

PROTEÍNAS DE FASE AGUDA EM CÃES: POSSÍVEIS APLICAÇÕES EM CIRURGIA

Camila Peres Rubio¹
Elizabeth Moreira dos Santos Schmidt²

RESUMO

As proteínas de fase aguda (PFA) são um grupo de proteínas do sangue que apresentam alteração nas suas concentrações em animais acometidos por infecções, inflamações, submetidos a trauma cirúrgico ou mesmo o estresse. A magnitude do aumento das proteínas de fase aguda está relacionada à intensidade do trauma cirúrgico. Como a concentração sanguínea das proteínas de fase aguda é diretamente proporcional ao grau de lesão tecidual e/ou de inflamação, espera-se que animais com complicações pós-operatórias apresentem concentrações protéicas mais elevadas. Assim, as PFAs podem ser utilizadas como ferramentas para monitorar a intensidade da resposta inflamatória e como marcadores precoces de complicações pós-operatórias.

Palavras-chave: proteína C-reativa, amilóide A sérico, pós-operatório, soro.

ACUTE PHASE PROTEINS IN DOGS: POSSIBLE APPLICATIONS IN SURGERY

ABSTRACT

The acute phase proteins (APP) are blood proteins that change their serum concentrations in animals with infections, inflammations, trauma, surgery or stress. The magnitude of increase of the APP is related to the intensity of surgical trauma. The serum concentration of the APPs is directly proportional to the degree of tissue injury and/or inflammation. Therefore animals with postsurgical complications will have increased concentrations of APPs. Thus, the APP concentrations may be an useful tool for evaluate the intensity of the inflammatory response to surgical trauma and as diagnostic markers of early postoperative complications.

Keywords: C-reactive protein, serum amyloid A, postoperative, serum.

PROTEÍNAS DE FASE AGUDA EN PERROS: POSIBLES APLICACIONES EN CIRUGÍA

RESUMEN

Las proteínas de fase aguda (PFA) son un grupo de proteínas de la sangre que muestran cambios en sus concentraciones en los animales que sufren de infecciones, inflamaciones, e trauma quirúrgico. La magnitud del aumento en las proteínas de fase aguda está relacionada con la intensidad del trauma quirúrgico. A medida que la concentración en sangre de las proteínas de fase aguda es directamente proporcional al grado de lesión de los tejidos y / o la inflamación, se espera que los animales con las complicaciones postoperatorias presentan mayores concentraciones de proteína. Por lo tanto, las PFAs pueden usarse como

¹ Departamento de Clínica Veterinária, Mestrado na área de Patologia Clínica Animal - FMVZ-Unesp, Botucatu. Correspondência

² Profª Ass. Dra. do Departamento de Clínica Veterinária e do Curso de Pós-graduação em Medicina Veterinária da FMVZ, Unesp, campus Botucatu

herramientas para supervisar la intensidad de la respuesta inflamatoria como marcadores tempranos de complicaciones postoperatorias.

Palabras clave: proteína C reactiva, y amiloide A sérico, postoperatoria, suero.

INTRODUÇÃO

As proteínas de fase aguda (PFA) são um grupo de proteínas do sangue que apresentam alteração nas suas concentrações em animais acometidos por infecções, inflamações, trauma cirúrgico ou mesmo o estresse (1-3). São consideradas componentes da resposta imune inata não-específica, envolvidas no restabelecimento da homeostasia e contenção do crescimento microbiano antes do desenvolvimento de uma resposta imune adquirida frente a um desafio. Assim, as concentrações das PFAs durante o curso da inflamação no organismo refletem o estado da ativação do sistema imune (4). Uma PFA é, portanto, definida como uma proteína que sofre alteração na sua concentração sérica em pelo menos 25% durante a resposta às citocinas pró-inflamatórias como interleucina (IL)-6, IL-1 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), secretadas no momento da inflamação (1,5).

Na reação inflamatória ocorrem alterações denominadas respostas de fase aguda. Essas respostas são induzidas pelas citocinas pró-inflamatórias que atuam como mensageiros entre o local da lesão e a síntese e liberação das proteínas de fase aguda (PFAs) principalmente pelos hepatócitos (6). A resposta de fase aguda é, portanto, uma reação sistêmica do organismo a um distúrbio local ou sistêmico causado por infecção, injúria tecidual, trauma ou cirurgia, crescimento neoplásico ou distúrbios imunológicos. No local em que há invasão de microorganismos e dano tecidual, são iniciadas respostas pelo próprio tecido associadas à produção de mais citocinas e de outros mediadores inflamatórios. Esses ativam receptores em diferentes células-alvos levando a uma reação sistêmica, resultando em ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, redução da secreção do hormônio de crescimento e alterações orgânicas clinicamente caracterizadas por febre, anorexia, equilíbrio do nitrogênio negativo e catabolismo de células musculares, além de outras alterações como leucocitose, aumento do cortisol sanguíneo e variações na concentração de proteínas de fase aguda, por modificações no metabolismo hepático (7). Dentro de poucas horas após a inflamação, o padrão das proteínas sintetizadas pelo fígado é alterado, resultando no aumento da concentração de algumas proteínas sanguíneas, as PFA positivas, e diminuição na síntese de outras, as PFA negativas (5).

As PFAs positivas apresentam respostas principais (ou maiores), moderadas e menores. As principais possuem baixa concentração (<1 $\mu\text{g/L}$) em animais saudáveis e aumentam em 100 a 1000 vezes na concentração sob estimulação, ocorrendo pico em 24 a 48 horas, quando então diminuem rapidamente durante a fase de recuperação do animal. As PFAs moderadas são aquelas que aumentam em cinco a 10 vezes sob ativação, com pico após dois a três dias, e diminuem suas concentrações mais lentamente que as PFA principais. As PFA com respostas menores são aquelas que aumentam gradualmente a sua concentração entre 50 a 100% (8). As PFAs negativas são aquelas em que suas concentrações diminuem pelo menos 25% do seu valor basal na resposta a inflamação. Nos cães, as principais PFA negativas são a albumina e a transferrina (8,9).

Em cães, há diferenças na magnitude e também no tempo da resposta ao distúrbio inflamatório. As principais PFAs positivas, como a Proteína C-Reativa e o Amiloide A Sérico (SAA) apresentam um aumento rápido e precoce nas suas concentrações. As PFAs moderadas (haptoglobina, α_1 -glicoproteína ácida e ceruloplasmina) necessitam de mais tempo para aumentar e retornar ao valor normal, com um declínio mais gradual (3,8).

As concentrações das PFAs na circulação estão relacionadas à gravidade do distúrbio e a extensão do dano tecidual. Apesar de serem denominadas de PFAs, há secreção e expressão contínua dessas proteínas em processos crônicos. No entanto, a concentração sanguínea dessas proteínas pode ser alterada de acordo com a evolução dessas condições (7).

O procedimento cirúrgico promove um trauma tecidual, que por sua vez produz uma reação inflamatória localizada e generalizada (resposta de fase aguda), além de uma reação imunossupressora e metabólica. Determinar a dinâmica destas reações pode auxiliar a quantificar o grau de trauma tecidual induzido pela cirurgia, compreender melhor diferenças nos processos inflamatórios entre procedimentos distintos e monitorar de forma mais adequada o período pós-operatório (10).

O objetivo desta revisão é descrever as principais PFAs utilizadas em cães, com ênfase nas suas alterações decorrentes do trauma cirúrgico.

REVISÃO DA LITERATURA

O fibrinogênio (FB) é uma betaglobulina, considerado uma proteína de fase aguda, sintetizada pelo fígado, cuja concentração plasmática eleva-se sob a ação estimuladora das interleucinas (IL-1 e IL-6) e do TNF- α liberados pelo processo inflamatório (11). Segundo Jain (12), durante o processo de inflamação aguda, a concentração plasmática desta proteína aumenta por vários dias, atingindo um pico entre o quinto e sétimo dias e o grau de hiperfibrinogenemia pode refletir a gravidade da inflamação, sendo considerada uma proteína de fase aguda moderada. Para cães, valores superiores aos de referência (100 - 300mg/dl) podem indicar processo inflamatório desde que a hemoconcentração não esteja presente (13).

A determinação do fibrinogênio plasmático é comumente usada, mas pode ser influenciada por outros fatores, além do processo inflamatório. A diminuição da concentração do fibrinogênio pode ser causada por consumo em coagulopatias ou pelo aumento da permeabilidade vascular, que pode mascarar uma hiperfibrinogenemia induzida por inflamação e tornar a interpretação dos resultados difícil (6).

A proteína C-reativa (CRP) possui peso molecular de 100 kDa (cinco subunidades de 20 kD cada) (14). Esta proteína tem papel importante na proteção contra infecção, eliminação de dano tecidual e regulação da resposta inflamatória (15). Ela inibe a quimiotaxia e a “explosão respiratória” de neutrófilos (16), liga-se diretamente a vários micro-organismos, degenerando células e restos celulares, ativando o sistema complemento pela via clássica C1q e atua também como opsonina (5).

Assim como em humanos, a CRP é conhecida como um marcador útil da inflamação aguda em cães. A CRP em cães apresenta rápida e precoce elevação na sua concentração e um declínio muito rápido, sendo assim um teste útil para indicar a situação do animal no momento da colheita da amostra. O soro de cães saudáveis contém menos de 5 mg/L CRP. No entanto, após o estímulo inflamatório promovido por uma cirurgia, observa-se um aumento na sua concentração em quatro horas e o pico de sua concentração ocorre em 24 horas (3,17). Após trauma cirúrgico em cães, observa-se aumento de 95 vezes na concentração da CRP, sendo esta considerada uma PFA principal em cães (3).

A CRP tem sido reconhecida como um marcador da intensidade da injúria tecidual, ou seja, sua concentração aumenta proporcionalmente ao grau da inflamação (18, 19). Além disso, observa-se aumento nas concentrações de CRP antes de quaisquer alterações hematológicas, sendo em muitos casos este aumento o único indicador de um processo inflamatório (20). Michelsen et al. (18) verificaram que cadelas submetidas à ovariectomia por cirurgiões inexperientes apresentaram concentrações de CRP significativamente maiores no período de quatro a seis horas após a cirurgia quando

comparadas às concentrações de cadelas submetidas ao mesmo procedimento, porém, realizado por cirurgiões experientes.

Yamamoto et al. (21) realizaram um estudo em 29 cães submetidos a diferentes tipos de cirurgia. A concentração da CRP aumentou de forma significativa na maioria dos cães 24 a 48 horas após os procedimentos, sendo as menores concentrações observadas no grupo de animais submetidos a ovariectomia convencional e suas concentrações diminuíram significativamente quando as suturas cirúrgicas foram removidas. Dabrowski et al. (22) demonstraram que houve um aumento significativo com relação ao período pré-operatório, nas concentrações de CRP, 24 horas após ovariectomia, em cadelas para tratamento de piometra, com e sem complicações no período pós-operatório. No entanto, as concentrações de CRP do grupo de animais sem complicações diminuíram em até 48 horas após o procedimento, e no grupo com complicações pós-operatórias, as concentrações de CRP começaram a diminuir sete dias após o procedimento cirúrgico. Dabrowski et al. (23) demonstraram que cadelas saudáveis submetidas a ovariectomia apresentaram um aumento máximo e significativo na concentração de CRP 24 horas após o procedimento cirúrgico, com rápido declínio nos outros dias.

Serin e Ulutas (24) verificaram que as concentrações da CRP aumentaram até 14 vezes, em relação aos valores pré-operatórios, 24 horas até sete dias após ovariectomia em cadelas saudáveis. Em outro estudo, a concentração da CRP foi significativamente maior do que os valores pré-cirúrgicos em cadelas 12 horas após serem submetidas à cirurgia de ovariectomia e também significativamente maior do que os animais do grupo controle, os quais receberam apenas anestesia. Nos animais submetidos à cirurgia, as concentrações da CRP também estiveram significativamente elevadas no período de 28 e 36 horas após o procedimento (25). Em cães submetidos a trauma cirúrgico decorrente de implante de enxerto de aorta abdominal, a concentração da CRP aumentou rapidamente após o procedimento, sendo que seu pico ocorreu em até 24 horas (26).

Alfa₁-glicoproteína ácida (AGP), também denominada de orosomucoide, é uma glicoproteína com peso molecular de aproximadamente 43 kDa, sintetizada e secretada principalmente por hepatócitos (7,27,28). Foi demonstrado que linfócitos também produzem AGP, o que pode explicar o seu nível sérico elevado em cães e gatos com linfoma (29). A produção extrahepática de AGP foi observada em humanos nos rins, intestino e coração, e por diferentes tipos de leucócitos (27).

A função biológica da AGP ainda permanece limitada, mas é uma PFA com função na imunomodulação e inflamação (27,30). É conhecida por suprimir a função imune, como a fagocitose de neutrófilos e blastogênese de linfócitos por modular os efeitos da IL-1, IL-6 e do TNF- α (31). Em estudos realizados por Ganrot (32), nos quais avaliou a AGP em cães saudáveis, observou-se, ao se induzir o processo inflamatório, rápido e significativo aumento desta proteína, com duração média de aproximadamente 5,5 dias. Hagman (33) observou que a concentração média de AGP em cadelas com piometra era quatro vezes maior do que em cadelas saudáveis. Hayashi et al. (34) observaram que o procedimento de ovariectomia aumentou a concentração sérica da CRP, assim como da AGP.

A concentração de AGP em cães saudáveis pode variar conforme a idade, o ambiente, a raça e com a gestação (14). Em cães filhotes, a concentração da AGP é baixa e aumenta gradualmente com a idade (27). Kuribayashi et al. (35) demonstraram que em cadelas gestantes a concentração da AGP era o dobro em relação a concentração média de cadelas não gestantes e saudáveis. Isto ocorre devido uma reação inflamatória induzida por invasão endometrial embrionária (3).

Yuki et al. (14) relataram que a concentração sérica da AGP esteve mais elevada em cães com infecções, especialmente agudas, além de ser um marcador útil para avaliar o curso

de distúrbios inflamatórios, uma vez que o processo de reparação continua ocorrendo se a concentração da AGP permanecer aumentada.

A ceruloplasmina (Cp) é uma α_2 -glicoproteína considerada uma PFA moderada em cães (36). Possui peso molecular de 151 kDa e é sintetizada principalmente por hepatócitos (37). Esta proteína é a principal proteína de ligação do metal cobre no sangue. Atua como um agente antiinflamatório devido a sua capacidade de minimizar a formação de radical aniônico superóxido, gerado por leucócitos polimorfonucleares durante a inflamação, e que poderia causar danos teciduais (38). Solter et al. (39) comprovaram que tanto a Cp como a haptoglobina, são seis vezes mais sensíveis do que a concentração de fibrinogênio e a contagem de leucócitos na detecção de processos inflamatórios em cães. Em cães, ocorre um aumento intenso na concentração de Cp após um trauma cirúrgico, decorrente de implante de enxerto de aorta abdominal, ocorrendo pico duas a três vezes acima do valor de referência 96 horas após o procedimento (26). No estudo realizado por Serin e Ulutas (24) a concentração da Cp aumentou significativamente, em relação aos valores pré-cirúrgicos, após ovariectomia em cadelas, com pico em até 72 horas após o procedimento.

A haptoglobina (Hp) possui peso molecular de 81 kDa (40). A maioria das suas atividades está relacionada à formação do complexo Hp-hemoglobina. Atua também regulando as reações da imunidade inata sobre os leucócitos (resposta antiinflamatória) e possui efeito bacteriostático direto, ou seja, a Hp torna o ferro indisponível para a bactéria que o necessita para seu crescimento (41). Pulmão, tecido adiposo, baço e rins também podem produzir a Hp (42,43).

A Hp canina é particularmente sensível aos glicocorticóides. Assim, concentrações elevadas desta proteína podem ser encontradas após o tratamento com glicocorticóides (44, 45). Foi demonstrado aumento nas concentrações de Hp e fibrinogênio em cães com hiperadrenocorticism, com ou sem inflamação (46,47). Couto et al. (48) demonstraram que cães da raça Greyhound saudáveis apresentaram concentrações séricas menores de Hp do que cães de outras raças sugerindo assim, que deve-se estar atento ao interpretar resultados de PFA nas diferentes raças de cães.

A resposta da Hp em cães ao trauma cirúrgico segue o mesmo curso de humanos, com pico nas suas concentrações 120 horas após a cirurgia, seguido por declínio gradual (26). Em cadelas que foram submetidas a ovariectomia para tratamento de piometra, as concentrações de Hp apresentaram-se significativamente aumentadas naquelas com complicações no período pós-operatório. No grupo de cadelas sem complicações no período pós-operatório, as concentrações de Hp se mantiveram semelhantes aos valores da avaliação pré-cirúrgica (22). Serin e Ulutas (24) observaram aumento significativo nas concentrações da Hp 48 e 72 horas após o procedimento de ovariectomia em cadelas, em relação aos valores pré-operatórios. Dabrowski et al. (23) observaram um aumento significativo na concentração da Hp somente após 72 e 120 horas após o a ovariectomia em cadelas saudáveis, em relação aos valores pré-cirúrgicos.

O amiloide A sérico (SAA) é uma proteína com um peso molecular de 15 kDa (3). Seu papel fisiológico na defesa durante a inflamação não é bem conhecido, mas inclui a detoxificação de endotoxinas, inibição de linfócitos, inibição da proliferação de células endoteliais, inibição de agregação plaquetária e inibição da adesão do linfócito T à proteína da matriz celular (49). O SAA está envolvido no recrutamento quimiotático de células inflamatórias ao local da infecção (50).

O SAA possui três isoformas denominadas SAA1, SAA2 e SAA3. As duas principais isoformas circulantes são o SAA1 e SAA2, os quais são produzidos pelo fígado durante a resposta de fase aguda. A isoforma SAA3 é sintetizada principalmente em tecidos extrahepáticos (41). Eckersall et al. (51) demonstraram que a concentração de SAA3 mamária (M-SAA3) estava significativamente maior nas células epiteliais secretoras das glândulas

mamárias de vacas infectadas por bactérias patogênicas. Portanto, além de sua produção hepática, há também produção em tecidos como intestino, rim, medula óssea, adipócitos (quando há hiperglicemia) e glândula mamária (em casos de mastite) em diferentes espécies animais, servindo como potencial marcador local de atividade inflamatória (3,41,52).

Em cães, o SAA é considerado uma das principais PFAs por sua concentração elevada durante a resposta de fase aguda e por seu rápido declínio com a resolução do distúrbio inflamatório (3). Segundo Dabrowski et al. (23), as concentrações de CRP e SAA refletem a ativação do sistema imune e podem ser usadas para avaliar o estado de saúde de cadelas ou monitorar complicações pós-operatórias, pois cadelas com piometra apresentaram concentrações muito elevadas de CRP e SAA, como resultado de uma produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias por neutrófilos e macrófagos. Após a ovariectomia, essas concentrações diminuíram gradativamente, demonstrando a resolução do processo e a diminuição da resposta inflamatória à agressão cirúrgica.

A α_1 -antitripsina é uma proteína inibidora de protease com resposta de fase aguda moderada em cães. Ela é sintetizada principalmente no fígado durante a resposta inflamatória para remover proteases que são liberadas por fagócitos e outras células do sistema imune no local da injúria minimizando os efeitos prejudiciais ao tecido (1,7).

Conner et al. (26) observaram que as concentrações da α_1 -antitripsina não aumentaram significativamente em cães submetidos a um procedimento cirúrgico para implantar enxerto de aorta abdominal. Os autores sugeriram que a ausência de resposta da proteína após cirurgias em cães junto ao fato da α_1 -antitripsina, outra PFA em humanos do grupo de antiproteases, estar ausente no plasma canino, poderia indicar que o sistema inibidor de proteases que atua durante a resposta de fase aguda no cão difere deste mesmo sistema no homem, uma vez que as concentrações da α_1 -antitripsina dobraram após procedimento cirúrgico de colecistectomia nesta espécie. Hughes et al. (53) observaram que as concentrações séricas desta proteína não apresentaram diferenças entre cães saudáveis e hospitalizados, no entanto, verificaram que cadelas saudáveis castradas possuíam concentrações significativamente menores que cadelas saudáveis não castradas.

A transferrina, considerada uma PFA negativa em mamíferos, é uma glicoproteína sanguínea responsável pelo transporte de ferro na circulação. Em cães e gatos, a determinação das suas concentrações tem sido usada amplamente para a avaliação do metabolismo do ferro e homeostase (3). Concentrações diminuídas de transferrina podem ser consequência da produção inadequada de transferrina por danos nos hepatócitos, doença renal, leucemias, inflamação aguda e crônica (7). Em um estudo realizado em humanos, a concentração da transferrina diminuiu no período pós-operatório de cirurgias abdominais (54).

A magnitude do aumento das proteínas de fase aguda foi relacionada à intensidade do trauma cirúrgico, sendo ampla quando ocorre uma lesão tecidual mais severa, tal como uma cirurgia ortopédica (1,20).

Como anteriormente citado, Serin e Ulutas (24), demonstraram que a CRP, Hp e Cp podem ser utilizadas como marcadores diagnósticos de rotina para avaliar complicações pós-operatórias, assim como monitorar a recuperação, pois verificaram rápida elevação nas concentrações destas proteínas após ovariectomia e declínio gradual das concentrações de Hp e Cp, coincidindo com a recuperação das cadelas.

Existem vários métodos validados para a determinação das concentrações das PFAs em cães, como a imunoturbidimetria, ELISA, imunodifusão, teste de aglutinação em látex, nefelometria, espectrofotometria, por meio de kits comerciais ou por eletroforese (36,44,55-57).

A eletroforese compreende uma ferramenta importante para o fracionamento de proteínas do sangue. Com esta técnica, as proteínas são agrupadas numa série de bandas definidas pela sua massa molecular relativa (7).

Alves et al. (58) identificaram, ao utilizar a técnica de eletroforese em gel de poliacrilamida contendo dodecil sulfato de sódio (SDS-PAGE), 29 proteínas no proteinograma sérico de gatas submetidas à ovariectomia convencional e por videolaparoscopia e observaram resposta inflamatória mais intensa nas fêmeas submetidas a ovariectomia convencional, evidenciada pela elevação nas concentrações de ceruloplasmina, hemopexina, haptoglobina e α_1 -glicoproteína ácida no traçado eletroforético.

Schmidt et al (59) também utilizaram a eletroforese por SDS-PAGE e identificaram, em cadelas submetidas a ovariohisterectomia, diminuição nas concentrações de ceruloplasmina após o procedimento cirúrgico, indicando uma possível relação entre a síntese desta proteína e a ausência do 17-beta estradiol.

Apesar de diversos estudos estarem sendo realizados, ainda há necessidade de pesquisas adicionais para determinar o perfil e a cinética das PFA nos diferentes tipos de cirurgias.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A concentração sanguínea das PFAs é diretamente proporcional ao grau de lesão tecidual e/ou de inflamação, desta forma espera-se que animais com complicações pós-operatórias apresentem concentrações protéicas mais elevadas. Assim, as PFAs podem ser utilizadas como ferramentas para avaliar a intensidade e monitorar a resposta inflamatória no período pós-operatório.

REFERÊNCIAS

1. Murata H, Shimada N, Yoshioka M. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *Veterinary Journal*. 2004; 168:28-40.
2. Petersen HH, Nielsen JP, Heegaard PMH. Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Vet Res*. 2004;35:163-87.
3. Cerón JJ, Eckersall PD, Martinez-Subiela S. Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Vet Clin Pathol*. 2005;34:85-99.
4. Dabrowski R, Kostro K, Szczubial M. Concentrations of C-reactive protein, serum amyloid A, and haptoglobin in uterine arterial and peripheral blood in bitches with pyometra. *Theriogenology*. 2013;80:494-7.
5. Gruys E, Toussaint MJM, Niewold TA, Koopmans SJ. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci*. 2005;11:1045-56.
6. Kjelgaard-Hansen M, Jacobsen S. Assay validation and diagnostic applications of major acute-phase protein testing in companion animals. *Clin Lab Med*. 2011;31:51-70.
7. Eckersall PD. Proteins, proteomics and the dysproteinemias. In: Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML. *Clinical biochemistry of domestic animals*. 6a ed. Burlington: Academic Press; 2008. p.117-55.
8. Eckersall PD, Bell R. Acute phase proteins: biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *Vet J*. 2010;185:23-7.

9. Paltrinieri S. Early biomarkers of inflammation in dogs and cats: the acute phase proteins. *Vet Res Commun.* 2007;31:125-9.
10. Suter M, Martinet O, Spertini F. Reduced acute phase response after laparoscopic total extraperitoneal bilateral hernia repair compared to open repair with the Stoppa procedure. *Surg Endosc.* 2002;16:1214-9.
11. Andrews DA, Reagan WJ, DeNicola DB. Plasma fibrinogen in recognizing equine inflammatory disease. *Compend Contin Educ Pract Vet.* 1994;16:1349-57.
12. Jain NC. *Schalm's veterinary hematology.* 4a ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1986.
13. Sutton RH, Johnstone M. The value of plasma fibrinogen estimations in dogs. A comparison with total leucocyte and neutrophil counts. *J Small Anim Pract.* 1977;18:277-81.
14. Yuki M, Itoh H, Takase K. Serum alpha-1-acid glycoprotein concentration in clinically healthy puppies and adult dogs and in dogs with various diseases. *Vet Clin Pathol.* 2010;39:65-71.
15. Mold C, Rodriguez W, Rodic-Polic B, Du Clos TW. C-reactive protein mediates protection from lipopolysaccharide through interactions with Fc-gamma R. *J Immunol.* 2002;169:7019-25.
16. Mortensen RF, Zhong W. Regulation of phagocytic leukocyte activities by C-reactive protein. *J Leukoc Biol.* 2000;67:495-500.
17. Caspi D, Baltz ML, Snel F, Gruys E, Niv D, Batt RM, et al. Isolation and characterization of C-reactive protein from the dog. *Immunology.* 1984;53:307-13.
18. Michelsen J, Heller J, Wills F, Noble GK. Effect of surgeon experience on postoperative plasma cortisol and C-reactive protein concentrations after ovariohysterectomy in the dog: a randomised trial. *Aust Vet J.* 2012;90:474-8.
19. Kjelgaard-Hansen M, Strom H, Mikkelsen LF, Eriksen T, Jensen AL, Luntang-Jensen M. Canine serum C-reactive protein as a quantitative marker of the inflammatory stimulus of aseptic elective soft tissue surgery. *Vet Clin Pathol.* 2013;42:342-5.
20. Caspi D, Snel FW, Batt RM, Bennett D, Rutteman GR, Hartman EG, et al. C-reactive protein in dogs. *Am J Vet Res.* 1987;48:919-21.
21. Yamamoto S, Shida T, Miyaji S, Santsuka H, Fugise H, Mukawa K, et al. Changes in serum C-reactive protein levels in dogs with various disorders and surgical traumas. *Vet Res Commun.* 1993;17:85-93.
22. Dabrowski R, Kostro K, Lisiecka U, Szczubial M, Krakowski L. Usefulness of C-reactive protein, serum amyloid A component, and haptoglobin determinations in bitches with pyometra for monitoring early post-ovariohysterectomy complications. *Theriogenology.* 2009;72:471-6.

23. Dabrowski R, Wawron W, Kostro K. Changes in CRP, SAA and haptoglobin produced in response to ovariohysterectomy in health bitches and those with pyometra. *Theriogenology*. 2007;67:321-7.
24. Serin G, Ulutas PA. Measurement of serum acute phase proteins to monitor postoperative recovery in anoestrus bitches after ovariohysterectomy. *Vet Rec*. 2010;166:20-2.
25. Burton SA, Honor DJ, Mackenzie AL, Eckersall PD, Markham RJ, Horney BS. C-reactive protein concentration in dogs with inflammatory leukograms. *Am J Vet Res*. 1994;55:613-8.
26. Conner JG, Eckersall PD, Fergusson J, Douglas TA. Acute phase response in the dog following surgical trauma. *Res Vet Sci*. 1988;45:107-10.
27. Fournier T, Medjoubi NN, Porquet D. Alpha-1-acid glycoprotein. *Biochim Biophys Acta*. 2000; 1482:157-71.
28. Yuki M, Itoh H, Tamura K, Nishii N, Takaseet K. Isolation, characterization and quantitation of canine alpha-1-acid glycoprotein. *Vet Res Commun*. 2008;32:533-42.
29. Gahmberg CG, Anderson LC. Leukocyte surface origin of human alpha-1-acid glycoprotein (oromuroid). *J Exp Med*. 1978;148:507-21.
30. Hocheplied T, Berger FG, Baumann H, Libert C. Alpha-1-acid glycoprotein: an acute phase protein with inflammatory and immunomodulating properties. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2003;14:25-34.
31. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today*. 1994;15:74-80.
32. Ganrot K. Plasma protein response in experimental inflammation in the dog. *Res Exp Med*. 1973;161:251-61.
33. Hagman R. Serum α -1-acid glycoprotein concentrations in 26 dogs with pyometra. *Vet Clin Pathol*. 2011;40:52-9.
34. Hayashi S, Jinbo T, Iguchi T, Shimizu M, Shimada T, Nomura M, et al. A comparison of the concentrations of C-reactive protein and alpha 1-acid glycoprotein in the serum of young and adult dogs with acute inflammation. *Vet Res Commun*. 2001;25:117-26.
35. Kuribayashi T, Shimizu M, Shimada T, Honjyo T, Yamamoto Y, Kuba K, et al. Alpha 1-acid glycoprotein (AAG) levels in healthy and pregnant beagle dogs. *Exp Anim*. 2003;52:377-81.
36. Cerón JJ, Martínez-Subiela S. An automated spectrophotometric method for measuring canine ceruloplasmin in serum. *Vet Res*. 2004;35:671-9.
37. Helman NE, Gitlin JD. Ceruloplasmin metabolism and function. *Annu Rev Nutr*. 2002;22:439-58.

38. Broadley C, Hoover RL. Ceruloplasmin reduces the adhesion and scavenges superoxide during the interaction of activated plomorphonuclear leukocytes with endothelial cells. *Am J Pathol.* 1989;135:647-55.
39. Solter PF, Hoffmann WE, Hungerford LL, Siegel JP, Denis SHSt, Dorner JL. Haptoglobin and ceruloplasmin as determinants of inflammation in dogs. *Am J Vet Res.* 1991;52:1738-42.
40. Shim BS, Yoon CS, Oh SK, Lee TH, Kang YS. Studies on swine and canine serum haptoglobins. *Biochim Biophys Acta.* 1971;243:126-36.
41. Cecilian F, Cerón JJ, Eckersall PD, Sauerwein H. Acute phase proteins in ruminants. *J Proteomics.* 2012;75:4207-31.
42. Dobryszczyka W. Biological functions of haptoglobin-new pieces toban old puzzle. *Clin Chem Lab Med.* 1997;35:647-54.
43. Ebersole J, Cappelli D. Acute phase reactants in infectious and inflammatory diseases. *Periodontology.* 2000;23:19-49.
44. Harvey JW, West CL. Prednisone-induced increases in serum alpha-2-globulin and haptoglobin concentration in dogs. *Vet Pathol.* 1987;24:90-2.
45. Martínez-Subiela S, Ginel OJ, Cerón JJ. Effects of different glucocorticoid treatments on serum acute phase proteins in dogs. *Vet Rec.* 2004;154:814-7.
46. McGrotty YL, Arteaga A, Knottenbelt CM, Ramsey IK, Eckersall PD. Haptoglobin concentrations in dogs undergoing trilostane treatment for hyperadrenocorticism. *Vet Clin Pathol.* 2005;34:255-8.
47. Caldin M, Tasca S, Carli E, Bianchini S, Furlanello T, Martínez-Subiela S, et al. Serum acute phase protein concentrations in dogs with hyperadrenocorticism with and without concurrent inflammatory conditions. *Vet Clin Pathol.* 2009;38:63-8.
48. Couto CG, Cerón JJ, Parra MD, Martínez-Subiela S, Lazbik MC. Acute phase protein concentrations in retired racing Greyhounds. *Vet Clin Pathol.* 2009;38:219-23.
49. Urieli-Shoval S, Linke RP, Matzner Y. Expression and function of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states. *Curr Opin Hematol.* 2000;7:64-9.
50. Xu L, Badolato R, Murphy WJ, Longo DL, Anver M, Hales S, et al. A novel biologic function of serum amyloid A. Induction of T lymphocyte migration and adhesion. *J Immunol.* 1995;155:1184-90.
51. Eckersall PD, Young FJ, Nolan AM, Knight CH, McComb C, Waterston MM, et al. Acute phase proteins in bovine milk in an experimental model of *Staphylococcus aureus* subclinical mastitis. *J Dairy Sci.* 2006;89:1488-501.

52. Lin Y, Michael W, Rajala MW, Berger JP, Moller DE, Barzilai N, et al. Hyperglycemia-induced production of acute phase reactants in adipose tissue. *J Biol Chem.* 2001;276:42077-83.
53. Hughes D, Elliott DA, Washabau RJ, Kueppers F. Effects of age, sex, reproductive, and hospitalization on serum alpha 1-antitrypsin concentrations in dogs. *Am J Vet Res.* 1995;56:568-72.
54. Buttenschoen K, Buttenschoen DC, Berger D, Vasilescu C, Schafheutle S, Goeltenboth B, et al. Endotoxemia and acute-phase proteins in major abdominal surgery. *Am J Surg.* 2001;181:36-43.
55. Eckersall PD, Conner JG, Harvie J. An immunoturbidimetric assay for canine C-reactive protein. *Vet Res Commun.* 1991;15:17-24.
56. Kjelgaard-Hansen M, Kristensen AT, Jensen AL. Evaluation of a commercially available enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the determination of C-reactive protein in canine serum. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 2003;50:164-8.
57. Christensen M, Jacobsen S, Ichiyangi T, Kjelgaard-Hansen M. Evaluation of an automated assay based on monoclonal anti-human serum amyloid A (SAA) antibodies for measurement of canine, feline, and equine SAA. *Vet J.* 2012;194:332-7.
58. Alves AE, Ribeiro APC, Di Filippo PA, Apparicio MF, Fagliari JJ, Vicente ERR. Leucogram and serum acute phase protein concentrations in queens submitted to conventional or videolaparoscopic ovariectomy. *Arq Bras Med Vet Zootec.* 2010;62:86-91.
59. Schmidt EMS, Lima AFM, Thomazini CM, Moraes LF, Campoy G, Garcia CZ, et al. Serum protein concentrations in female dogs submitted to ovariohysterectomy determined by means of SDS-PAGE electrophoresis. *Vet Clin Pathol.* 2011;40:607.

Recebido em: 12/11/2013

Aceito em: 18/09/2014