (BROBST, 1997).

Tabela 10. Valores de referência da enzima amilase

Espécie	Valores de referência (U/L)
Canina	185 - 700
Equina	75 - 150
Bovina	800 - 1200

Lipase (LIP)

A lipase tem por ação catalisar a hidrólise de triglicerídeos liberando ácidos graxos e glicerol (Figura 6). A aplicação desta enzima normalmente ocorre em conjunto com a amilase para diagnosticar pancreatite. Brobst (1997) cita que a lipase pode aumentar devido a doenças hepáticas e renais. Além disso, a manipulação de vísceras (estômago, fígado e intestino) durante cirurgias e a administração de dexametasona podem acarretar no aumento sérico desta enzima. Quigley et al. (2001) demonstraram evidências de neoplasias hepáticas e pancreáticas serem produtoras de lipase, aumentando a concentração sérica da enzima.

A LDH pode ser utilizada para avaliar cardiomiopatias diversas (isquemia, endocardite bacteriana, dirofilariose, trombose aórtica e infarto do miocárdio). A LDH aumenta menos rapidamente que a CK, mas também mantém os valores elevados por mais tempo. Após o infarto agudo do miocárdio, em humanos, a LDH atinge valores acima da referência após 16 horas, atingindo valores máximos em 40 horas e mantendo a atividade elevada por até 8 dias (CHAPELLE, 1994). A LDH também pode ser utilizada em casos de meningite bacteriana, ocorrendo nestes casos incremento da isoenzima LDH5 e um pequeno aumento da LDH4 (NAZIFI et al., 1997). Em grandes animais o aumento do LDH pode ser um achado de problemas hepáticos como colelitíase, fasciolose e insuficiência hepática (SMITH, 1993).

Creatina quinase (CK)

A CK tem por ação catalisar a fosforilação reversível da creatina (adição de um grupo fosfato à creatina) pela adenosina trifosfato (ATP) com a formação de fosfocreatina (Figura 7). A CK também conhecida como creatina fosfoquinase (CPK) possui quatro isoenzimas que podem ser fundamentais para sua avaliação. A CK-MM presente nos músculo esquelético e cardíaco, a CK-BB presente no cérebro, a CK-MB presente no músculo cardíaco e a CK-Mt que responde por 15% da atividade da CK do músculo cardíaco (KRAMER e HOFFMANN, 1997). Estas isoenzimas apesar de serem importantes para determinação do local afetado e de uso consagrado em medicina humana, na medicina veterinária ainda não há utilidade prática.

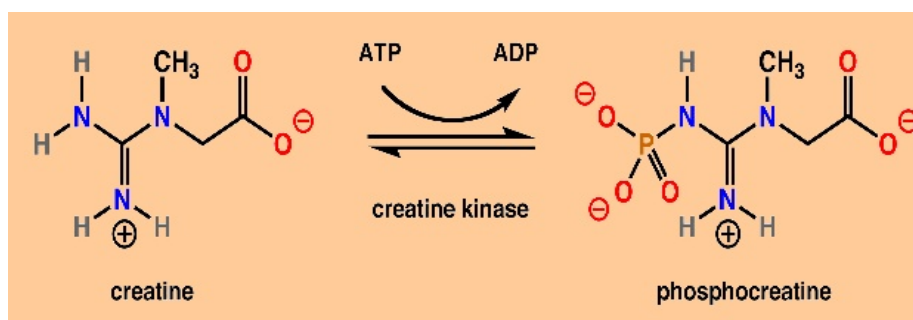


Figura 7. Representação da reação da enzima CK

A CK é a enzima mais sensível para indicar lesão muscular. O aumento da atividade plasmática desta enzima pode ocorrer por injeção muscular, decúbito prolongado, convulsões, esforço prolongado e outras lesões musculares. Tadich et al. (2000) demonstraram o incremento de CK em bovinos transportados por longos períodos, este aumento ocorre pelo esforço físico

que são submetidos os animais. Há também limitações no uso das isoenzimas, conforme Wyatt et al. (1998), o uso da isoenzima CK-MB não é um indicador confiável de lesão cardíaca em cães. Isto se deve a meia vida da CK-MB ser muito curta, não havendo tempo hábil para esta enzima ser avaliada.

Tabela 13. Valores de referência da enzima CK

Espécie	Valores de referência (U/L)
Canina	1,15 - 28,4
Felina	7,5 - 28,2
Equina	2,4 - 23,4
Bovina	4,8 - 12,1

Colinesterase (ChE)

Existem duas enzimas conhecidas por este nome, a acetilcolinesterase (AChE) ou colinesterase verdadeira e a butirilcolinesterase (ButChE) ou pseudocolinesterase, sendo as duas produzidas em locais distintos. A acetilcolinesterase é uma enzima integrante da junção mioneural da substância cinzenta do cérebro e dos eritrócitos. A butirilcolinesterase é encontrada no plasma, substância branca do cérebro, fígado, pâncreas e mucosa intestinal. O aumento da atividade destas enzimas no sangue pode estar relacionado à lesão no sistema nervoso central (GONZÁLEZ e SILVA, 2006).

Tabela 14. Valores de referência da enzima colinesterase

Espécie	Valores de referência (U/L)	
	AChE	ButChE
Canina	270	1219 - 3020
Felina	540	640 - 1400
Equina	450 - 790	2000 - 3100
Bovina	1270 - 2430	70

Geralmente a solicitação acetilcolinesterase ocorre quando há suspeita de intoxicação por organofosforados ou carbamatos, nestes casos, identifica-se a diminuição da atividade desta enzima no sangue e não o aumento como acontecem em outras alterações. A acetilcolinesterase

serve para fazer o diagnóstico diferencial entre as substâncias tóxicas, uma vez que não tem uma relação muito grande com a gravidade dos sinais clínicos (OSWILER, 1998). Conforme Gava (2001), a avaliação da acetilcolinesterase varia muito com o tempo e quantidade do produto ingerido. Kramer e Hoffmann (1997) relatam que a AChE está presente em quantidades muito pequenas no plasma, por isso, normalmente avalia-se a atividade enzimática da ButChE como indicador da atividade enzimática da AChE na junção mioneural. Bogin (1994) cita que a diminuição da atividade da colinesterase também pode ocorrer por má nutrição, anemia ou doenças hepáticas.

Glutation peroxidase (GSH-Px)

A GSH-Px é uma enzima intracelular presente nos eritrócitos que contém 4 átomos de selênio por molécula. Segundo Alonso (1997), a GSH-Px representa mais de 75% do selênio sanguíneo, portanto a GSH-Px pode ser usada para avaliar a deficiência deste mineral. A deficiência de selênio é conhecida por estar relacionada ao aumento de incidência de mastite, degeneração testicular, imunossupressão, aborto, retenção de placenta, miopatia cardíaca e doenças dos músculos brancos. Pavlata et al. (2001) observaram que animais deficientes em selênio, quando submetidos a esforço físico intenso, têm maior lesão tecidual e por consequência níveis elevados de enzimas como AST, CK e LDH.

Tabela 15. Valores de referência da enzima GSH-Px

Espécie	Valores de referência (U/L)
Canina	8921 ± 237
Felina	12135 ± 616
Equina	7931 ± 1620
Bovina	100 - 200 U/g Hb

Conclusão

A utilização das enzimas clínicas na rotina da atividade clínica pode favorecer o diagnóstico e controle de patologias na medicina veterinária. Entretanto, a falta de recursos financeiros para realização destes exames bioquímicos torna limitada a implementação em larga escala destas ferramentas de diagnóstico, tornando o diagnóstico e a tomada de decisão da clínica veterinária mais lenta devido à falta de informação completar.

Referências

- ALONSO, M. L., MIRANDA, M., HERNANDEZ, J. et al. Glutation peroxidasa (GSHPx) en las patologías asociadas a deficiencias de selenio en rumiantes. *Archivos de Medicina Veterinária*. v. 29, p.171-180, 1997.
- BALOGH, N. Biochemical and antioxidant changes in plasma and erythrocytes of pentathlon horses before and after exercise. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 30, n.4, p.214-218, 2001.
- BOGIN, E. Handbook for Veterinary Clinical Chemistry. [s.l.]: Kodak, 1994. BROBST, D. F. Pancreatic Function. In: KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. (Ed.) *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 5th.ed. San Diego: Academic Press, 1997. cap.14, p.353-366.
- BUSH, B. M. Interpretation of laboratory results for small animal clinicians. Oxford: Blackwell Scientific, 1991.
- CARDINET III, G. H. Skeletal Muscle Function. In: KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. (Ed.) *Clinical biochemistry of domestic animals*. 5th.ed. San Diego: Academic Press, 1997. cap.16, p.407-440.
- CENTER, S. A.; HORNBUCKLE, W. E.; HOSKINS, J. D. O Fígado e o Pâncreas. In: HOSKINS, J. D. (Ed.) *Pediatria Veterinária: Cães e Gatos do Nascimento aos Seis Meses*. 2.ed. Rio de Janeiro: Interlivros, 1997. cap. 11, p.172-204.
- CHAPELLE, J. P. Diagnóstico bioquímico del infarto de miocárdio.. In: SASTRE, F. G. (Ed.). *Bioquímica Clínica*. Barcelona: Barcanova, 1994. p. 235-256.
- CORNELIUS, L. M. Anormalidade do perfil Bioquímico Padrão. In: LORENZ, M. D.; CORNELIUS, L. M. (Ed.) *Diagnóstico clínico em pequenos animais*. 2.ed. Rio de Janeiro: Interlivros, 1996. cap. 61, p. 435-478. 26
- DIMSKI, D. S. Fígado e Pâncreas Exócrino. In: GOLDSTON, R. T.; HOSKINS, J. D. (Ed.) *Geriatrics e gerontologia: Cães e gatos*. São Paulo: Roca, 1999. cap. 11, p. 227-250.
- EGLI, C. P.; BLUM, J. W. Clinical, haematological, metabolic and endocrine traits during the first three months of life of suckling Simmentaler calves held in a cow-calf operation. *Journal of Veterinary Medicine*, v.45, p.99-118, march 1998.
- GELLA, J. Enzimología Clínica. In: SASTRE, F. G. (Ed.) *Bioquímica clínica*. Barcelona: Barcanova, 1994. p. 113-124.
- GONZALEZ, F.H.D.; SILVA, S.C. Introdução à bioquímica clínica veterinária. 2.ed. Porto Alegre, RS: Editora da Universidade/UFRGS, 2006. 358p.
- JESCHKE, M.; et al. Cell proliferation, apoptosis, NF-B expression, enzyme, protein, and weight changes in liver of burned rats. *American Journal Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2001.
- KERR, M. G. *Veterinary Laboratory Medicine: Clinical biochemistry and hematology*. Oxford: Blackwell Scientific, 1989.
- KRAMER, J. W.; HOFFMANN, W. E. Clinical enzymology. In: KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. (Ed.) *Clinical biochemistry of domestic animals*. 5th.ed. San Diego: Academic Press, 1997. cap. 12, p. 303-325.
- LORENZ, M. D. Atraso do Crescimento. In: LORENZ, M. D.; CORNELIUS, L. M. (Ed.) *Diagnóstico Clínico em Pequenos Animais*. 2.ed. Rio de Janeiro: Interlivros, 1996. cap. 12, p. 72-77.
- MACLACHLAN, N. J., CULLEN, J. M. Fígado, sistema biliar, e pâncreas exócrino. In: CARLTON, W. W.; MCGAVIN, M. D. *Patologia Veterinária especial de Thomson*. 2.ed. Porto Alegre: ArtMed, 1998. cap. 2, p. 95-131.
- MÉNDEZ, M. C. Intoxicação Crônica por Cobre. In: RIET-CORREA, F. et al. (Ed.) *Doenças de Ruminantes e Equinos*. São Paulo:Varela, 2001. v. 2, cap. 2, p. 181-186.
- MÉNDEZ, M. C., RIET-CORREA, F. Plantas Hepatotóxicas. In: RIET-CORREA, F. et al. (Ed.) *Doenças de Ruminantes e Equinos*. São Paulo:Varela, 2001a. v. 2, cap. 3, p. 219-227

- MÉNDEZ, M. C., RIET-CORREA, F. Plantas que causam Necrose Muscular. In: RIETCORREA, F. et al. (Ed.) Doenças de Ruminantes e Equinos. São Paulo: Varela, 2001b. v. 2, cap. 3, p. 250-252.
- MEYER, D. J.; COLES, E. H.; RICH, L. J. Medicina de laboratório Veterinária: interpretação e diagnóstico. 1.ed. São Paulo: Roca, 1995.
- MÜLLER, G. Fasciolose. In: RIET-CORREA, F. et al. (Ed.) Doenças de Ruminantes e Equinos. São Paulo:Varela, 2001. v. 2, cap. 1, p. 118-130.
- NAZIFI, S.; REZAKHANI, A.; BADRAN, M. Evaluation of hematological, serum biochemical and cerebrospinal fluid parameters in experimental bacterial meningitis in the calf. *Journal of Veterinary Medicine*, v.44, p.55-63, 1997.
- OSWEILER, G. D. Toxicologia Veterinária. Porto Alegre: ArtMed, 1998. p.526.
- PAVLATA, L.; PECHOVÁ, A.; ILLEK, J. Muscular dystrophy in dairy cows following a 28 change in housing technology. *Acta Veterinaria Brno*, p.269-275, 2001.
- PEEK, S. F. et al. Hypokalemia, Muscle Weakness and Recumbency in Dairy Cattle (17 Cases 1991-1998). In: Annual Convention American Association of Bovine Practitioners, 34, 2001, Vancouver, [Proceedings...]
- QUIGLEY, K. A.; JACKSON, M.; HAINES, D. M. Hyperlipasemia in six dogs with pancreatic or hepatic neoplasia: evidence for tumor lipase production. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 30, n.3, p.114-120, 2001.
- SMITH, B. P. Tratado de Medicina Interna de Grandes Animais. São Paulo: Manole, 1993.
- SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1999.
- TADICH, N., GALLO, C.; ALVARADO, M. Efectos de 36 horas de transporte terrestre con y sin descanso sobre algunas variables sanguíneas indicadoras de estrés en bovinos. *Archivos de Medicina Veterinária*, v.32, n.2, p.171-183, 2000.
- TENNANT, B. C. Hepatic Function. In: KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. (Ed.) Clinical biochemistry of domestic animals. 5th.ed. San Diego: Academic Press, 1997. cap.13, p.327-352.
- WILLARD, M.; TVEDTEN, H.; TURNWALD, G. H. Diagnostico clínico patológico práctico en los animales pequeños. Buenos Aires: Intermedica, 1993.
- WYATT, K. M.; LABUC, R.; WYATT, G. L. Measurement of creatine kinase MB in canine cardiac patients. *Australian Veterinary Journal*, v.76, n.12, 1998.